



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION

SALVADOR ZUBIRAN

**Influenza Pandémica A H1N1 2009 en la Cohorte de Pacientes con VIH/SIDA del INCMNSZ durante la Primera Fase de la Epidemia en la Ciudad de México**

**TESIS DE POSGRADO**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

P R E S E N T A

Dr. Ariel Eduardo Campos Loza

Tutor de tesis

Dr. Luis Soto Ramírez

Asesores:

Dr. Guillermo Ruiz Palacios y Santos

Dr. Juan Gerardo Sierra Madero

Dra. Lourdes Guerrero Almeida

Dr. Arturo Galindo Fraga



México D.F.

Marzo 2010



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez**

Jefe de la Dirección de Enseñanza

**Dr. Luis E Soto Ramírez**

Tutor de Tesis

**Dr. Guillermo Ruiz Palacios y Santos**

Profesor Titular del Curso

## DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Primero a mis pacientes, que soy médico debido a sus padecimientos.

A toda la gran familia de trabajadores del Departamento de Infectología: secretarias, intendentes, biólogos, enfermeras, químicos y médicos con los que he sonreído cada uno de estos 1000 días; de ustedes tomo un poco de mi nueva personalidad tras mi paso por el Instituto.

A mis compañeros con los que me identifico por no dudar en ofrecer sus vidas enteras para aliviar el dolor del otro y de hacer a este país un lugar mejor para vivir, especialmente a Sam, Rafís, Reich, y al Javieraso de la vidasa.

A la Libertad en la que creo, que como poema dibuja cada uno de los tonos de mi vida.

A Jaime Andrade, quien como padre me ha guiado en momentos clave desde los primeros años, los buenos y sobre todo los malos. Has estado y estarás siempre ahí. Gracias.

Al Dr Juan Sierra, quien ha confiado en mí y cuya humanidad ha sido un indiscutible ejemplo a seguir.

Al Dr Luis Soto cuya visión me ha permitido distinguir mis nuevos horizontes.

A la invaluable ayuda de Arturo Galindo, la sencillez en una mente brillante no será fácil de encontrar en otro sitio.

A Yetlanezi Vargas de quien sé que mi amistad será siempre correspondida.

A la Dra. Lourdes Guerrero. Incontables cualidades profesionales que inician con la sonrisa dibujada en su rostro en cada momento.

A la humildad del Dr. Juan Calva, que como buen sabio, guarda detrás un torrente de sabiduría.

A Brenda Crabtree. Los títulos no se requieren para alguien cercano y de confianza. He aprendido de tu visión tan segura de la medicina y de la vida.

A Sarbelio Moreno. Tu personalidad, alegría y principios humanos dan un agradable color a tu indiscutible profesionalismo.

Al Dr Alfredo Ponce de León. Siempre será mi aspiración poseer su gran capacidad de análisis y comprensión de la metodología científica.

A la Dra. Beatriz Ruíz Palacios, cuya disposición y destacada clase han dejado huella en este trabajo.

Al Dr. José Sifuentes. Nunca me ha dejado de sorprender su agudeza intelectual acompañada de una inagotable claridad de pensamiento y de palabra, honorables principios humanos e indiscutible liderazgo.

Al Dr Guillermo Ruiz Palacios. Todo esto producto de un hombre visionario del que estoy sumamente agradecido y orgulloso de saberme producto de su histórica escuela Mexicana de Infectología.

A mi madre. Para ella todos los frutos de su siembra.

## ÍNDICE

Resumen.....	6
I. Introducción.....	10
II. Antecedentes	
A) Marco Teórico	
1. Papel de los virus respiratorios y epidemiología de la influenza en pacientes infectados con VIH.....	12
2. Presentación clínica de la influenza en el paciente con VIH.....	15
3. Hospitalización por influenza en la era TARA.....	18
4. Vacunación contra influenza en pacientes con VIH .....	18
5. Cobertura de vacunación contra influenza en pacientes con VIH.....	21
6. Antivirales usados en el tratamiento de la influenza.....	21
7. Diagnóstico de influenza.....	23
8. Programas de vigilancia epidemiológica para la influenza.....	25
9. Características generales del virus de la influenza H1N1 2009.....	25
10. Grupos etarios vulnerables al H1N1 2009.....	27
11. Efectividad de las técnicas diagnósticas para el virus H1N1 2009.....	29
12. Tratamiento antiviral y resistencia del virus H1N1 2009.....	30
B) La clínica de VIH del INCMNSZ.....	30
III. Justificación.....	31
IV. Hipótesis.....	31
V. Objetivos.....	32
VI. Material y Métodos	
1. Diseño del estudio.....	33
2. Estrategia para la captación de pacientes que acudieron al INCMNSZ por síntomas respiratorios.....	34
3. Población de estudio y evaluación en el departamento de urgencias.....	34
4. Estudios microbiológicos.....	36
5. Estudios moleculares.....	37
6. Validación de la retención de la cohorte.....	37
7. Definiciones operacionales.....	39
8. Análisis estadístico.....	40

VII. Resultados	
A) Descripción de los casos que acudieron al INCMNSZ por síntomas respiratorios.....	41
B) Validación de la retención de la cohorte: Entrevista telefónica.....	55
VIII. Discusión.....	57
IX. Conclusiones.....	67
Referencias.....	68
Anexos.....	74

## **RESUMEN**

### **Título**

Influenza Pandémica A H1N1 2009 en la Cohorte de Pacientes con VIH/SIDA del INCMNSZ durante la Primera Fase de la Epidemia en la Ciudad de México

### **Introducción**

Durante los meses de abril a junio de 2009, la Ciudad de México fue el epicentro de la pandemia de influenza A H1N1 2009. La infección por el VIH es un factor de riesgo conocido para desarrollar influenza con un curso clínico complicado. No se han descrito las características clínicas, de gravedad y pronóstico de esta nueva variante viral en sujetos inmunosuprimidos, especialmente en aquellos infectados con VIH.

### **Métodos**

Se realizó un estudio epidemiológico y descriptivo que consistió en dos estrategias para evaluar el efecto de la infección por H1N1 2009 en la cohorte de pacientes con VIH+ (H1N1 2009/VIH) del INCMNSZ (cohorte n=1017): 1) Vigilancia pasiva, que incluyó la descripción clínica y microbiológica de los casos H1N1 2009/VIH que fueron atendidos en el INCMNSZ; la comparación de la presentación clínica, severidad y pronóstico del H1N1 2009 según el estado de infección por VIH (VIH+vsVIH-) y la evaluación de la presentación, severidad y pronóstico de los casos de enfermedad respiratoria en los pacientes con VIH (H1N12009+ vs H1N12009 -). 2) Vigilancia activa mediante entrevista telefónica de una muestra de pacientes de la cohorte de VIH para evaluar la frecuencia de retención de la cohorte de los pacientes infectados con VIH quienes auto-reportaron gripa y ESI durante el brote. Además, se evaluó la cobertura de vacunación contra influenza en la cohorte.

## **Resultados:**

Vigilancia pasiva: se presentaron 11/20 (55%) casos de H1N1 2009/VIH y éste fue el único virus de influenza identificado; de ellos 8/11(73%) fueron casos leves, todos con CD4+>300 cél/μL, y 3/11 (27%) fueron casos complicados en pacientes con infección avanzada por VIH. Un caso fatal (1/11, 9%) se observó en un paciente con PCP/CMV. Hubo diferencias entre VIH+ y VIH- con H1N1 2009 en relación a la tasa de positividad (55%VIH+ vs 15%VIH-;  $P<0.001$ ), fiebre documentada (36%VIH+ vs 71%VIH-;  $P<0.004$ ) y artralgia (18%VIH+ vs 64%VIH-;  $P<0.012$ ), mas no fue así en la tasa de hospitalización, neumonía y muerte ( $P>0.05$ ). 9/20 (45%) pacientes resultaron negativos a H1N1 2009 y en 6 se diagnosticó una etiología, 3 (50%) asociada a SIDA. No hubo diferencias en la frecuencia de ESI en pacientes con o sin influenza ( $P>0.05$ ). La disnea se asoció a un resultado negativo para H1N1 2009 (RM 20 [IC95%1.67-238];  $P=0.02$ ).

Vigilancia activa: se entrevistaron 201/1017 (20%) pacientes. 40/201 (20%) auto-reportaron gripa, pero solo 14/40 (7%) cumplieron criterios de ESI. 9/40 (22.5%) acudieron a evaluación médica, (8/9, 89%) al INCMNSZ. 78/201 (39%) habían sido vacunados contra la influenza estacional 2008-2009 y 70/201 (35%) nunca habían sido inmunizados, cuya razón principal (64%) fue la falta de prescripción por el médico tratante.

## **Conclusiones**

La gravedad de la influenza H1N1 2009 en VIH puede estar asociada al estado de inmunosupresión. Niveles elevados de CD4+ (mediana 408cél/μL) y una baja frecuencia de SIDA (18%) en esta cohorte, pudieron contribuir observar pocos casos de influenza, enfermedad grave (3/1017, 0.2%) y muerte (1/1017, 0.09%). Aun ante un brote de influenza de alcance pandémico, las etiologías oportunistas son una frecuente causa de síntomas respiratorios, especialmente en sujetos con SIDA. La elevada tasa de cautividad (89%) observada sugiere que los datos obtenidos pueden ser representativos del impacto del H1N1 2009 la cohorte de VIH en su conjunto. Es indispensable incrementar la cobertura de vacunación contra influenza en nuestra cohorte.

## **ABSTRACT**

### **Title**

Pandemic Influenza A H1N1 2009 in the HIV/AIDS Cohort from the INCMNSZ during the First Stage of the Epidemic in Mexico City.

### **Introduction**

From April to June 2009, Mexico City was the epicenter of the influenza A H1N1 2009 pandemic. HIV infection is a risk factor for complicated influenza. To this date, there are no reports on the clinical course, severity and outcome, of infection with this new viral strain in immunocompromised subjects, especially in HIV-infected patients.

### **Methods**

To evaluate the effect of the H1N1 2009 epidemic on our HIV/AIDS cohort (n=1017), an epidemiologic and descriptive study was performed using two strategies: 1) Passive surveillance: clinical and microbiological description of H1N1 2009/HIV cases; comparative description of the clinical presentation, severity and outcome among HIV-infected and HIV non-infected patients; comparative evaluation of the clinical characteristics, severity and outcome between H1N1 2009(+) vs H1N1 2009 (-) in HIV-infected patients. 2) Active surveillance by telephone interview in a sample of the HIV cohort to evaluate the retention rate of HIV-infected patients who self-reported influenza and ILI during the outbreak. In addition, we evaluated the influenza vaccination rate in the cohort.

## Results

Passive surveillance: 11/20 (55%) H1N1 2009/HIV cases were diagnosed and H1N1 2009 was the only influenza virus identified. 8/11 (73%) were mild influenza cases, all with CD4+>300 cells/ $\mu$ L. 3/11 (27%) were complicated influenza cases in patients with advanced HIV infection. A fatal case (1/11, 9%) occurred in a patient with PCP/CMV pneumonitis. There were differences between HIV+ and HIV- subjects with H1N1 2009: positivity rate (55% HIV+ vs 15% HIV-;  $P<0.001$ ), documented fever (36%, VIH+ vs 71%, VIH-;  $P<0.004$ ) and arthralgia (18% VIH+ vs 64% VIH-  $P<0.012$ ), but no differences were observed in hospitalization rate, pneumonia or death ( $P>0.05$ ). 9/20 (45%) patients tested negative for H1N1 2009; an etiology was found in 6 cases, associated to AIDS in 3 (50%). No difference was observed in ILI rate among H1N1 2009+ and H1N1 2009 – in HIV infected patients ( $P>0.05$ ). Dyspnea was associated with a negative test for H1N1 2009 (OR 20 [IC95%1.67-238];  $P=0.02$ ). Active surveillance: 201/1017 (20%) patients were interviewed. 40/201 (20%) self reported influenza but only 14/40 (7%) met the ILI criteria. 9/40 (22.5%) searched medical care, 8/9 (89%) at INCMNSZ. 78/201 (39%) had been immunized with seasonal 2008-2009 influenza vaccine and 70/201 (35%) had never been vaccinated against influenza. The main reason (64%) for a lack of influenza immunization was the failure of the health care worker to prescribe the vaccine.

## Conclusions

The severity of H1N1 2009 may be associated to HIV-related immunosuppression. High median CD4+ levels (408cells/ $\mu$ L) and a low rate of AIDS (18%) in our HIV/AIDS cohort, could have contributed to the low incidence of influenza cases (3/1017, 0.2%) and influenza-related death (1/1017, 0.09%). AIDS associated etiologies are an important reason of respiratory symptoms, especially in patients with AIDS even in a pandemic outbreak of influenza. Due to the high retention rate of our cohort (89%), our results may represent the impact of the H1N1 2009 in the entire cohort. It is essential to increase the vaccination rate in our HIV cohort.

## I. INTRODUCCIÓN

En México como en otros países del hemisferio norte, la temporada de influenza típicamente se extiende entre los meses de octubre y marzo.<sup>1</sup> A partir de febrero de 2009 el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) registró un incremento atípico en los casos de influenza el país, particularmente en los estados del centro de la República. El 12 de abril la Dirección General de Epidemiología (DGE) reportó a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) un brote de Enfermedad Similar a Influenza (ESI) en la comunidad veracruzana de La Gloria, municipio de Perote. El 14 y 15 de abril, la Secretaría de Salud federal recibió la notificación de varios casos de neumonía grave en personas jóvenes, por lo que emitió una alerta epidemiológica en la que solicitaba a todas las instituciones de salud de México la notificación obligatoria de todos los casos de hospitalización por neumonía.<sup>2</sup>

En abril 17, el Centro para el Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos identificó una variante viral H1N1 del virus de la influenza A diferente de las cepas humanas hasta entonces circulantes (H1N1, H3N2 y H5N1), que provenían de dos niños residentes de la frontera del estado de California con México y que no estaban relacionados epidemiológicamente, sugiriendo una amplia y efectiva transmisión de persona a persona,<sup>3</sup> por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue notificada de acuerdo a los protocolos establecidos. Los análisis genéticos del virus revelaron que el gen reordenado de la hemaglutinina 1 se originó en cerdos norteamericanos, y la neuraminidasa y la proteína de matriz tuvieron su origen en cerdos europeos. Los aislados virales reportados hasta ese momento eran genéticamente relacionados, aunque diferentes a los clásicos virus humanos

A H1N1.<sup>4</sup> Este nuevo virus fue llamado inicialmente virus de la influenza A H1N1 de origen porcino.

En abril 23, laboratorios canadienses y norteamericanos confirmaron la presencia de este nuevo virus en las muestras respiratorias provenientes de casos mexicanos de neumonía grave<sup>5</sup>, por lo que la población mexicana se convertía en el epicentro de la primera pandemia de influenza del nuevo siglo. En mayo 6, el mismo Laboratorio Nacional de Microbiología de Canadá publicó en GenBank la secuencia del virus proveniente de los casos mexicanos, llamándolo entonces virus de la influenza A/Mexico/InDRE4487/2009(H1N1), similar a la originalmente descrita cepa California 2009.<sup>6</sup>

Aunque se sabe que la aparición de una nueva variante del virus de la influenza con un cambio antigénico mayor, implica que una importante proporción de la población mundial sería infectada, los datos incipientes sugerían que el virus tenía una capacidad de virulencia superior al mostrado por los virus estacionales hasta ese momento circulantes. Los primeros casos de H1N1 2009 fueron diagnosticados en personas jóvenes quienes desarrollaron una forma grave de influenza con elevadas tasas de mortalidad.<sup>7-8</sup> y aunque una alta proporción de estos casos se presentaron en pacientes con padecimientos concomitantes que incluyeron enfermedades pulmonares, cardiovasculares, renales, obesidad, diabetes y mujeres embarazadas,<sup>9</sup> una proporción sustancial de formas graves ocurrieron en personas sin factores de riesgo conocidos. Estas observaciones clínicas fueron respaldadas posteriormente por estudios *in vivo* donde se demostró una mayor capacidad de lesión pulmonar con esta nueva variante viral H1N1 2009.<sup>10</sup>

Lo anterior sugería entonces que el comportamiento clínico de la influenza H1N1 2009 sería especialmente severo en pacientes con inmunodeficiencias específicas como la condicionada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), cuya infección hace que las personas sean especialmente susceptibles a desarrollar complicaciones derivadas de la infección por el virus de la influenza que ponen en peligro la vida durante los brotes comunitarios.

Por esta razón el presente trabajo tiene como objetivo describir el brote de influenza H1N1 2009 en la población infectada con el VIH (H1N1 2009/VIH) que acudió al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) por presentar síntomas respiratorios durante la primera etapa del brote entre los meses de abril, mayo y junio de 2009 y definir si su comportamiento clínico pudiera ser representativo del impacto del H1N1 2009 de la totalidad de la cohorte de pacientes con VIH de nuestro instituto.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los datos derivados al inicio de la pandemia de pacientes no infectados con VIH sugirieron que la capacidad de replicación y patogenicidad del nuevo virus H1N1 2009 eran superiores a los virus de la influenza estacional hasta esos momentos circulantes. Por otro lado, La infección por VIH es un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de complicaciones relacionadas a la influenza. Lo anterior sugiere que los pacientes con VIH infectados con H1N1 2009 pudieran tener un curso clínico especialmente severo.

Hasta ahora, existe muy poca información en la literatura sobre la infección con H1N1 2009 en el paciente con VIH, en un momento histórico en donde los datos derivados de los primeros países afectados por la pandemia pueden resultar de suma relevancia para tomar medidas que mitiguen su impacto en este grupo de población en México y en otras regiones del mundo

## II. ANTECEDENTES

### A) Marco teórico

#### 1. Papel de los virus respiratorios y epidemiología de la influenza en el paciente con VIH

Con la finalidad de entender el impacto de la infección por el virus de la influenza en las personas infectadas por VIH, debe quedar claro que todas las personas, sin importar su estado de salud, están en riesgo de padecer influenza, una complicación neumónica, ser hospitalizadas y morir por esta razón. Aunque el riesgo de adquirir influenza se modifica cada año, se ha estimado que en promedio una de cada 10 personas visitarán al médico por influenza anualmente y una persona se infectará por un virus de la influenza cada 3-4 años.<sup>11</sup> Un caso de influenza grave ocurre en cada 5000 personas sanas menores de 65 años, y aumenta a un caso en cada 1000 si se trata de niños menores de 5 años<sup>12</sup>. En un estudio de 19 años de duración realizado en el último periodo interpandémico, se calculó una tasa de hospitalización y muerte por influenza de 4/10,000/año en mujeres entre 15-64 años de edad, y aumentó a 6/10,000/año entre aquellas mujeres mayores de 65 años; al comparar comorbilidades, el riesgo fue más elevado en aquellas infectadas con VIH.<sup>13</sup> Debido a los datos anteriores, las recomendaciones nacionales e internacionales vigentes recomiendan que debe vacunarse a grupos etarios altamente vulnerables a sufrir complicaciones relacionadas a la influenza.<sup>14-15</sup>

En personas con alto riesgo de complicaciones de influenza, el riesgo de hospitalización aumenta en 5-10 veces. Los datos sobre la población con VIH son escasos, pero sugieren un especial riesgo de infección, gravedad de la enfermedad y muerte.<sup>16-17</sup> Por ejemplo, Fine

et al. encontraron una tasa de hospitalización 100 veces mayor a la de la población sin VIH.<sup>18</sup>

Además, un hallazgo frecuente en la influenza en los sujetos inmunocomprometidos es la prolongación del tiempo de excreción viral, duración de los síntomas, generación de cepas virales resistentes a medicamentos antivirales, entre los que se incluye el oseltamivir, y un aumento significativo del riesgo de desarrollar complicaciones.<sup>19</sup> Además, los sujetos con VIH muestran una elevada tasa de neumonías por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, infecciones frecuentes después de una infección por virus de la influenza.<sup>20</sup>

Existe evidencia que sugiere que los virus respiratorios aislados de sujetos con VIH pueden tener un papel antes no reconocido en el inicio, progresión o empeoramiento de síntomas respiratorios<sup>21</sup> y, aun más, la variedad y predominio de los virus aislados pueden depender de la estación del año y de la gravedad de la inmunosupresión, siendo los virus respiratorios los agentes principalmente aislados en pacientes con bajo grado de inmunosupresión. Por el contrario, los agentes oportunistas son los predominantes en pacientes con infección avanzada por VIH.

Por ejemplo, en un estudio prospectivo realizado entre 2003 y 2006 en un grupo de pacientes profundamente inmunosuprimidos (media CD4+ de 55 células/ $\mu$ l) y con sospecha de neumonía oportunista de la cohorte suiza de VIH, Garbino et al.<sup>22</sup> demostraron que los virus respiratorios son aislados de lavados broncoalveolares en un 11% de los casos. Los coronavirus no asociados a SARS fueron los más frecuentemente encontrados, en 27%, seguidos de los virus de la influenza en 18%, virus de la parainfluenza 1, 3 y 4,

bocavirus, rinovirus y metaneumovirus, en 9% cada uno. El resto de patógenos aislados fueron los típicamente encontrados en sujetos con SIDA.

En contraste, otro estudio prospectivo igualmente realizado entre 2003 y 2006 en sujetos con VIH y una media de CD4 de 325 células/ $\mu$ l, el virus de la influenza se aisló en 20 de 25 (80%) lavados broncoalveolares en los que se hizo el diagnóstico etiológico, seguido de un aislamiento del virus de la parainfluenza en 1 caso (4%), y el resto fueron patógenos bacterianos (neumococos, 12% y *Neisseria meningitidis*, 4%).<sup>23</sup>

Además en el estudio de Garbino, los virus se encontraron como patógenos únicos en 63% de los casos de neumonías, aunque también se observó que en 36% pueden coexistir con otros patógenos como *Pneumocystis jiroveci*, *H. influenzae*, *Mycobacterium avium* y *S. pneumoniae*.

## **2. Presentación clínica de la influenza en pacientes con VIH**

Existen pocos estudios que evalúen las características clínicas de la influenza en personas infectadas con VIH. En uno de estos estudios, realizado durante un brote de influenza en la ciudad de Nueva York,<sup>18</sup> la fiebre y la tos fueron las presentaciones más frecuentes tanto en pacientes VIH(+) y VIH (-), con 94% vs 93% y 94% vs 93%, respectivamente, pero este estudio no especifica si la fiebre fue documentada al momento de la primera evaluación del caso. Otros síntomas también fueron muy similares entre ambos grupos, como la fatiga (87%vs86%), rinitis (86%vs86%), calosfríos (84%vs66%), mialgias (76%vs80%) y cefalea (74%vs93%). Por otro lado, Skiest et al.<sup>24</sup> describieron un total de 43 casos de influenza en sujetos con VIH durante un periodo de 3 años, donde encontraron a la tos como la presentación más frecuente, en 90% de los casos. Las mialgias (64%), odinofagia (36%),

cefalea (26%) y conjuntivitis (12%) fueron otros síntomas y signos acompañantes más frecuentes.

La **Tabla 1** muestra el resumen de las seis series de casos de sujetos con VIH e influenza, que incluyen pacientes de la era pre-Terapia Antirretroviral Altamente Activa (TARAA), era-TARAA y post-TARAA (antes de 1995, 1995 -2000 y después de 2000, respectivamente), puntualizando sobre todo las diferencias entre el estado de inmunosupresión, estado de vacunación y utilidad de la inmunización anti-influenza, así como el desarrollo de complicaciones y muerte.

	Safrin et al.	Fine et al	Ellison et al	Skies et al	Klein et al	Boschini et al
Temporada	1988-1989	1996-1997	1997-1998	97-98-99	2003-2004	2003-2004
No. de pacientes	6	38 (ESI con H3N2)	7	43	20	44
Comorbilidades	Tabaquismo 83% Asma/EPOC 28% UDIV 16%	Todos con ESI 88% fumadores	Asma/EPOC 50%	-	Tabaquismo 70% Asma/EPOC 29% IDIV 5%	UDIV en rehabilitación
SIDA	16%	100%	28%	38%	33%	13%
TARAA	0%	39%	57%	97%	100%	-
Vacunación influenza	0%	58%	85%	47%	76%	59%
Empate vacunal con la cepa circulante	Sin datos	si	no	no	no	no
CD4+ células/ $\mu$ L, mediana,	520 (4/6)	149	268	340	280	>200 (87%)
CV-VIH, copias/mL	-	-	<50 copias (28%)	3.34 logs media	Media <50 copias	<50 copias (44%)
Tratamiento ofrecido	0	Amantadina, 71%	Rimantadina, 33%	9% adamantanos	0	Sin datos
Complicaciones	16% neumonía Hospitalización 83%	5.3% Hospitalización	57% (no especifica la complicación)	16% neumonía	Neumonía 20%	-
Mortalidad	0	0	0	0	0	Sin datos

**Tabla 1.** Resumen de series de casos de coinfección VIH/influenza reportadas en la literatura.

Fine et al.<sup>18</sup> reportaron que la tasa de hospitalización es 100 veces mayor a la esperada en la población general sin VIH. Además, los mismos autores determinaron que la vacuna contra la influenza tuvo una efectividad del 32% en la prevención de los casos confirmados de influenza, especialmente en los sujetos fumadores, aquellos con niveles de CD4+ >200

células/ $\mu$ l y una carga viral para VIH (CV-VIH)  $<30,000$  copias/mL. Este es uno de los pocos estudios que ha demostrado la eficacia de la inmunización contra influenza en pacientes infectados con VIH, muy probablemente relacionada al hecho de que la cepa responsable del brote de influenza coincidió con la contenida en la vacuna de esa temporada.

Por su parte, Radwan et al.<sup>25</sup> describieron que los pacientes con influenza y VIH también presentan el mismo patrón sindromático descrito por Louria en los años 50 en los sujetos con influenza<sup>26</sup> (**Tabla 2**).

Síndrome	Característica	Proporción
Influenza con signos físicos de afección del tracto respiratorio inferior	Sin infiltrados en la radiografía de tórax	10%
Influenza complicada por neumonía bacteriana secundaria	Seguida de un periodo de mejoría clínica	45%
Neumonía viral primaria	Aguda y rápidamente progresiva	18%
Neumonía viral y bacteriana	Presentación clínica indistinguible a la neumonía viral primaria	27%

**Tabla 2.** Síndromes asociados a influenza descritos por Louria, 1958.<sup>26</sup>

Además, Skiest et al.<sup>24</sup> encontraron que los sujetos con VIH tuvieron una tasa de hospitalización por influenza de 2/2600 pacientes/año, nivel mucho más alto que en la población general.

En el estudio prospectivo de Klein et al.<sup>23</sup> se demuestra que el espectro de los patógenos respiratorios aislados de una población con un leve grado de inmunosupresión difiere del típicamente recuperado en sujetos con SIDA.

Finalmente, en el estudio de Boschini et al.<sup>27</sup> realizado durante un brote de influenza en una clínica de rehabilitación de usuarios de drogas intravenosas, se demostró que la tasa de ataque fue mayor en los sujetos VIH+ comparados con aquellos sin VIH (25% vs 14%). Sin embargo, no hubo diferencias en la tasa de ataque en relación a los niveles de linfocitos T CD4+ o CV-VIH. Aun más, los sujetos con VIH tenían 5 veces más probabilidades de desarrollar una complicación asociada a influenza y mostró que todas las bacteremias por neumococo se dieron en la población con VIH que, a su vez, no estaba inmunizada con la vacuna anti-neumocócica.

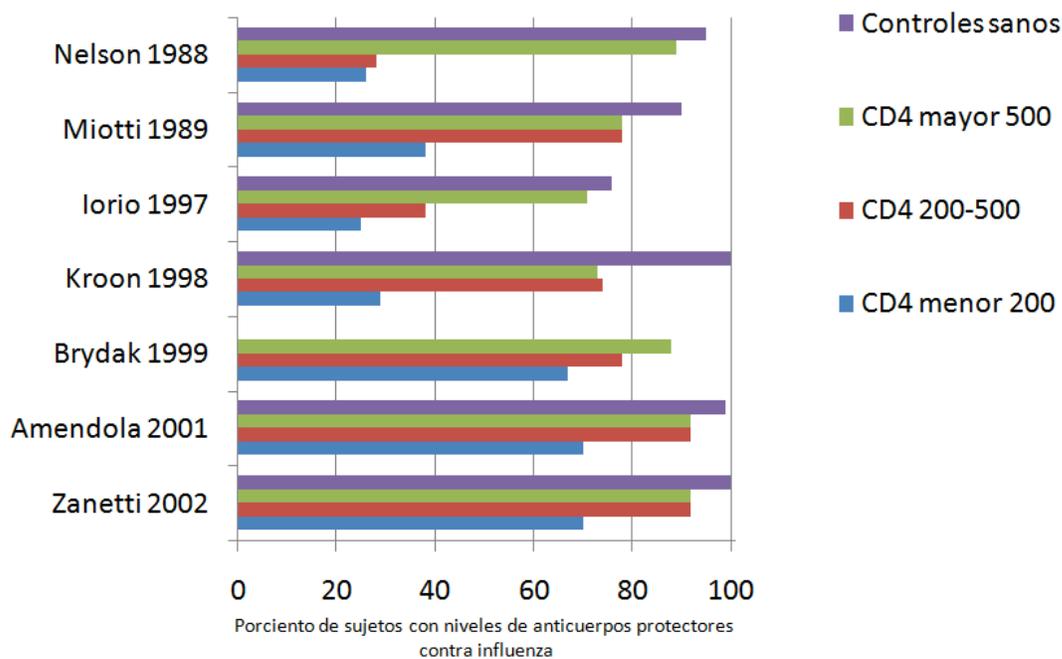
En resumen, las series de casos sobre influenza en sujetos infectados con VIH han sugerido que la presentación clínica de la influenza es indistinguible de la mostrada por las personas sin VIH. Sin embargo, el desarrollo frecuente de complicaciones médicas y la hospitalización resultante, la resistencia a antivirales y la prolongación de los síntomas asociados a una excreción viral sostenida en sujetos inmunocomprometidos parecen ser las diferencias más notables entre ambos grupos.

### **3. Hospitalizaciones por influenza en la era TARAA**

Entre los enormes beneficios observados por la TARAA, se encuentra una reducción significativa en las tasas de hospitalización por causas cardiopulmonares en los sujetos con VIH. Por ejemplo, la tasa de hospitalización por causas relacionadas a influenza fue de 48/1000 personas/año en 1995, para después reducirse dramáticamente a 5/1000 personas/año en 1999. Esto demostró una reducción de las tasas de hospitalización y muerte de 53%.<sup>28</sup>

### **4. Vacunación contra influenza en pacientes con VIH**

Debido al característico defecto de la inmunidad celular y sus efectos sobre la inmunidad humoral mostrados en la infección por VIH, en los primeros años de la epidemia de SIDA existió una preocupación relacionada a la falta de eficacia de la vacunación en sujetos con profunda inmunodeficiencia y, por otro lado, la activación linfocitaria resultante de la vacunación igualmente originó temores sobre la posibilidad de acelerar la progresión de la infección en sujetos en etapas más tempranas. Diversos estudios sobre la seroconversión después de la vacunación contra influenza en sujetos con VIH han demostrado que la producción de anticuerpos neutralizantes es directamente proporcional a los niveles de CD4+, además de que han probado no acelerar la progresión de la infección por VIH especialmente en los sujetos con acceso a TARAA.<sup>29 30-39</sup> Un meta-análisis reciente ha calculado que la vacuna posee una efectividad que oscila entre 27-78% y puntualiza que sólo se requiere vacunar de 3-7 personas con VIH para prevenir un caso de influenza.<sup>40</sup> La **figura 1** sintetiza una serie de estudios sobre la inmunogenicidad de la vacuna contra influenza estacional, en donde la respuesta inmune con títulos protectores se relaciona con el nivel de CD4+ y con el año de acceso a TARAA.<sup>30, 36, 41-44</sup>



**Figura 1.** Resumen de estudios sobre la inmunogenicidad de la vacuna contra influenza estacional en relación a un grupo control VIH negativo.

La OPS señaló que la vacuna trivalente anti-influenza en el periodo 2008-2009 en el hemisferio norte contendría las cepas A/Brisbane/59/2007 (H1N1)-like; A/Brisbane/10/2007 (H3N2)-like y B/Florida/4/2006-like virus. Hoy día, la vacuna trivalente estacional 2009-2010 para el hemisferio norte contiene las cepas A/Brisbane/59/2007 (H1N1)-like, A/Brisbane/10/2007 (H3N2)-like y la B/Brisbane 60/2008-like. Por su parte, la cepa A/California/07/2009 es el componente monovalente de la vacuna anti-influenza epidémica H1N1 2009. Los grupos entre los que se recomienda la aplicación de esta vacuna incluyen a las mujeres embarazadas, adultos que cuiden niños menores de 6 meses, trabajadores de la salud, personas entre los 6 meses y los 24 años, y aquellas personas entre los 24-64 años que tengan alguna comorbilidad que incluye la

infección por VIH, puntualizando la importancia que este grupo tiene en la prevención de la infección por el nuevo virus epidémico.<sup>14 45</sup>

En relación a la vacuna H1N1 2009 en pacientes con VIH, muy recientemente se ha publicado que la seroconversión a la inmunización es generalmente más baja que en la población sin VIH y que la mayor inmunoreactividad a dicha vacuna puede estar asociada a su uso con adyuvante y de factores relacionados al huésped como: tener niveles elevados de CD4+, una CV-VIH suprimida y al haber sido recientemente inmunizados con la vacuna de influenza aviar H5N1. Por otra parte, no se han demostrado eventos adversos graves a corto plazo con la vacuna H1N1 2009 y actualmente se encuentran bajo análisis la seguridad a mediano y largo plazo, sobre todo en mujeres embarazadas con VIH, así como la probable mayor inmunoreactividad a una segunda dosis de vacuna.<sup>46-49</sup>

## **5. Cobertura de vacunación contra influenza en pacientes con VIH**

Históricamente, Estados Unidos y Canadá se han caracterizado por elevadas tasas de inmunización contra la influenza. Montaner et al. describieron que a partir de 1993, el cumplimiento de la vacunación en sujetos con VIH en Canadá fue mayor a 90%,<sup>50</sup> por mucho superior a la meta de 70% planteada por las autoridades de salud locales. Otro estudio que analiza las tendencias de vacunación anti-influenza en sujetos con VIH en Estados Unidos, ubica la cobertura durante las estaciones de influenza de 28% en 1990 y 41.6% en 2002, por debajo de las metas propuestas de 60%.<sup>51</sup>

En un estudio realizado en San Paulo, Brasil durante 2003-2004, con una población infectada por VIH caracterizada por un amplio acceso a TARAA (86%) y elevados niveles de CD4+ (media 442 células/ $\mu$ l), la cobertura con la vacuna anti-influenza apenas alcanzó 24%.<sup>52</sup> En otro estudio en dónde se mostró que la vacunación puede ser aun menor en la población infantil infectada con VIH, alcanzando sólo 22% de niños inmunizados en España.<sup>53</sup>

## **6. Antivirales usados en el tratamiento de la influenza**

Los fármacos antivirales tradicionalmente empleados para el tratamiento de la influenza han incluido al grupo de los adamantanos (amantadina y rimantadina) y más recientemente los inhibidores de neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir). Estos fármacos han demostrado su efectividad en la prevención de la infección, prevención de la aparición de síntomas, acortamiento de la duración de los síntomas, acortamiento de la excreción viral y mortalidad asociada a influenza. Sin embargo la aparición de cepas resistentes a los antivirales ha sido un problema cada vez mayor a nivel mundial; por ejemplo, el desarrollo temprano de resistencia a los adamantanos en la mayor parte de las cepas circulantes ha dejado a los inhibidores de neuraminidasa como los fármacos de elección en el tratamiento de la influenza, pero como consecuencia, en años recientes, la resistencia a oseltamivir entre el virus de la influenza estacional H1N1 se ha incrementado progresivamente, alcanzando tasas superiores a 90% en varias partes del mundo<sup>54</sup> incluyendo en Estados Unidos, donde la resistencia a oseltamivir en la temporada 2007-2008 era de 19% y para los primeros meses de 2009 había alcanzado 98.5% de las cepas de Influenza A H1N1 estacional.<sup>55</sup> Por lo anterior, el tratamiento con oseltamivir se reserva para las cepas

predominantes H3N2 mientras que el zanamivir es el antiviral que ha sido recomendado en caso de sospecha de infección por virus H1N1 estacional.<sup>56</sup>

La resistencia a oseltamivir se ha explicado principalmente por el desarrollo de la mutación H274Y del gen de la neuraminidasa, que puede ocurrir con o sin presión farmacológica. Esta mutación altera el sitio de unión al oseltamivir sólo en aquellos virus que posean una molécula de tirosina en la posición 272 del mismo gen (Y272). Esta conformación genética sólo se observa en los virus con neuraminidasa tipo 1 (N1, N4, N5, N8), no así en aquellos con neuraminidasa tipo 2 (N2, N3, N6, N7, N9). Así, se cree que los virus con neuraminidasa tipo 1 tienen una mayor predisposición a desarrollar resistencia al oseltamivir; aun más, se ha visto que esta mutación es insuficiente para inducir resistencia al zanamivir.<sup>57</sup> Sin embargo, en el hemisferio sur recientemente se han aislado cepas con baja sensibilidad al zanamivir, mediada por la mutación Q136K del gen de la neuraminidasa, pero que conservan sensibilidad al oseltamivir.<sup>58</sup>

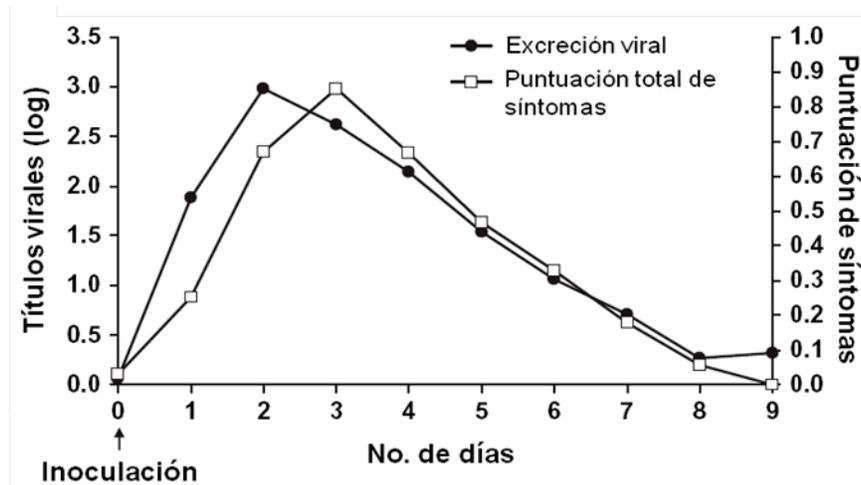
Debido a que la resistencia al oseltamivir es mediada por un cambio en la conformación de la neuraminidasa, los primeros estudios sobre resistencia *in vitro* sugirieron que los virus resistentes tenían una menor capacidad de transmisión y menor virulencia. Sin embargo, como ya se ha demostrado, la transmisión de persona a persona de estos virus es altamente efectiva y conservan su potencial patogénico.<sup>59-60</sup>

## **7. Diagnóstico de influenza**

El diagnóstico de influenza se basa en la demostración serológica de un incremento de 4 veces los títulos basales de anticuerpos neutralizantes; sin embargo, este método sólo sirve para un diagnóstico retrospectivo y no tiene utilidad en la toma de decisiones en los

primeros días de la presentación de la enfermedad. Así, el estándar de oro en el diagnóstico recae en la identificación del virus mediante el cultivo viral, aunque este método tiene una limitada sensibilidad. Por ello, la identificación de ácidos nucleicos por la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa que utiliza la estrategia de transcriptasa inversa en Tiempo Real (rRT-PCR) es la técnica ideal de diagnóstico por su elevada sensibilidad y especificidad. Sin embargo, su sensibilidad también está influenciada por el grado de excreción viral, que es el marcador subrogado de contagiosidad. Por lo anterior es necesario comprender que la intensidad de la excreción viral depende de varios factores, entre los que se incluyen el tiempo transcurrido desde la infección, uso de antivirales, tipo de virus de la influenza infectante, virus resistente a antivirales, edad, condiciones inmunosupresoras y estado de vacunación del sujeto.<sup>61</sup>

En un meta-análisis de 56 diferentes estudios en los que participaron 1280 sujetos sanos se demostró que la excreción viral se detecta e incrementa rápidamente en las primeras 12-24 horas después de la inoculación experimental y alcanza un pico al día 2. La duración promedio de la excreción viral es de 4.8 días (IC 95% 4.31-5.29). Así mismo, la frecuencia de síntomas alcanza 66.9% (IC95% 58.3-74.5). Estos síntomas inician al día 1 y alcanzan su máxima intensidad al tercer día, correlacionando con la excreción viral (**Figura 2**).<sup>62</sup> Otro estudio muestra que la excreción viral sólo se detecta en 52% de los sujetos a los 7 días del inicio de los síntomas.<sup>63</sup>



**Figura 2.** Cinética del virus de la influenza estacional en modelos experimentales. Hay una estrecha correlación entre la carga viral en las secreciones respiratorias y la intensidad de los síntomas a través del tiempo.<sup>62</sup>

En un reporte sobre la cinética del nuevo virus H1N1 2009 se ha mostrado un comportamiento típico, permaneciendo positivo en hasta el segundo día del inicio de la terapia con oseltamivir y negativizando su excreción al tercer día.<sup>64</sup>

## 8. Programas de vigilancia epidemiológicas para influenza

Los programas de vigilancia epidemiológica en influenza comúnmente usados en Norteamérica y Europa utilizan diversas estrategias que incluyen el reporte regular de casos de ESI en consultorios centinelas, la confirmación de casos de influenza en laboratorios de referencia (vigilancia pasiva) y entrevistas telefónicas al azar (vigilancia activa) realizadas regularmente en la población, con la finalidad de detectar oportunamente los brotes de influenza en la comunidad y preparar adecuadamente a los servicios de salud. Aunque estos programas han mostrado diferentes grados de consistencia con los casos confirmados por

diversos factores que incluyen el momento de la temporada de influenza, cobertura de la red telefónica en la población, la presencia de consultorios centinelas en la comunidad y de laboratorios de referencia epidemiológica, estas estrategias de monitoreo resultan una herramienta útil para evaluar la carga de enfermedad por influenza en la comunidad.<sup>65-67</sup>

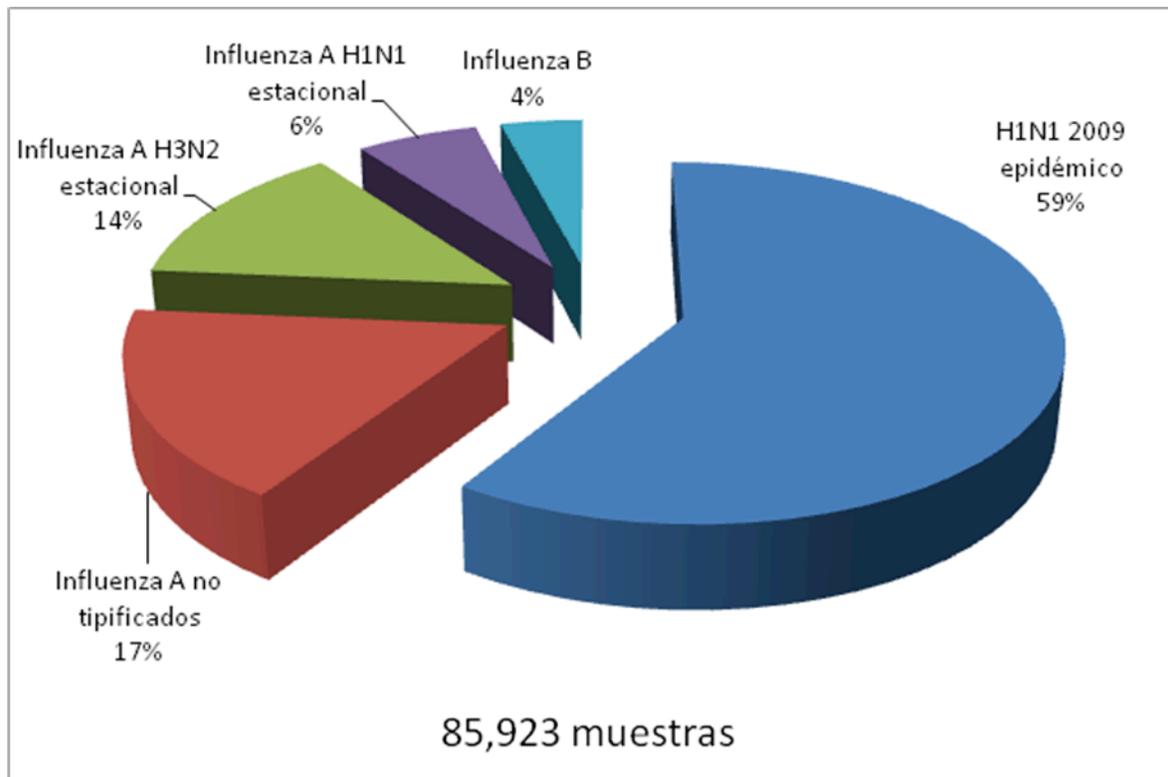
## **9. Características generales del virus de la Influenza A H1N1 2009**

El virus H1N1 2009 contiene una combinación única de segmentos genéticos de linajes virales provenientes de cerdos norteamericanos y eurasiáticos que nunca antes habían sido detectados en humanos. Los estudios realizados en los segmentos que codifican para la hemaglutinitina, proteína nuclear y polimerasa y otras proteínas no estructurales de este nuevo virus muestran un alto nivel de semejanza con los virus de la influenza A H1N2 aislados de cerdos norteamericanos a finales de los años 90, y que a su vez son descendientes de los virus de los cerdos H3N2 con reordenamiento triple. Por otro lado, los segmentos genéticos que codifican para la neuraminidasa y las proteínas de matriz de H1N1 2009 tienen una relación más lejana con los virus aislados de cerdos en Europa en los años 90.<sup>68-69</sup> Se ha sugerido que los ancestros del virus H1N1 2009 co-circularon con el virus proveniente de la pandemia de 1918.<sup>70</sup>

La amplia vigilancia a la que han sido sometidos los virus de la influenza en humanos en los últimos años ha permitido identificar una baja diversidad genética entre las cepas de H1N1 2009 que han sido aislados de diversas regiones geográficas.<sup>12, 71</sup> con que se ha podido concluir que este virus se ha introducido recientemente en las poblaciones humanas. Sin embargo, algunos autores sugieren que este virus pudo haber estado circulando en cerdos desde hace varios años.<sup>72</sup> El número de reproducción ( $R_0$ ) se ha estimado en un

rango que oscila entre 1.2 y 1.6 por lo que se considera más elevado que otras cepas estacionales,<sup>73</sup> fenómeno que explica al menos en parte que esta nueva cepa H1N1 2009 esté desplazando al resto de virus estacionales circulantes conforme la pandemia evoluciona<sup>74</sup> (**Figura 3**).

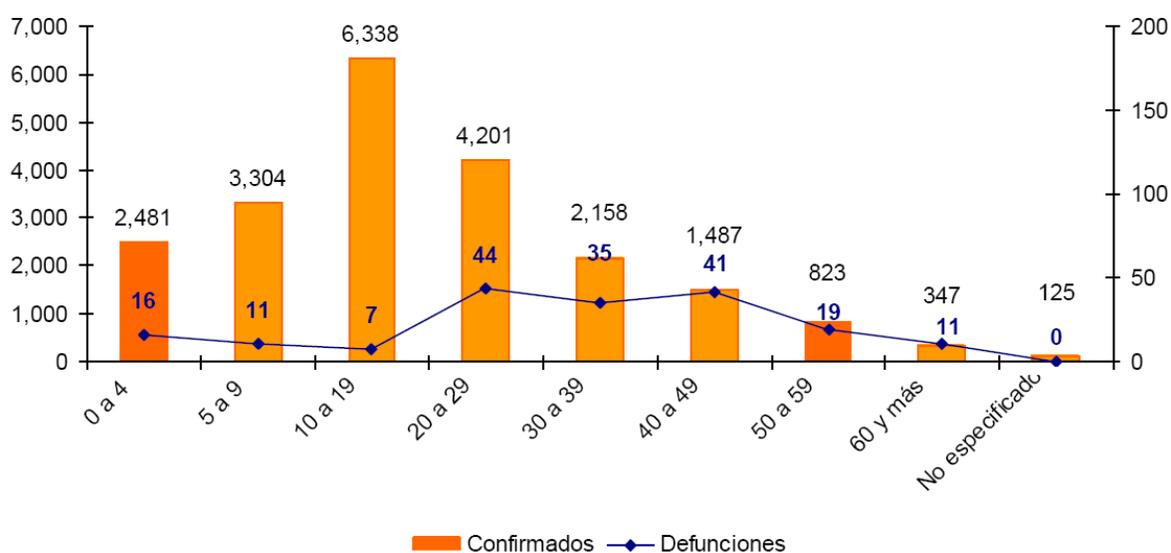
Aunque la mayoría de las infecciones por influenza A H1N1 2009 son enfermedades leves, los casos graves se presentan en una proporción mayor que la observada con los virus estacionales.<sup>7</sup> Basados en los datos mexicanos al inicio del brote se calculó una tasa de letalidad de 0.4% (rango 0.3-1.5),<sup>73</sup> aunque estimaciones más conservadoras la sitúan entre 0.0004 y 0.06%.<sup>75</sup>



**Figura 3.** El virus epidémico H1N1 es el primer virus de la influenza aislado de pacientes con síntomas respiratorios a nivel mundial (80 países). Adaptado de FluNet/OMS.<sup>76</sup> Datos actualizados hasta agosto de 2009.

## 10. Grupos etarios vulnerables al H1N1 2009

Como ya había sido previsto, un estudio de los CDC demostró que la vacuna anti-influenza trivalente usada entre 2005 y 2009 no confiere una protección cruzada mediada por anticuerpos hacia el nuevo virus A H1N1 2009. Sin embargo, este estudio reveló que la prevalencia de anticuerpos neutralizantes en sujetos no vacunados era mayor conforme aumentaba la edad: niños, 0%, 18-64, 6-9%, >65 años, 33%.<sup>77</sup> Estos datos coinciden con el hecho de que 72% de los casos diagnosticados en México hasta el 27 de agosto de 2009 se encontraron entre los 20 y los 54 años de edad<sup>78</sup> (Figura 4).

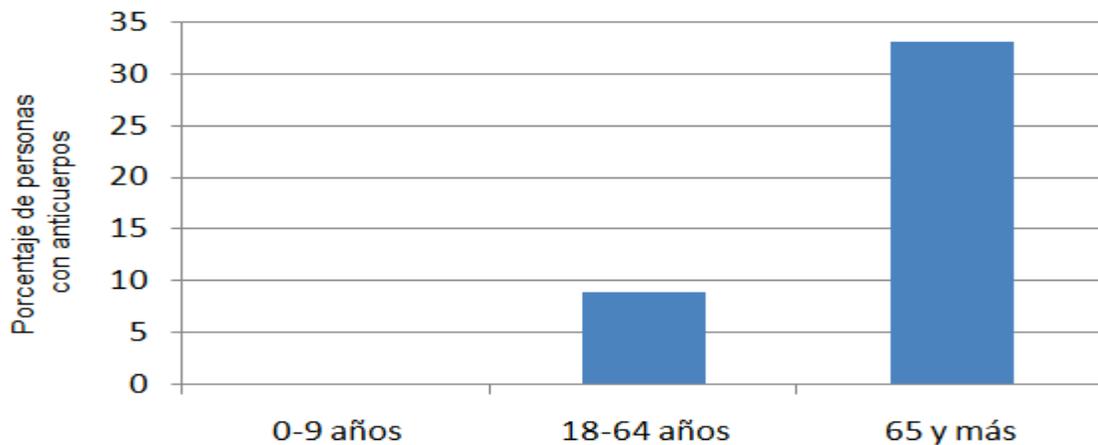


**Figura 4.** Casos confirmados y defunciones por grupos de edad. Actualizados al 27 de agosto de 2009. SSA.

Algunos autores han sugerido que un número considerable de personas nacidas antes de 1957<sup>69</sup> fueron expuestas a virus de la influenza H1N1 que compartieron características antigénicas con el actual virus epidémico H1N1 2009. Sin embargo, al aparecer el virus H2N2 en la pandemia de 1957, esos mismos H1N1 fueron desplazados progresivamente, por lo que las personas nacidas en las generaciones posteriores tuvieron menor oportunidad

de desarrollar anticuerpos protectores de reacción cruzada contra el actual virus H1N1 2009<sup>79-80</sup> **(Figura 5.)**

Estas características demográficas de las infecciones por influenza A H1N1 2009 tienen importancia adicional cuando se trata de estimar el impacto potencial que tendrá en la población infectada con VIH. Los datos de CENSIDA muestran que de los 130,969 casos de personas infectadas con VIH hasta el 31 de marzo de 2009, 79% se encuentran justo entre los 15 y los 45 años. Lo anterior sugiere que la probable falta de anticuerpos neutralizantes al nuevo virus H1N1 2009 en la mayor parte de los pacientes con VIH en México puede ser un factor de riesgo adicional para desarrollar influenza H1N1 2009 en este grupo altamente vulnerable.



**Figura 5.** Prevalencia de anticuerpos de reacción cruzada contra H1N1 2009 según grupos de edad.<sup>79</sup>

## **11. Efectividad de las técnicas diagnósticas para el virus H1N1 2009**

La reacción en cadena de polimerasa en tiempo real con estrategia de transcriptasa inversa (rRT-PCR) es la técnica estándar en el diagnóstico de la infección por H1N1 2009. Las

sensibilidades varían de acuerdo con el método empleado siendo de 90.7% para CDC (H1)v, 95.3% para el HPA (N1)v y de 100% para S-OIV. La técnica que menos demostró especificidad es la técnica CDC (H1)v.<sup>81</sup>

Por otro lado, aunque las pruebas diagnósticas rápidas como el QuickVue Influenza A+B (Quidel) se han mostrado capaces de detectar al nuevo virus H1N1 2009 de secreciones respiratorias con niveles elevados de virus, se ha demostrado que la sensibilidad total es pobre, en un rango de 51-63% aunque tienen una especificidad del 99%.<sup>77</sup>

## **12. Tratamiento antiviral y resistencia del virus H1N1 2009**

En las primeras semanas de haber sido reconocido el nuevo virus H1N1 2009, se reportó que era sensible a los inhibidores de neuraminidasa oseltamivir y zanamivir y resistente a adamantanos sin embargo, desde los primeros meses de la epidemia se aislaron cepas virales resistentes a oseltamivir en Dinamarca, Japón, China (Hong- Kong) y Estados Unidos,<sup>82-84</sup> tanto en sujetos inmunosuprimidos como en personas sin comorbilidades. Estos casos por el momento continúan siendo un hecho aislado y el oseltamivir sigue considerándose el fármaco de elección para el tratamiento de los casos de H1N1 2009.

### **B. La Clínica de VIH del INCMNSZ**

Desde 1985 el INCMNSZ cuenta con una clínica bien establecida y especializada en la atención integral del paciente que vive con VIH. Hasta junio de 2009, esta clínica tiene una cohorte de 1017 pacientes activos predominantemente sin seguridad social y que han

acudido en al menos en una ocasión a una consulta de seguimiento en los 6 meses previos a la realización del presente estudio.

Debido a la disponibilidad gratuita de la TARAA en los pacientes con VIH atendidos en el INCMNSZ, esta cohorte (90% en TARAA) se caracteriza porque el 80% de los pacientes se encuentran en control virológico, definido como carga viral para VIH (CV-VIH) <400 copias y una mediana de CD4+ en 408 células/ $\mu$ l; además, 16% de los pacientes tienen unos niveles de CD4+ <200 células/ $\mu$ l, (Definición de caso de SIDA por los CDC).

### **III. JUSTIFICACIÓN**

Los datos derivados al inicio de la pandemia de pacientes no infectados con VIH sugirieron que la capacidad de replicación y patogenicidad del nuevo virus H1N1 2009 eran superiores a los virus de la influenza estacional hasta esos momentos circulantes. Por otro lado, La infección por VIH es un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de complicaciones relacionadas a la influenza. Lo anterior sugiere que los pacientes con VIH infectados con H1N1 2009 pudieran tener un curso clínico especialmente severo.

Hasta ahora, existe muy poca información en la literatura sobre la infección con H1N1 2009 en el paciente con VIH, en un momento histórico en donde los datos derivados de los primeros países afectados por la pandemia pueden resultar de suma relevancia para tomar medidas que mitiguen su impacto en este grupo de población en México y en otras regiones del mundo.<sup>85</sup>

### **IV. HIPÓTESIS**

Debido que los estudios previos han mostrado que la infección por el virus de la influenza tiene serias repercusiones en la salud del paciente con VIH/SIDA, se espera que este tipo de pacientes sean susceptibles a desarrollar influenza A H1N1 2009 con una elevada frecuencia de complicaciones respiratorias durante el brote de influenza en la ciudad de México.

## **V. OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Describir los casos de H1N1 2009 en los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana que acudieron al INCMNSZ por síntomas respiratorios entre el 23 de abril al 30 de junio de 2009.

### **Objetivos específicos**

1. Describir las características clínicas, de gravedad y pronóstico de la infección por el virus H1N1 2009 en los pacientes infectados por VIH.
2. Comparar las características clínicas, de gravedad y pronóstico de los casos H1N1 2009/VIH con las características mostradas en pacientes sin VIH.
3. Estimar la frecuencia del auto-reporte de gripa y ESI en una muestra de pacientes de la cohorte de VIH.
4. Calcular la frecuencia de retención por la clínica de VIH, de una muestra de pacientes que buscaron asistencia médica debido síntomas respiratorios
5. Definir en los pacientes con VIH, la etiología de los síntomas respiratorios en quienes se excluyó el diagnóstico de influenza.
6. Comparar las características clínicas, de gravedad y pronóstico mostradas por los pacientes con H1N1 2009/VIH con aquellas características de los pacientes con VIH que resultaron negativos a H1N1 2009.

7. Calcular la cobertura de inmunización con vacuna de influenza estacional en una muestra de pacientes de la cohorte de VIH.

## VI. MATERIAL Y MÉTODOS

### 1. Diseño del Estudio

El presente trabajo es un estudio epidemiológico, descriptivo y observacional de una cohorte de pacientes adultos con VIH/SIDA del INCMNSZ con la finalidad de determinar la ocurrencia y gravedad de la infección por el virus de la influenza A H1N1 2009 durante el inicio de la pandemia en México.

El resumen del diseño del estudio se muestra en la **Tabla 3**.

Captación de casos de H1N1 2009/VIH	Validación de la retención de la cohorte
Todos los pacientes con síntomas respiratorios se evaluaron en el departamento de urgencias del INCMNSZ donde se completó una forma de recolección de datos.	Los pacientes fueron seleccionados por conveniencia de números consecutivos de la base de datos telefónica de la cohorte activa** de pacientes con VIH del INCMNSZ.
Los casos de IRA/ESI identificados en el <i>triage</i> : <ul style="list-style-type: none"><li>- Evaluación clínica.</li><li>- Hisopado nasofaríngeo.</li><li>- Cuestionario estandarizado.</li><li>- Oseltamivir 75mg VO cada 12 horas, al menos 5 días.</li></ul>	Un cuestionario estandarizado fue aplicado por un infectólogo en búsqueda de: <ul style="list-style-type: none"><li>- Síntomas respiratorios durante la alerta epidémica.</li><li>- Estado de vacunación contra influenza estacional.</li><li>- Pacientes que buscaron asistencia médica.</li></ul>
Casos ambulatorios: <ul style="list-style-type: none"><li>- Seguimiento telefónico.</li></ul> Casos hospitalizados: <ul style="list-style-type: none"><li>- Gravedad.*</li><li>- Pronóstico.</li></ul>	
Análisis: <ul style="list-style-type: none"><li>- Los datos se compararon entre los pacientes con VIH y sin VIH, infectados con influenza A H1N1 2009.</li></ul>	Análisis: <ul style="list-style-type: none"><li>- Estadística descriptiva.</li></ul>

**Tabla 3.** Resumen del diseño del estudio. (\*)Gravedad. Leve: sin neumonía/hospitalización; Grave: neumonía/hospitalización; Muy grave: ventilación mecánica invasiva/ingreso a terapia intensiva. (\*\*) La cohorte activa incluye pacientes que tuvieron al menos una visita de seguimiento en los 6 meses previos a Junio de 2009. IRA: infección respiratoria aguda. ESI: enfermedad similar a influenza.

### 2. Estrategia para la captación de pacientes que acudieron al INCMNSZ por síntomas respiratorios.

En respuesta al incremento de los casos de neumonía grave en México, la Dirección General de Epidemiología emitió una alerta sanitaria con la finalidad de reportar de inmediato todos los casos de neumonía, por lo que se procedió a la reorganización de la atención hospitalaria en el INCMNSZ, priorizando la atención de los pacientes con síntomas respiratorios exclusivamente en un área de *triage* respiratorio designada en el departamento de urgencias desde el día 23 de abril de 2009. Esta estrategia buscó evitar el subregistro de pacientes con H1N1 2009/VIH y a su vez limitar su transmisión nosocomial. Además, esta reorganización incluyó 1) la inmunización de los trabajadores de la salud que hasta ese momento no se habían aplicado la vacuna de influenza de la temporada 2008-2009 y en los pacientes no inmunizados de alto riesgo de complicaciones, incluyendo los sujetos infectados con VIH; 2) reforzamiento continuo y general del lavado de manos; 3) higiene respiratoria; 4) precauciones de contacto y uso apropiado de mascarillas entre trabajadores de la salud y público general; 5) distanciamiento social mediante el cierre de las áreas públicas intra-hospitalarias; y 6) atención extendida a la población general que acudió al INCMNSZ por síntomas respiratorios, que se sumó a la población con padecimientos de alta especialidad tradicionalmente atendidos en el Instituto y que incluyen a los pacientes infectados con VIH.

### **3. Población de estudio y evaluación**

Se incluyeron todos los pacientes infectados con VIH que acudieron al INCMNSZ con síntomas respiratorios del 23 de abril al 30 de junio de 2009. Todos los casos fueron evaluados por un equipo de *triage* conformado por una enfermera, un médico internista y un infectólogo.

Todo sujeto con ESI o síntomas respiratorios con antecedentes de contacto con otro caso de ESI fueron incluidos en el estudio. A todos los casos se aplicó un cuestionario por escrito, se les tomó un hisopado nasofaríngeo (HNF) y se inició tratamiento con oseltamivir 75 mg vía oral dos veces por día por al menos 5 días, debido a que se ha sugerido que los casos de ESI que reciben oseltamivir tienen un menor riesgo de desarrollar neumonía y ser hospitalizados que aquellos a quienes no se les administra el antiviral.<sup>86</sup>

Debido a la elevada demanda de consultas por síntomas respiratorios de la población en general durante el brote, sólo se les tomaron estudios de laboratorio y de gabinete a aquellos pacientes que a juicio del médico tratante lo requirieran tras un hallazgo anormal durante su abordaje inicial.

En los pacientes tratados en forma ambulatoria se evaluó la persistencia de los síntomas y supervivencia mediante un seguimiento telefónico y/o por la documentación de haber acudido a visita de seguimiento en la consulta externa de la clínica de VIH.

El cuestionario aplicado se muestra en el **Anexo 1**. En el documento se recolectaron los datos demográficos, epidemiológicos, comorbilidades alternas a la infección por VIH, síntomas y signos así como su tiempo de evolución, asistencia médica previa a la hospitalización, signos vitales y saturación de oxígeno al momento del ingreso. Se documentaron los hallazgos físicos, de laboratorio y de imagen, tratamiento ventilatorio y farmacológico, así como el desarrollo de complicaciones.

Los datos relevantes a la infección por VIH fueron recolectados de la base de datos de la cohorte de la clínica de VIH del INCMNSZ e incluyeron: historia de inmunización contra influenza, tiempo de diagnóstico y factor de riesgo para la infección por VIH, diagnóstico

previo de SIDA, cuenta de linfocitos T CD4+ y carga viral para VIH, previos al momento del inicio de los síntomas respiratorios. Finalmente, se obtuvo el nivel de escala funcional (Karnofsky) previo al desarrollo de la sintomatología respiratoria.

En los pacientes hospitalizados se registró la necesidad de ventilación mecánica invasiva y la supervivencia.

Los datos derivados de los pacientes infectados con H1N1 2009/VIH fueron comparados con aquellos mostrados por los pacientes con H1N1 sin infección por VIH, que fueron diagnosticados en el INCMNSZ entre los meses de abril-junio 2009.<sup>87</sup>

Se excluyeron para el análisis a los pacientes sin hisopado nasofaríngeo y con información considerada insuficiente.

#### **4. Estudios microbiológicos**

A los sujetos considerados complicados con neumonía se les realizaron cultivos de expectoración para bacterias piógenas, micobacterias (incluidas tinciones de Gram y ácido resistentes), hemocultivos, antígenos urinarios para *Legionella pneumophila* y *Streptococcus pneumoniae*, así como hemocultivos. A aquellos casos considerados graves se les practicó un lavado broncoalveolar; por otra parte, se buscaron quistes de *Pneumocystis jiroveci* mediante la tinción de Grocott. A discreción del médico tratante, se consideró una biopsia pulmonar cuando la gravedad del paciente lo ameritara y no se tuviera un diagnóstico definitivo de la patología pulmonar.

#### **5. Estudios moleculares**

Se procedió a la amplificación de ácidos nucleicos por rRT-PCR para el virus de la influenza A H1N1 2009 a partir de las muestras respiratorias extraídas por HNF siguiendo el protocolo descrito por los CDC de Atlanta.<sup>88</sup>

Si la cantidad del espécimen respiratorio lo permitió, las muestras respiratorias también fueron probadas con RT-PCR multiplex para un panel viral adicional (x-TAG™ RVP. Luminex Molecular Diagnostics, Toronto, Canadá) que incluyó al virus de la influenza A subtipo H5 aviar y H3-H1 estacional, influenza B, virus sincicial respiratorio subtipo A-B, metaneumovirus humano, rinovirus/enterovirus, parainfluenza 1-4, coronavirus (SARS, NL63, HKU1, 229E) y adenovirus, siguiendo el protocolo del fabricante.

#### **6. Validación de la retención de la cohorte.**

La vigilancia pasiva de los casos de influenza dentro de una comunidad se caracteriza por reportar solamente los casos de influenza diagnosticados en pacientes que buscan asistencia médica por síntomas respiratorios en unidades centinela. Esta estrategia tiene la desventaja de subestimar los casos de influenza en la comunidad. Con la finalidad de mejorar la estimación de casos sospechosos de H1N1 2009 en la cohorte de VIH a través de un método de vigilancia activa, se realizó una encuesta telefónica para valorar la capacidad de retención por la clínica de VIH de aquellos pacientes que buscaron asistencia médica por gripa y enfermedad semejante a influenza durante la primera fase del brote.

La elección del paciente a encuestar se realizó por conveniencia de números consecutivos de la base de datos telefónica de los pacientes activos de la cohorte de VIH del INCMNSZ. Un paciente activo se definió como aquel que tenía registro de haber acudido al menos en alguna ocasión a su consulta de seguimiento a la clínica de VIH en los seis meses previos a

Junio de 2009. Se hicieron como máximo dos intentos de llamada en diferente horario antes de considerarlo como intento fracasado. Una vez logrado el contacto, se explicó la finalidad de la entrevista y se preguntó acerca de su consentimiento oral.

Bajo consentimiento oral un médico infectólogo aplicó un cuestionario estandarizado (**Anexo 2**) donde primero se preguntó sobre el desarrollo de “gripa” a partir del mes de abril de 2009. Los pacientes que auto-reportaron “gripa”, se les preguntó sobre la aparición de síntomas y signos específicos que incluyeron fiebre, tos, odinofagia, rinorrea, mialgia, artralgia, malestar, náusea, vómito, diarrea y disnea. Para comparar el auto-reporte de gripa con la definición de ESI se empataron los signos y síntomas reportados con la definición de caso de ESI de los CDC de los Estados Unidos: fiebre y tos o faringitis. Es importante destacar que esta definición no se les dio a conocer a los participantes. Aquellos pacientes que reportaron síntomas respiratorios, se les preguntó sobre la búsqueda y sitio de asistencia médica.

Además, se interrogó acerca del estado de vacunación contra influenza y última fecha de inmunización. Los pacientes que refirieron no haber sido vacunados contra influenza, se preguntó sobre el motivo de la falta de inmunización. La respuesta emitida por los pacientes fue abierta y sin opciones sugeridas por el entrevistador. De la base de datos de la clínica de VIH se obtuvo el esquema de terapia antirretroviral en la que se encontraba el paciente y de la base de datos electrónica del departamento de infectología (Microclin) se obtuvieron los últimos niveles de linfocitos T CD4+ y carga viral para VIH previos al inicio de los síntomas respiratorios.

## **7. Definiciones operacionales**

**a) Infección respiratoria aguda (IRA):** La presencia de dos o más de los siguientes: rinorrea o congestión nasal, odinofagia, tos, fiebre o febrícula de aparición reciente.

**b) Enfermedad similar a influenza:** aquel caso con fiebre ( $>37.8^{\circ}\text{C}$ ) asociado a tos o faringitis.

Los casos de influenza H1N1 2009 fueron clasificados como confirmados, probables, sospechosos y negativos.

**c) Caso confirmado de influenza A H1N1 2009:** paciente con síntomas respiratorios y una rRT-PCR o cultivo viral positivos para virus de la Influenza A H1N1 2009.

**d) Caso probable de influenza A H1N1 2009:** paciente con síntomas respiratorios y una RT-PCR positiva para influenza A pero negativa para H5 aviar y A H3-H1 estacional.

**f) Caso sospechoso de influenza A H1N1 2009:** paciente con síntomas respiratorios y una PCR positiva para influenza A pero que no se practicó una PCR para H5N1 aviar, H1N1 y H3N2 estacional y que se encuentra en un área geográfica donde hay una amplia distribución de casos de H1N1 2009.

**g) Caso negativo a influenza:** paciente con enfermedad respiratoria aguda que resultó negativa a influenza A en todas las PCR realizadas.

Los casos confirmados, probables o sospechosos de influenza H1N1 2009 fueron clasificados de acuerdo a la gravedad como influenza leve, grave y muy grave.

**h) Influenza leve:** paciente sin neumonía y sin hospitalización.

**i) Influenza grave:** paciente con neumonía u hospitalización por complicación relacionada a influenza.

**j) Influenza muy grave:** paciente que requirió ventilación mecánica invasiva o ingreso a la unidad de cuidados intensivos por complicación relacionada a influenza.

**k) Neumonía:** se definió como la presencia de síntomas respiratorios y un estudio de imagen pulmonar interpretado por radiólogos como anormal y sugerente de neumonía.

## **8. Análisis estadístico.**

Las comparaciones entre variables continuas se evaluaron mediante las pruebas de  $t$  de Student o  $U$  de Mann-Whitney según fuera adecuado para su distribución. En las variables categóricas se utilizaron frecuencias absolutas y relativas para la estadística descriptiva; para las comparaciones entre grupos se utilizaron la prueba de chi cuadrada o exacta de Fisher, según fuera adecuado. Para la descripción de los datos derivados de la entrevista telefónica, se utilizó estadística descriptiva.

Se consideró una asociación estadísticamente significativa cuando un valor de  $P$  se encontraba  $\leq 0.05$ .

Para el análisis de los datos obtenidos, se utilizó el programa estadístico SPSS v16.0.

## VII. RESULTADOS

### A) Descripción de los casos que acudieron al INCMNSZ por síntomas respiratorios

Hasta el mes de Junio de 2009, un total de 1017 pacientes infectados con VIH se consideraron activos en la cohorte de la clínica de VIH del INCMNSZ, cuyas características asociadas a VIH se muestran en la **Tabla 4A**.

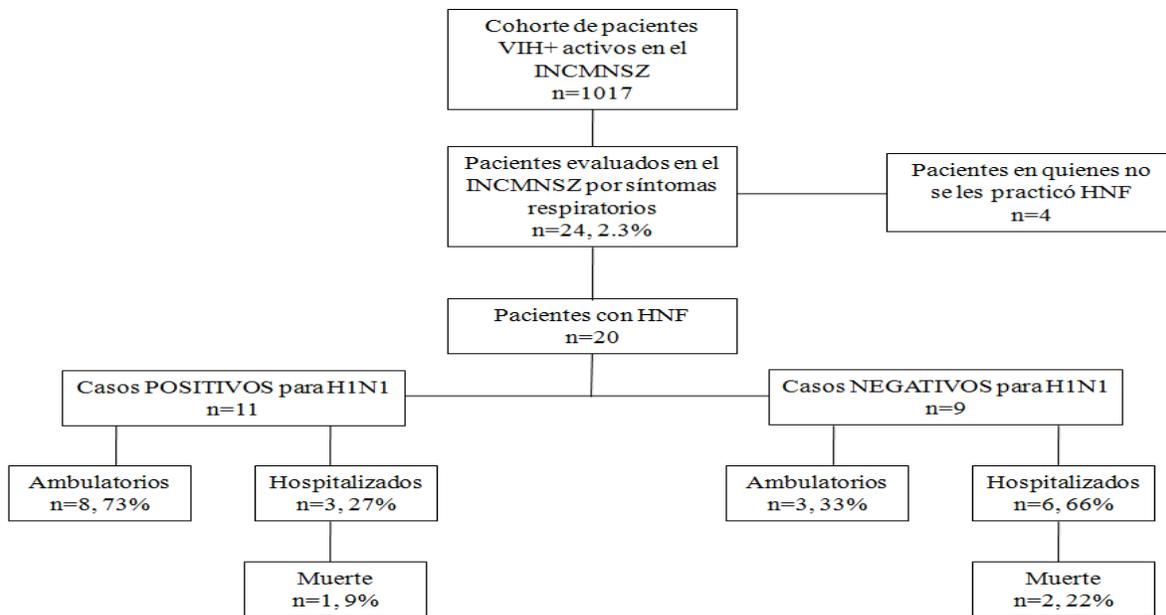
Característica	(A) Cohorte de VIH n=1017	P	(B) Pacientes entrevistados n=201	P	(C) Casos de H1N1 2009/VIH, n=11
Hombres, n(%)	896 (88)	0.9	177 (88)	1	10 (91)
Edad, mediana (rango)	39 (18-79)	0.7	40 (18-79)	0.1	47 (20-53)
Carga viral VIH <400 copias/ml n(%)	810 (80)	0.8	162 (81)	1	9 (82)
Mediana de CD4+T cél/μl (rango)	408 (3-1957)	0.1	416 (3-1957)	0.6	432 (3-945)
CD4+ <200 cél/μl, n(%)	163 (16)	0.9	32 (16)	0.6	2 (18)

**Tabla 4.** Características de los pacientes por subgrupos de la cohorte de pacientes con VIH del INCMNSZ.

### Descripción general de los pacientes con síntomas respiratorios

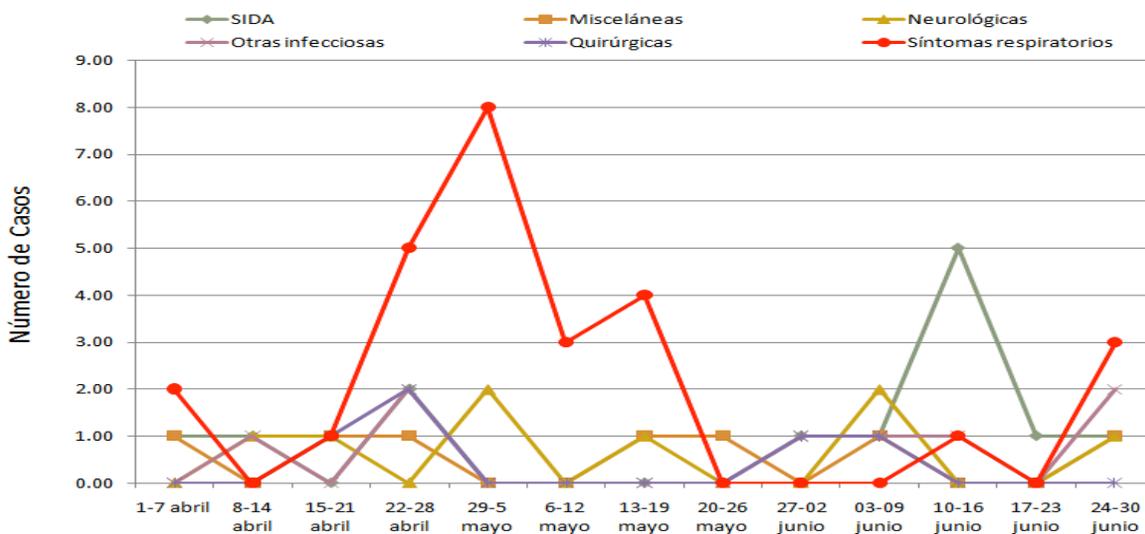
Entre el 23 de abril y el 30 de junio de 2009, 24 pacientes infectados con VIH buscaron atención médica en el INCMNSZ por síntomas respiratorios. A 4 pacientes no se les practicó HNF (1 caso de ESI, 2 casos sin criterios para hisopado y 1 caso adicional del que no se obtuvieron más datos). **Figura 6.**

De los 23 casos con datos disponibles, en 9 se les hizo el diagnóstico de neumonía (cualquier etiología). A diferencia de los pacientes con niveles de CD4>200 células/μl (15/23, 65%) donde solo hubo 2 casos de neumonía, los pacientes con CD4+<200 células/μl (8/23, 35%) presentaron 7 casos de neumonía. El riesgo relativo para el diagnóstico de neumonía en pacientes con CD4+<200 células/μl se calculó en 6.56 [IC95%2.28-12.17];  $P=0.001$ .



**Figura 6.** Diagnóstico, destino y pronóstico final de los pacientes de la cohorte de VIH que acudieron a evaluación médica al INCMNSZ por desarrollar síntomas respiratorios.

En la **Figura 7** se puede notar un incremento significativo de los sujetos que acudieron con síntomas respiratorios a partir de la tercera semana de abril de 2009, momento en el que la Dirección General de Epidemiología emitió la alerta epidemiológica.



**Figura 7.** Consulta de urgencias en sujetos con VIH entre abril-junio de 2009. 73 pacientes VIH+ fueron atendidos en el departamento de urgencias, 27 por IRA, que representó el primer motivo de consulta (37%). 3 pacientes con IRA acudieron entre el 1 y el 22 de abril y no fueron incluidos en el estudio.

### **Pacientes con síntomas respiratorios e hisopado nasofaríngeo**

Del 23 de abril al 30 de junio se obtuvieron 20 HNF en pacientes con VIH y síntomas respiratorios, cuya muestra se consideró adecuada para la rRT-PCR (18 con ESI y 2 sin ESI pero con antecedentes de contacto con caso de ESI).

Al menos una etiología infecciosa que explicara los síntomas respiratorios fue identificada en 16/20 (80%) de los pacientes. Se encontró al menos un virus en 15/16 (94%) de los casos con diagnóstico etiológico y predominantemente como un solo agente en 9/16 (56%). Las infecciones puramente virales con más de un tipo de virus se observaron en 2/16 (12%), mientras que las infecciones mixtas (virales + otra etiología) se observaron en 4/16, (25%) El virus de la influenza A fue el agente etiológico más frecuentemente identificado en (11/20, 55%). Más aun, la influenza A H1N1 2009 representó 69% (11/16) de los casos con diagnóstico etiológico.

### **Casos de Influenza A H1N1 2009 en pacientes con VIH**

De los 11 pacientes diagnosticados como influenza A H1N1 2009, 6 fueron casos confirmados, 3 se consideraron casos probables (H5, H3 y H1 negativos) y 2 casos se consideraron sospechosos de H1N1 2009 (sólo clasificados como influenza A). En 9/11 especímenes se practicó RT-PCR Luminex para influenza A H3N2 y H1N1 estacionales y no se documentó ninguna infección con virus estacional. 10 casos fueron identificados por rRT-PCR y 1 por Luminex, observándose una gran concordancia entre ambas pruebas. **(Tabla 5).**

Se observaron 3 infecciones mixtas con influenza H1N1 2009: rinovirus (1 caso), *Pneumocystis jiroveci*+citomegalovirus (1 caso) y *Coccidioides immitis* (1 caso).

Caso	Sitio	CD4+ cel/ $\mu$ l	ESI	Neumonía	rRT-PCR	Panel viral	Otras comorbilidades	Severidad	Resultado
1	Comunidad	88	Si	Si	H1N1 2009	I-A H5,H3-H1 neg	No	Grave	Sobrevivió
2	Comunidad	431	Si	No	H1N1 2009	Rhinovirus	No	Leve	Sobrevivió
3	Comunidad	579	Si	No	H1N1 2009	I-A H5,H3-H1 neg	No	Leve	Sobrevivió
4	Comunidad	627	Si	No	H1N1 2009	I-A H5,H3-H1 neg	No	Leve	Sobrevivió
5	Comunidad	399	Si	No	H1N1 2009	Negativo	No	Leve	Sobrevivió
6	Comunidad	434	Si	No	H1N1 2009	I-A H5,H3-H1 neg	No	Leve	Sobrevivió
7	Comunidad	336	Si	No	Influenza A	-	No	Leve	Sobrevivió
8	Comunidad	351	No	No	Influenza A	I-A H5,H3-H1 neg	No	Leve	Sobrevivió
9	Comunidad	569	Si	No	Negativo	I-A H5,H3-H1 neg	No	Leve	Sobrevivió
10	Comunidad	945	Si	Si	Influenza A	I-A H5,H3-H1 neg	Cocci diseminada	Grave	Sobrevivió
11	Nosocomial	3	Si	Si	Influenza A	-	PCP/CMV	Muy grave	Murió

**Tabla 5.** Descripción general de los casos confirmados y probables de influenza A H1N1. El caso 2 y 5 no amplificaron para Influenza A, pero tampoco amplificaron para H5,H3-H1. En el caso 7 y 11 no hubo suficiente muestra para el panel viral adicional.

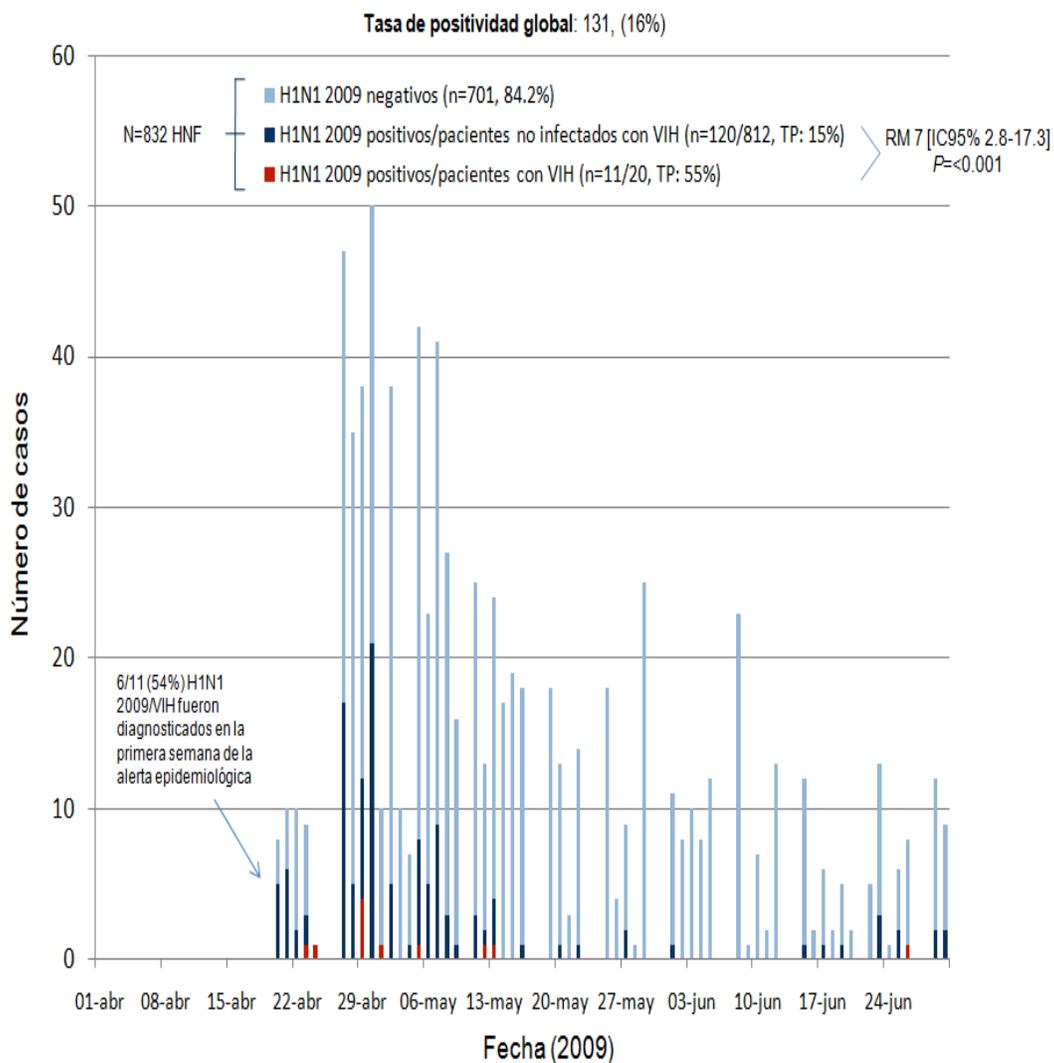
La distribución temporal de los casos de influenza A H1N1 2009 diagnosticados en el INCMNSZ durante la epidemia en pacientes con y sin infección con VIH se muestra en la **Figura 8**. Puede observarse, que la mitad de los casos (6/11, 54%) de H1N1 2009 en pacientes con VIH, ocurrieron en la primera semana a partir de la alerta epidemiológica del 23 de abril.

### **Descripción clínica de los casos de Influenza A H1N1 2009 en VIH**

En la **Tabla 4-C** se muestran las características asociadas a VIH (CD4+, CV-VIH, CD4<200 células/ $\mu$ l) de los sujetos con influenza H1N1 2009 no observándose ninguna diferencia estadísticamente significativa con respecto a la cohorte en su conjunto; 10 hombres y 1 mujer fueron identificados, con una mediana de edad de 47 años. Sólo 2 pacientes (18%) habían sido vacunados contra influenza estacional de la última temporada

2008-2009 y 7 pacientes (63%) nunca habían sido inmunizados con esta vacuna. La mediana de tiempo entre el inicio de los síntomas respiratorios y el arribo a la consulta de urgencias fue de 2 días. La mediana de síntomas fue de 6 por paciente (rango 2-9) y, aunque 10 pacientes acudieron con criterios de definición de ESI (fiebre + tos o faringitis), la fiebre sólo se documentó en 4 (36%) casos.

La descripción detallada de los casos de influenza H1N1 2009 se muestra en la **Tabla 6**.



**Figura 8.** Casos de H1N1 2009 en pacientes con y sin infección por VIH durante la primera fase del brote. HNF: hisopados nasofaríngeos; TP: tasa de positividad; RM: razón de momios. IC intervalo de confianza.

Género, edad, fecha de diagnóstico de VIH, TARAA	Diagnósticos previos relacionados a VIH	Marcadores Subrogados / Karnofsky	Ultima Vacunación contra influenza Estacional	Fecha de presentación y duración de los síntomas (días)	Categoría del caso de influenza/ Agente coinfectante	Comorbilidad de riesgo no VIH	Presentación clínica	Hallazgos físicos	Laboratoriales	Estudio radiológico	Destino del paciente (días de hospital)	Tratamiento	Resultado
Caso 1 Mujer heterosexual 53 años VIH+ 2008 TDF/FTC-EFV	Colitis CMV en profilaxis secundaria con valganciclovir, Ag PP65 CMV, negativo Profilaxis con TMP/SMX	CD4+ 88 cél/μl CV-VIH <50 c/ml  Karnofsky 90	Nunca	24-04-2009 (2 días)	Confirmado  H1N1 2009 RT-PCR+ Cultivo+	Obesidad	Rinorrea, tos expectorante, fiebre, cefalea artralgias	FC105, FR 25, TA130/80, T36°C, SatO2 90%  EP: faringitis, estertores	Hb 15.5, L 10.9, N79%, LF13%, M6%, PTL177, ALT 66, AST 58	PA tórax: infiltrado reticular TAC: vidrio despulido	Hospitalización (4 días)	Ceftriaxona Clatritromicina OMV x 5 días	Sobrevivió
Caso 2 HSH 20 años VIH+ 2008 TDF/FTC-EFV-TMC278	Linfadenopatía persistente	CD4+ 431 cél/μl CV-VIH177 c/ml  Karnofsky 100	Nunca	29-04-2009 (1 día)	Confirmado  H1N1 2009 RT-PCR+ Cultivo+ Rinovirus	Fumador IT 1.2	Rinorrea, tos productiva, fiebre, calosfríos, cefalea, diarrea	FC95, FR 18, TA110/82, T37°C, SatO2 95% Conjuntivitis Faringitis EP: normal	No	PA tórax normal	Manejo ambulatorio	OMV x 5 días	Sobrevivió
Caso 3 HSH 50 años VIH+ 1995 TDF/ABC-LPV/RTV	Herpes zoster trigeminal Isosporiasis intestinal Condilomatosis anogenital	CD4+ 579 cél/μl CV-VIH <50 c/ml  Karnofsky 100	2008-2009	29-04-2009 (2 días)	Confirmado  H1N1 2009 RT-PCR+ Cultivo +	Tabaquismo	Odinofagia, tos productiva, fiebre, malestar general, mialgias, fatiga,	FC90 FR 17, TA110/70, T38°C, SatO2 93%  Conjuntivitis EP: normal	No	PA tórax normal	Manejo ambulatorio	OMV x 5 días	Sobrevivió
Caso 4 HSH 51 años VIH+ 1995 ABC/3TC-NPV	TB latente	CD4+ 627 cél/μl CV-VIH <50 c/ml Karnofsky 100	2001-2002	25-04-2009 (2 días)	Confirmado  H1N1 2009 RT-PCR+ Cultivo+	No	Tos, fiebre	FC90, FR 16, TA120/70 T37.8°C, SatO2 93%  EP: normal	No	No	Manejo ambulatorio	OMV x 5 días	Sobrevivió
Caso 5 HSH 50 años VIH+ 1986 AZT/3TC-LPV/RTV	PCP, isosporiasis, candidiasis recurrente herpes zoster, VPH genitoanal	CD4+ 399 cél/μl CV-VIH <50 c/ml Karnofsky 100	2008-2009	12-05-2009 (2 días)	Confirmado  H1N1 2009 RT-PCR+ Sin cultivo	No	Rinorrea, tos, fiebre odinofagia, mialgias, artralgias, diarrea	FC103, FR 24, TA120/80, T36.8°C, SatO2 98%  EP: normal	Hb 18, Leu 6.7, N63%, LF 21%, M 12%, PTL192, Cr 0.82, Glu 92 SatO2 98%. FIO2 21%	PA tórax normal	Manejo ambulatorio	OMV x 5 días	Sobrevivió
Caso 6 HSH 42 años VIH+ 2000 AZT/3TC-LPV/RTV	Diarrea crónica Herpes zoster	CD4+ 434 cél/μl CV-VIH <50 c/ml Karnofsky 100	Nunca	26-06-2009 (2 días)	Confirmado  H1N1 2009 RT-PCR+ Sin cultivo	Tabaquismo	Tos expectorante, fiebre, malestar general, mialgias	FC110, FR 20, TA110/80, T38°C, SatO2 93% Faringitis EP normal	Hb 16.2, L5.9 N48%, LF 35% M16.3%, PTL 159, Glu 96, Cr 0.64	No	Manejo Ambulatorio	OMV x 5 días	Sobrevivió

**Tabla 6.** Descripción clínica de los casos de H1N1 2009 en pacientes con VIH. **Abreviaciones:** TARAA, terapia antirretroviral altamente activa; TDF, tenofovir; FTC, emtricitabina; MVC, maraviroc; EFV, efavirenz; ABC, abacavir; 3TC, lamivudina; NVP, nevirapina; AZT, zidovudina; LPV/RTV, lopinavir/ritonavir; TMC-125, etravirina; PCP, *Pneumocystis jirovecii* neumonitis; CMV, citomegalovirus. TMP/SMX, trimetoprim con sulfametoxazol; TB, tuberculosis; VHB, virus de hepatitis B; CV-VIH, carga viral para VIH; c/ml, copias por mililitro; IT, índice tabáquico; célula/μl, células por microlitro; FC, frecuencia cardíaca; FR, frecuencia respiratoria; TA tensión arterial; T temperatura; SatO2, saturación de oxígeno; EP, exploración pulmonar; Hb, hemoglobina; Leu, leucocitos; N, neutrófilos; LF, linfocitos; M, monocitos; PTL, plaquetas; Cr, creatinina; Glu, glucosa; FIO2, fracción inspirada de oxígeno; AST, aspartato amino transferasa; ALT, alanino amino transferasa; PA tórax, radiografía postero-anterior de tórax; TAC, tomografía axial computada, UTI, unidad de terapia intensiva; OMV, oseltamivir. rRT-PCR, reacción en cadena de polimerasa por transcriptasa inversa y en tiempo real; RT-PCR, reacción en cadena de polimerasa por transcriptasa inversa.

Género, edad, fecha de diagnóstico de VIH, TARAA	Diagnósticos previos relacionados a VIH	Marcadores Subrogados/ Karnofsky	Ultima Vacunación contra influenza Estacional	Fecha de presentación y duración de los síntomas (días)	Categoría del caso de influenza/ Agente coinfectante	Comorbilidad de riesgo no VIH	Presentación clínica	Hallazgos físicos	Laboratoriales	Estudio radiológico	Destino del paciente (días de hospital)	Tratamiento	Resultado
Caso 7 Hombre heterosexual 44 años VIH+ 2004 TDF/FTC-MVC	Linfoma no Hodgkin en remisión IVUs recurrentes	CD4+ 336 cél/μl CV-VIH <50 c/ml  Karnofsky 100	Nunca	23-04-2009 (8 días)	Sospechoso  H1N1 2009 rRT-PCR+	Tabaquismo IT 4	Rinorrea, Odinofagia, tos productiva, fiebre, malestar general, mialgias, fatiga, calosfríos, cefalea	FC 100, FR 20, TA 110/80, T 38°C, SatO2 93%  Faringitis EP: normal	Hb 15.2, Leu 19, N84%, LF 7.7%, M 7.2%, PTL 299, Cr 1.13., Glu 113	PA tórax y TAC: normal	Manejo ambulatorio	OMV x 5 días	Sobrevivió
Caso 8 Hombre heterosexual 35 años VIH+ 2004 AZT/3TC-EFV	Condilomatosis genital	CD4+ 351 cél/μl CV-VIH <50 c/ml  Karnofsky 100	2006-2007	29-04-2009 (1 día)	Probable  H1N1 2009 rRT-PCR+	Tabaquismo IT 2.3	Rinorrea, odinofagia, tos, calosfríos, diarrea, hijo con ESI.	FC 88, FR 20, TA 110/70, T37°C, SatO2 96% Conjuntivitis Faringitis, EP: normal	No	No	Manejo ambulatorio	OMV x 5 días	Sobrevivió
Caso 9 Hombre 35 años VIH+ ND Sin TARAA	ND	CD4+ 569 cél/μl CV-VIH 8930 c/ml  Karnofsky 100	Nunca	01-05-2009 (2 días)	Probable  H1N1 2009 RT-PCR+	No	Rinorrea, tos, fiebre, malestar general, calosfríos, cefalea, conjuntivitis	FC 79, FR 15, TA 110/65, T 37.1°C, SatO2 98%  EP: normal	No	No	Manejo ambulatorio	OMV X 5 días	Sobrevivió
Caso 10 HSH 47 años VIH+ 1989 TDF/FTC-EFV	Herpes genital, sífilis, gonorrea, VPH anogenital, VHB curada	CD4+ 945 cél/μl CV-VIH <50 c/ml  Karnofsky 100	Nunca	05-05-2009 (6 días)	Probable  H1N1 2009 rRT-PCR+  <i>Coccidioides immitis</i>	Tabaquismo IT 0.5	Rinorrea, odinofagia, tos, fiebre, malestar general, mialgias, calosfríos, diarrea	FC 120, FR 24, TA 108/78, T37°C, SatO2 92%  Adenopatías EP: estertores	Hb 16.2, L 13.2, N 72%, LF 17.6%, M 8.6%, PTL 158, Glu 111, Cr 1.01	PA tórax y TAC tórax: consolidación del lóbulo medio derecho	Hospitalización (10 días)	CRO, claritromicina, fluconazol, oseeltamivir	Sobrevivió
Caso 11 HSH 49 años VIH+ en abril 2009 Sin TARAA	Cursando con PCP y neumonitis por CMV en evolución favorable	CD4+ 3 cél/μl CV-VIH 34,400 c/ml  Karnofsky 20	Nunca	13-05-2009 (2 días)	Sospechoso  H1N1 2009 rRT-PCR+  PCP/CMV	Tabaquismo Hipertensión arterial sistémica	Odinofagia, fiebre, malestar general, Disnea,, nause, vómito, deterioro respiratorio	FC 110, FR 35, TA 90/60, T° 38, Sat O2 87%  EP: Estertores	Hb 10, Leu 12.7, N88%, LF 0.4%, M 12%, PTL 161, Cr 0.88., Glu 85	PA tórax y TAC: Neumonía de focos múltiples	Hospitalización/ UTI (33 días)	TMP/SMX Ganciclovir OMV Amantadina al 8vo día de la presentación	Defunción

**Tabla 6.** Descripción clínica de los casos de H1N1 2009 en pacientes con VIH. Continuación. **Abreviaciones:** TARAA, terapia antirretroviral altamente activa; TDF, tenofovir; FTC, emtricitabina; MVC, maraviroc; EFV, efavirenz; ABC, abacavir; 3TC, lamivudina; NVP, nevirapina; AZT, zidovudina; LPV/RTV, lopinavir/ritonavir; TMC-125, etravirina; PCP, *Pneumocystis jirovecii* neumonitis; CMV, citomegalovirus. TMP/SMX, trimetoprim con sulfametoxazol; TB, tuberculosis; VHB, virus de hepatitis B; CV-VIH, carga viral para VIH; c/ml, copias por mililitro; IT, índice tabáquico; célula/μl, células por microlitro; FC, frecuencia cardiaca; FR, frecuencia respiratoria; TA tensión arterial; T temperatura; SatO2, saturación de oxígeno; EP, exploración pulmonar; Hb, hemoglobina; Leu, leucocitos; N, neutrófilos; LF, linfocitos; M, monocitos; PTL, plaquetas; Cr, creatinina; Glu, glucosa; FiO2, fracción inspirada de oxígeno; AST, aspartato amino transferasa; ALT, alanino amino transferasa; PA tórax, radiografía postero-anterior de tórax; TAC, tomografía axial computada, UTI, unidad de terapia intensiva; OMV, oseeltamivir. rRT-PCR, reacción en cadena de polimerasa por transcriptasa inversa y en tiempo real; RT-PCR, reacción en cadena de polimerasa por transcriptasa inversa.

## **Hallazgos de laboratorio y radiológicos**

Se obtuvieron muestras sanguíneas para exámenes generales en 6 casos, donde el hallazgo más frecuente fue la leucocitosis en 4 casos (36%). Siete estudios radiológicos fueron solicitados y 4 fueron interpretados como normales. Sin embargo, los 3 pacientes con exploración torácica anormal tuvieron al menos un estudio radiológico interpretado como anormal al presentar infiltrados neumónicos.

## **Gravedad**

Un total de 8 casos (73%) fueron considerados como influenza leve, por lo que fueron manejados en forma ambulatoria y todos tuvieron un registro de una visita a su consulta médica de seguimiento, lo que documentó la supervivencia de los 8 casos. Todos se caracterizaron por tener una cuenta de CD4+ >300 células/ $\mu$ l. Por el contrario, los 3 casos con neumonía y hospitalización (27%) tuvieron al menos una condición que define SIDA (PCP/CMV, 1 caso [muy grave]; *Coccidioides immitis* extrapulmonar, 1 caso [grave]; CD4+ 88 células/ $\mu$ l, 1 caso [grave]).

La tasa de hospitalización por influenza H1N1 2009 en el periodo del primer brote (69 días) se calculó en 3/1000 egresos hospitalarios. El paciente con influenza muy grave murió, calculándose una tasa de mortalidad de 9% (1/11) en los casos diagnosticados de H1N1 2009 y 0.09% (1/1017) en la cohorte en general.

## **Descripción complementaria de los casos complicados de influenza AH1N1 2009**

**Caso 1** Mujer de 51 años que había sido recientemente diagnosticada con infección avanzada por VIH en el último año (colitis por citomegalovirus), estaba en profilaxis con TMP/SMX y ganciclovir y aunque ya se encontraba en TARAA y supresión virológica máxima, ella se encontraba con síntomas mínimos de la enfermedad justo antes de iniciar los síntomas respiratorios. Se consideró que este caso de neumonía fue asociado a influenza.

**Caso 10.** Hombre de 47 años, micólogo de profesión que había sido diagnosticado con VIH 20 años antes, en TARAA y control viral e inmunológico (CD4+945 células// $\mu$ l). El paciente estaba libre de síntomas asociados a VIH/SIDA justo antes del inicio de los síntomas respiratorios. Al ingreso se detectaron adenopatías de reciente aparición, por lo que se realizó una biopsia de ganglio cervical, dónde se identificaron esférulas sugerentes de *C. immitis* y posteriormente se confirmó el diagnóstico de coccidioidomicosis con el crecimiento del hongo dimórfico en los cultivos de expectoración. Por lo anterior, el paciente se encontraba en estadio de SIDA C1 al demostrarse un sitio de infección extrapulmonar. Debido a que las imágenes radiológicas fueron interpretadas como de probable etiología micótica, esta neumonía se consideró como no asociada a influenza.

**Caso 11.** Hombre de 49 años, con diagnóstico de hipertensión arterial generalizada, se presentó a su primera evaluación médica con historia de síntomas respiratorios progresivos de 7 días de evolución. El paciente ingresó con marcada taquicardia, taquipnea, fiebre, hipotensión y desaturación que falló a la ventilación no invasiva y reanimación con líquidos por lo que fue sometido a ventilación mecánica invasiva. La radiografía simple de tórax

mostró imagen de vidrio despulido y zonas de consolidación en focos múltiples. La rRT-PCR para H1N1 2009 fue negativa y se aisló del lavado broncoalveolar *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. El ELISA para VIH resultó positivo y los niveles de CD4+ fueron de 3 células/ $\mu$ l; el paciente fue manejado con TMP/SMX, meropenem, claritromicina y oseltamivir (curso de 5 días hasta tener el resultado negativo de la rRT-PCR) evolucionando en forma satisfactoria. El paciente fue extubado al séptimo día. Al décimo día de su presentación, el paciente desarrolló un marcado deterioro ventilatorio asociado a progresión de los infiltrados radiográficos, requiriendo nuevamente ventilación mecánica invasiva. Al esquema antimicrobiano original le fueron agregados vancomicina, amikacina y anfotericina B. Un segundo HNF resultó positivo a influenza A, por rRT-PCR por lo que se consideró un caso sospechoso de influenza H1N1 2009 adquirido en el hospital; la biopsia pulmonar mostró trofozoítos de *Pneumocystis jiroveci* así como neumonitis y cambios citopáticos asociados a citomegalovirus. El paciente reinició un nuevo curso de oseltamivir por vía enteral y ganciclovir endovenoso. La evolución se caracterizó por un marcado deterioro de la función respiratoria con PEEP 16, PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 62, SatO<sub>2</sub> 80% que no mejoró. Posteriormente, el paciente desarrolló deterioro de la función renal y finalmente sufrió paro cardiorrespiratorio irreversible al día 33 de su presentación. No se autorizó la necropsia. Este caso se consideró una sobreinfección pulmonar asociada a H1N1 2009.

## Comparación de las características de la influenza A H1N1 2009 entre los pacientes con y sin infección por VIH

Entre abril y junio de 2009, 832 pacientes que acudieron al INCMNSZ se les tomó una muestra de exudado nasofaríngeo. 812 (97.6%) HNF provinieron de pacientes sin infección por VIH y como ya fue señalado, 20 (2.4%) fueron tomados de pacientes infectados con VIH. En total, 131 HNF se reportaron positivos para H1N1 2009, de los cuales 120 [91.7%] provenían de pacientes no infectados con VIH y 11 [8.3%] provenían de pacientes infectados con VIH. La PCR para influenza A H1N1 2009 fue positivo en 11/20 [55%] de los pacientes VIH positivos y en 120/812 [15%] en los pacientes VIH negativos (RM 7, IC95%2.8-17.3,  $P<0.001$ ), respectivamente (**Figura 8**). Con el objeto de evaluar la presentación de la influenza H1N1 2009 en los pacientes con VIH, se compararon sus características clínicas mostradas con aquellas exhibidas por 94 pacientes VIH negativos con infección por H1N1 2009, de quienes se disponía información clínica completa. El sexo masculino y el tabaquismo actual fueron más frecuentes en los pacientes infectados con VIH (**Tabla 7**).

Característica	Casos de influenza H1N1 2009 en el INCMNSZ		P
	Infectados con VIH (n=11)	No infectados con VIH (n=94)	
Hombres (%)	10 (91)	38 (40)	0.004
Edad, mediana (min-max)	47(20-53)	36 (16-82)	0.12
Obesidad, IMC >30 n(%)	1 (9)	17 (18)	0.74
Fumador actual, n(%)	7 (63)	12 (13)	0.001
Hipertensión n(%)	1 (9)	13 (14)	0.97
Comorbilidad diferente a VIH, n(%)	3 (27)	49 (52)	0.21
Inmunización influenza estacional, n(%)	2 (18)	32 (34)	0.38
Casos leves, n(%)	8 (73)	70 (74)	0.81
Hospitalizados, n(%)	3 (27)	24 (25)	0.81
Casos muy graves, n(%)	1 (9)	7 (7)	0.68
Muerte, n(%)	1 (9)	5 (5)	0.86

**Tabla 7.** Características demográficas, comorbilidades, vacunación, gravedad y pronóstico de los pacientes con H1N1 2009 infectados y no infectados con VIH. IMC: Índice de Masa Corporal.

En relación a las características clínicas en el momento de la presentación que se muestran, la fiebre documentada (36% vs 71%;  $P=0.004$ ) y artralgias (18% vs 64%;  $P=0.012$ ) fueron menos frecuentes en el grupo de pacientes infectados con VIH. (**Tabla 8**).

Característica	Casos de influenza H1N1 2009 en el INCMNSZ		P
	Infectados con VIH (n=11)	No infectados con VIH (n=94)	
Duración de síntomas, mediana, en días (min-max)	2 (1-8)	2 (0-13)	0.29
Historia de fiebre, n(%)	10 (90)	53 (82)	0.45
Fiebre documentada, n(%)	4 (36)	67 (71)	0.004
Diarrea, n(%)	4 (36)	10 (16)	0.22
Rinorrea, n(%)	7 (63)	53 (56)	0.89
Tos, n(%)	10 (90)	63 (63)	0.2
Conjuntivitis, n(%)	4 (36)	14 (21)	0.49
Odinofagia, n(%)	5 (45)	59 (63)	0.43
Disnea, n(%)	1 (9)	28 (30)	0.27
Mialgia, n(%)	5 (45)	41 (64)	0.4
Cefalea, n(%)	4 (36)	61 (65)	0.13
Artralgia n(%)	2 (18)	41 (64)	0.012
Nausea, n(%)	1 (9)	6 (6)	0.59
Vomito, n(%)	1 (9)	4 (6)	0.76
Malestar, n(%)	6 (54)	43 (67)	0.63
Frecuencia cardiaca >90, n(%)	6 (54)	37 (63)	0.81
Frecuencia respiratoria >20, n(%)	4 (36)	29 (49)	0.6
Hipotensión, TA <90/60, n(%)	1 (9)	0	0.2
SaO <sub>2</sub> <90%, n(%)	1 (9)	8 (14)	0.9
Leucocitosis > 10 000, n(%)	4 (36)	8 (27)	0.8

**Tabla 8.** Características clínicas y paraclínicas a la presentación de la influenza A H1N1 2009 en pacientes con y sin VIH.

### Casos negativos para influenza H1N1 2009

De los 20 pacientes estudiados con HNF, 9 (45%) casos fueron negativos para influenza A H1N1 2009. No se documentaron casos de influenza A aviar (H5), estacional (H3, H1) o influenza B. Los diagnósticos finales de los pacientes con resultado negativo para influenza A H1N1 2009 se resumen en la **Tabla 9**.

Caso	CD4+ cel/ $\mu$ l	ESI	Neumonía	rRT-PCR	Panel viral	Otras comorbilidades	Gravedad	Resultado
12	172	Si	Si	Negativo	-	LNH Burkitt	Muy grave	Murió
13	4	Si	Si	Negativo	Coronavirus NL63	Histo diseminada	Muy grave	Sobrevivió
14	532	Si	No	Negativo	-	No	Leve	Sobrevivió
15	4	Si	Si	Negativo	-	Masa cerebral	Muy grave	Murió
16	26	Si	Si	Negativo	Negativo	TB ganglionar	Grave	Sobrevivió
17	188	Si	No	Negativo	Rhinovirus	Bacteremia por E coli	Leve	Sobrevivió
18	264	Si	Si	Negativo	Negativo	No	Grave	Sobrevivió
19	1263	No	No	Negativo	Rhinovirus	No	Leve	Sobrevivió
20	20	Si	Si	Negativo	Rhinovirus, Parainfluenza 1	No	Grave	Sobrevivió

**Tabla 9.** Diagnósticos finales en pacientes con síntomas respiratorios y negativos para influenza H1N1 2009.

Una variedad de etiologías infecciosas y no infecciosas se identificaron en 6/9 (67%) casos sin influenza H1N1 entre las que destacan: rinovirus (3 casos: un caso coinfectado con parainfluenza 1, un caso coinfectado con una bacteremia por *Escherichia coli*), *Mycobacterium tuberculosis* (1 caso), *Histoplasma capsulatum* coinfectado con coronavirus NL63 (1 caso) y linfoma tipo Burkitt (1 caso). En el caso 15 no se identificó el agente causal, pero se presentó con una masa neumonía intersticial que sugería PCP.

### **Características clínicas, de severidad y pronóstico de los casos H1N1 2009/VIH comparadas con otras etiologías de síntomas respiratorios.**

Cuando los pacientes fueron categorizados de acuerdo a la severidad de la infección por VIH en aquellos con y sin SIDA, se encontró que los pacientes sin criterios de SIDA, el diagnóstico predominante fue H1N1 2009 (8/11, 72%). Por otro lado, en aquellos pacientes con criterios de SIDA el diagnóstico predominante (6/9, 66%) fue una causa diferente al H1N1 2009, predominantemente una etiología oportunista asociada a SIDA (4/6, 66%). Además, es de destacar que los pacientes negativos para influenza H1N1 2009 tuvieron una mediana de CD4+ considerablemente menor (172 vs 431 células/ $\mu$ l), una mayor proporción de casos de SIDA (66% vs 18%), menor proporción de carga viral indetectable (44% vs

81%), mayor cantidad de casos de neumonía (78% vs 27%) y mayor cantidad de casos fatales (2 vs 1) que los sujetos con influenza A H1N1 2009 y, aunque para estas variables las diferencias clínicas, de gravedad y pronóstico no alcanzaron a ser estadísticamente significativas ( $P=>0.05$ ), la disnea fue un síntoma que se asoció a un resultado negativo para influenza A H1N1 2009 [RM 20 (IC95% 1.67-238);  $P=0.02$ ]. (Tabla 10). La tasa de hospitalización en los pacientes negativos a influenza se calculó en 6/1000 egresos hospitalarios. Tampoco hubo diferencias en el desarrollo de ESI ( $P=1$ ).

Características	Pacientes infectados con VIH		RM (IC95%) P
	H1N1 2009 positivos (n=11)	H1N1 2009 negativos (n=9)	
Hombre, n (%)	10 (91)	8 (89)	0.54
Edad, mediana (rango)	47(20-53)	32 (27-59)	0.08
Carga viral VIH <400 copias/ml, n (%)	9/11 (81)	4/9 (44)	0.2
CD4+ cél/ $\mu$ l, mediana (rango)	431 (3-945)	172 (4-1263)	0.1
CD4+ <200 cél/ $\mu$ l, n (%)	2 (18)	5 (66)	0.4
Casos leves (ambulatorios)	8 (73)	3 (33)	0.19
Casos graves (Hospitalizados), n (%)	3 (27)	6 (66)	0.14
Casos muy graves (admisión a UCI), n (%)	1 (9)	3 (33)	0.43
Muerte, n (%)	1 (9)	2 (22)	0.88
Taquicardia, n (%)	6 (54)	7 (77)	0.54
Taquipnea, n (%)	4 (36)	6 (66)	0.36
Hipotensión, n (%)	1 (9)	2 (22)	0.85
SaO2 <90%, n (%)	1 (9)	3 (37)	0.35
Fiebre documentada, n (%)	4 (36)	6 (75)	0.23
Fiebre reportada, n (%)	10 (90)	8 (88)	0.5
Diarrea, n (%)	4 (36)	1 (11)	0.43
Rinorrea, n (%)	7 (63)	3 (33)	0.36
Tos, n (%)	10 (90)	6 (66)	0.43
Conjuntivitis, n (%)	4 (36)	1 (11)	0.43
Faringitis, n (%)	5 (45)	1 (11)	0.2
Exploración pulmonar anormal, n (%)	3 (27)	5 (55)	0.4
Odinofagia, n (%)	5 (45)	5 (55)	0.1
Disnea, n (%)	1 (9)	6 (66)	20 (1.67-238) 0.02
Mialgia, n (%)	5 (45)	6 (66)	0.61
Cefalea, n (%)	4 (36)	1 (11)	0.43
Artralgia, n (%)	2 (18)	2 (22)	0.73
Nausea, n (%)	1 (9)	0	0.89
Vomito, n (%)	1 (9)	0	0.89
Malestar, n (%)	6 (54)	3(33)	0.75
Fatiga, n (%)	1 (9)	1 (11)	0.54
Calosfríos, n (%)	5 (45)	2 (22)	0.61
Leucocitosis, n (%)	4 (36)	4 (55)	0.9

**Tabla 10.** Características comparativas entre los casos positivos y negativos a H1N1 2009.

## **B) Validación de la retención de la cohorte: entrevista telefónica**

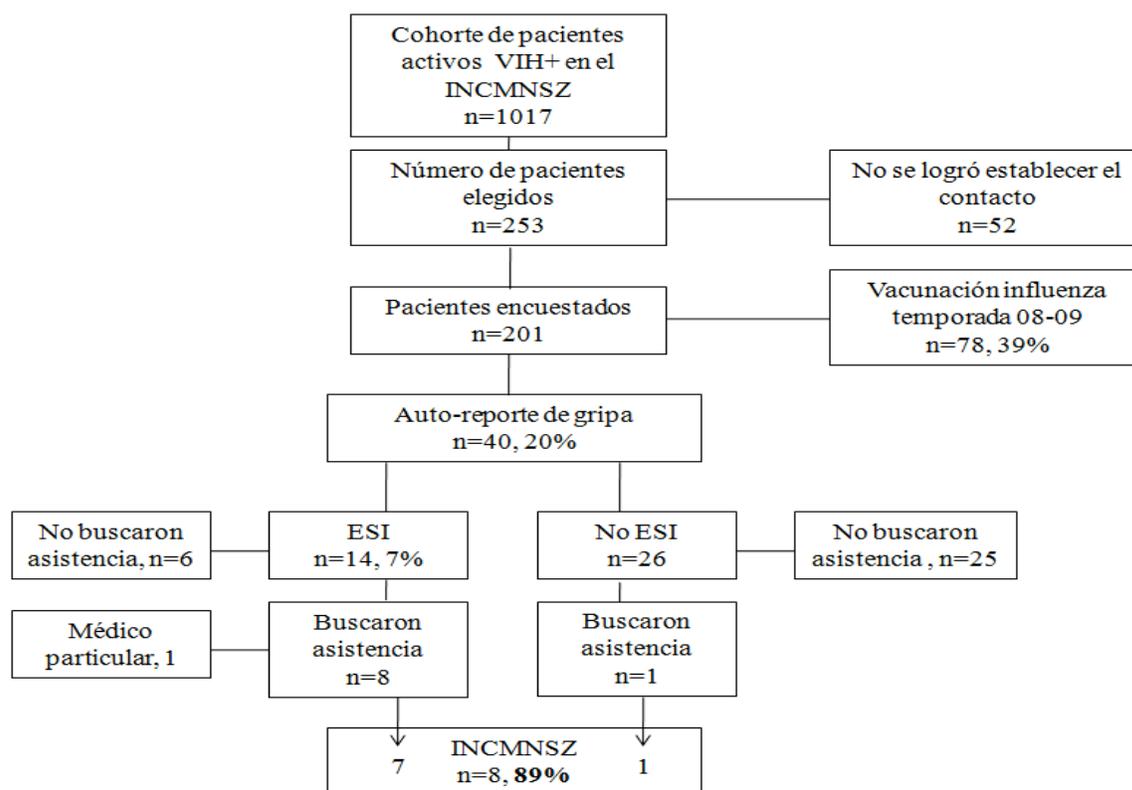
Entre el 29 de junio al 14 de julio de 2009, se eligieron un total de 253 números telefónicos logrando establecer el contacto con 201/1017 (20%) y todos los pacientes consintieron participar en el estudio. Lo anterior resultó en una proporción de respuesta del 79% cuyas características asociadas a VIH fueron representativas de la cohorte en su conjunto (**Tabla 4-B**). El 81% de los pacientes entrevistados tenían una CV-VIH <400 copias/ml y esa misma frecuencia de CV-VIH indetectable aumentó a 89% cuando solamente se incluyen a los pacientes con TARA.

De los 201 pacientes entrevistados, un total de 40 (20%) auto-reportaron el haber desarrollado gripa, pero solo 14 (7%) cumplieron con el criterio de definición de ESI cuando se aplicó el criterio de los CDC. De los 40 pacientes con síntomas respiratorios, 9 (22.5%) acudieron a consulta médica, 8 de ellos acudieron al INCMNSZ, lo que resulta en una frecuencia de retención del 89%. (**Figura 9**). Los pacientes entrevistados que acudieron al Instituto por síntomas respiratorios fueron los casos 6, 7,16,18 y 19 y 3 pacientes de los que no se practicó HNF (1 paciente con ESI y 2 pacientes que acudieron entre el 1 y el 22 de abril de 2009).

## **Vacunación contra influenza**

Se obtuvieron datos sobre el estado de vacunación de 200 pacientes debido a que un paciente no recordó su estado de inmunización contra influenza. 78 (39%) de los entrevistados habían sido inmunizados con la vacuna de la influenza estacional 2008-2009. Los pacientes con  $CD4^+ < 200$  células/ $\mu$ l mostraron una tendencia hacia una menor proporción de vacunación (27%) y esta diferencia se acentuó en los pacientes con  $CD4^+$

<100 células/ $\mu$ l (15%), sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $P>0.05$ ). Los datos sobre el estado de inmunización de los pacientes entrevistados se muestran en la **Tabla 11**.



**Figura 9.** Entrevistas telefónicas realizadas en una muestra representativa de la cohorte de VIH para evaluar el auto reporte de gripa, vacunación contra influenza estacional y la frecuencia de retención por el INCMNSZ durante el brote de H1N1 2009..

<b>Inmunización contra influenza estacional en entrevistados, n= 201*</b>		
Vacunados temporada 08-09, n (%)	78	(39)
Nunca vacunados, n (%)	70	(35)
<b>Vacunados en temporada 08-09</b>		
CD4 <200 (n=30), n (%)	8	(27)
CD4 <100 (n=13), n (%)	2	(15)
sin TARA y sin vacunación, n (%)	7	(54)

**Tabla 11.** Frecuencia de inmunización contra influenza estacional en 201 pacientes entrevistados (\*) De un paciente no se obtuvieron datos sobre la inmunización.

De los 122 entrevistados que refirieron no haber sido vacunados contra la influenza estacional 2008-2009, se encontró que la falla del médico para prescribir la vacuna fue la principal causa para la no inmunización (65%), seguido de la incapacidad para pagar la vacuna en 10.5% de los casos. La **Tabla 12** detalla las razones de la no inmunización dadas por los entrevistados.

Razones por la que los pacientes no han sido vacunados vs influenza en temporada 08-09		
Pacientes que no fueron vacunados, n (%)	122	(61)
Razones		
El médico no prescribió la vacuna, n (%)	79	(64)
No puede pagarla, n (%)	13	(11)
Rechazo a vacunarse, n (%)	7	(6)
No asiste a sus citas, n (%)	6	(5)
No había vacuna, n (%)	6	(5)
Olvido del paciente, n (%)	5	(4)
Horarios poco favorables, n (%)	4	(3)
Efecto adverso a vacunas previas, n (%)	2	(2)

**Tabla 12.** Razones de la falta de inmunización en los pacientes entrevistados.

## VIII. DISCUSION

Este estudio representa la primera descripción de una serie de casos de influenza H1N1 2009 en una cohorte de pacientes infectados con VIH que acudieron por síntomas respiratorios durante el brote de influenza epidémica en la ciudad de México entre los meses de abril y junio de 2009.

Durante el brote de influenza A H1N1 2009 en la ciudad de México, la IRA representó la primera causa de consulta en pacientes con VIH (37%), siendo el virus H1N1 2009 el primer agente causal responsable. Aun más, la probabilidad de tener un resultado positivo

para influenza H1N1 2009 en la población con VIH fue 7 veces mayor que la población sin VIH (55% vs 15%,  $P=<0.001$ ). Al respecto, el estudio de un brote en un centro de rehabilitación de usuarios de drogas intravenosas reportado por Boschini et al.<sup>27</sup> mostró que la tasa de ataque por influenza estacional en 2004 fue mayor en pacientes infectados con VIH que en aquellos sin VIH (25% vs 14%, respectivamente).

El sexo masculino y el tabaquismo fueron más frecuentes en los pacientes con VIH con una diferencia estadísticamente significativa en relación a los casos de H1N1 2009 en la población sin VIH. Estas variables suelen ser representativas de la población infectada con VIH. Por ejemplo en la cohorte estadounidense FRAM,<sup>89</sup> el 67% de los pacientes infectados con VIH eran hombres y el 46% de la cohorte en su conjunto fueron fumadores actuales a diferencia del 16% de fumadores actuales en los controles sin VIH. Sin embargo, es conveniente destacar que el tabaquismo puede incrementar la susceptibilidad,<sup>90</sup> y el desarrollo de enfermedad sintomática,<sup>91</sup> hospitalización y muerte<sup>92-93</sup> por influenza. Estos datos pueden explicar a su vez que la tasa de positividad para H1N1 2009 haya sido en este estudio más elevada en los pacientes infectados con VIH, al hacer que estos pacientes hayan sido más susceptibles a desarrollar influenza con mayor grado de sintomatología que requirió asistencia médica.

## **Etiología**

La etiología viral no oportunista ha sido previamente descrita como la causa predominante de enfermedad respiratoria aguda en pacientes con VIH en tratamiento antirretroviral. Klein et al.<sup>94</sup> reportaron que los virus respiratorios fueron la causa en 64% de los pacientes, siendo los virus de la influenza los agentes principales. Es conveniente señalar que la

totalidad de los pacientes que cumplían criterios para TARAA en el estudio de Klein, se encontraban en tratamiento antirretroviral y aquellos sin TARAA tenían una cuenta de CD4+ >350 células/μl. Estos datos contrastan con el presente estudio, en el que 5 pacientes con SIDA no se encontraban tomando TARAA ni profilaxis para infecciones oportunistas (1 con H1N1 2009 y 4 sin H1N1 2009), lo que puede explicar las coinfecciones con agentes oportunistas asociados a SIDA en esta serie.

La influenza A H1N1 2009 fue la primera causa de síntomas respiratorios durante el brote y se identificó en 55% de los pacientes con VIH. Sin embargo, una variedad de etiologías alternas a H1N1 explicaron los síntomas respiratorios en 30% de los pacientes. Esta observación coincide con el reporte de Follin et al.<sup>95</sup> en donde se observó una gran variedad de microorganismos diferentes a H1N1 2009 en ciudadanos europeos con síntomas respiratorios al retornar a su país de origen durante las primeras semanas de la epidemia de H1N1 2009, entre los que se incluyeron: rinovirus (34%), coronavirus no asociados a SARS (10%), influenza A H1N1 2009 (5%), influenza B (4%), parainfluenza 1-3 (4%), adenovirus (2%), metaneumovirus (1%) y enterovirus (1%).

### **Presentación clínica de la influenza A H1N1 2009**

Los casos con H1N1 2009/VIH que acudieron a evaluación en esta serie se presentaron con síntomas respiratorios típicos de influenza vistos en la población sin VIH. Las primeras series de casos que describieron la presentación clínica de la influenza en sujetos infectados por VIH señalan una presentación indistinguible a la población general sin VIH,<sup>96</sup> sugiriendo a la vez una tendencia a una mayor gravedad, complicaciones y duración de los

síntomas. Estos hallazgos han sido consistentes a lo largo del tiempo, tanto en la era pre-TARAA como en la era TARAA-temprana y post-TARAA.

En el presente estudio, la fiebre documentada y las artralgias fueron menos frecuentes en los pacientes con VIH, con una diferencia estadísticamente significativa; sin embargo, no se indagó sobre el antecedente de la automedicación con anti-inflamatorios no esteroideos, lo que podría explicar este fenómeno. Pérez-Padilla et al.<sup>7</sup> denotan la documentación de fiebre en 100% de los casos de neumonía por H1N1 en pacientes sin VIH, aunque esta serie incluye predominantemente pacientes con neumonía grave, lo que contrasta con nuestros pacientes, que presentaron predominantemente una forma leve de influenza H1N1 2009. La ausencia de fiebre al momento de la evaluación médica en sujetos con VIH e influenza, ya había sido descrita por Skiest et al.<sup>24</sup> donde sólo se pudo documentar este signo en el 52% de los casos confirmados de influenza estacional. Debido a que la definición de caso de ESI propuesta por los CDC, incluye la presencia de una temperatura corporal mayor a 37.8°C en presencia de algún síntoma respiratorio, puede suponerse que una cantidad sustancial de casos leves altamente sospechosos de influenza H1N1 2009 podrían erróneamente no considerarse como tales y, como consecuencia, perder la oportunidad y los beneficios del tratamiento anti-influenza temprano, cuyo retraso puede tener consecuencias fatales en la población con VIH.<sup>97</sup>

En relación a síntomas gastrointestinales, en este estudio se observó que la diarrea se presentó en 36% de los pacientes comparado con 16% de los sujetos sin VIH y, aunque no hubo una diferencia estadísticamente significativa, concuerda con los datos de Martínez et al.<sup>98</sup> que en su serie de 56 casos de H1N1/2009 se encontró que los síntomas gastrointestinales se presentaron más frecuentemente en los pacientes infectados con VIH

que en aquellos sin VIH (37% HIV+, 18% HIV-,  $P = 0.004$ ). Además, la elevada proporción de síntomas gastrointestinales coincide con el reporte de Pérez-Padilla et al.<sup>7</sup> donde se describe la presencia de diarrea en el 22% de sujetos VIH negativos con neumonía grave por H1N1 2009 durante el mismo periodo cronológico de la epidemia. Así, los hallazgos de esta serie de casos deben ser confirmados por otros estudios.

### **Desarrollo de complicaciones**

Este trabajo sugiere que el grado de inmunosupresión asociado a VIH puede determinar la gravedad de la influenza H1N1 2009. Nosotros observamos que 3/11 (27%) de los pacientes con H1N1 2009/VIH desarrollaron una complicación neumónica (2 casos con síndrome de neumonía viral primaria), uno de los cuales fue un caso fatal (mortalidad de 9%). Es de destacar que los 3 casos cumplían con al menos un criterio definitorio de SIDA: colitis por citomegalovirus en remisión (1 caso), coccidioidomicosis extrapulmonar (1 caso) y neumonitis por PCP/CMV (1 caso). Al contrario, todos los casos leves de influenza H1N1 2009 se encontraban con niveles de CD4+ >350 células/ $\mu$ l. Estas mismas observaciones fueron inicialmente sugeridas por Skiect en casos de influenza estacional.<sup>24</sup> Este comportamiento es similarmente respaldado por otras series de H1N1 2009/VIH. Por ejemplo, Reyes-Terán et al.<sup>99</sup> reportaron una elevada tasa de neumonía (12/22, 54%), necesidad de ventilación mecánica invasiva (7/12, 58%) y muerte (5/22, 22%) en su serie de 22 pacientes con H1N1 2009/VIH que destacaron por su marcada inmunosupresión, con una mediana de CD4+ 155 células/ $\mu$ l. En contraste, la cohorte de H1N1 2009/VIH de Martínez et al. tenía un mayor nivel de CD4+, con una mediana de 583 células/ $\mu$ l, donde sólo 9% de los sujetos desarrollaron neumonía y ningún paciente tuvo un desenlace fatal.<sup>98</sup> La gravedad de la infección por H1N12009 en nuestros pacientes también podría ser

consecuencia del tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento con oseltamivir, cuyo retraso se ha asociado a un peor pronóstico.<sup>99</sup> En ese sentido, en nuestro estudio la media fue de 2 días, en contraste con el caso fatal (caso 11) cuyo inicio de tratamiento con oseltamivir se retardó 18 días.

Es importante señalar que una considerable proporción (9/20, 45%) de los sujetos que acudieron por síntomas respiratorios durante el bote fueron negativos a influenza H1N1 2009. Aun más, la presentación clínica de estos casos fue en general indistinguible de los casos con influenza H1N1 2009, incluyendo el desarrollo de ESI y resulta interesante que la disnea haya sido considerablemente más frecuente en los pacientes negativos a H1N1 2009. Esto puede ser explicado por una profunda inmunosupresión en la mayoría de los casos negativos a H1N1 2009 (mediana de CD4+ 172) y por lo tanto una mayor frecuencia de infecciones oportunistas pulmonares consideradas de mayor gravedad: histoplasmosis diseminada (caso 13), neumonía intersticial probablemente relacionada a PCP (caso 15) y neumonía lobar de probable etiología neumocócica (caso 18). Lo anterior remarca la importancia de seguir considerando los diagnósticos diferenciales típicamente asociadas a la infección por VIH en los pacientes que se presentan con síntomas respiratorios, aun frente a una epidemia con una nueva variante viral del virus de la influenza.

### **Transmisión hospitalaria**

El caso con desenlace fatal (caso 11) tenía varios antecedentes asociados a complicaciones por influenza, entre los que se incluyeron: tabaquismo, hipertensión y ausencia de vacunación contra la influenza, además de que el paciente ignoraba su estado de infección por VIH y por lo tanto no estaba en TARAA, con una viremia de VIH descontrolada y

como consecuencia una profunda inmunosupresión que lo llevó al desarrollo de complicaciones oportunistas pulmonares (PCP/CMV) previas al momento de la infección por influenza. Además, una primera rRT-PCR que resultó negativa para H1N1 2009 al momento de su ingreso al hospital, que después de una mejoría notable fue seguida de una PCR positiva para influenza tras varios días de deterioro clínico-radiológico del paciente, sugirió una infección por influenza adquirida en el hospital, dentro del contexto de un brote de influenza H1N1 2009 entre los trabajadores de la salud de este Instituto.<sup>100</sup> Es conveniente señalar que el retraso del diagnóstico se relacionó a un bajo índice de sospecha de influenza, explicado a su vez por una primera prueba negativa a influenza, un diagnóstico microbiológico alterno que explicaba el cuadro clínico del paciente, y el antecedente de un primer curso de oseltamivir en los primeros días de su presentación. Estos puntos llevaron a un retraso del reinicio del oseltamivir a 18 días de la recaída respiratoria y muy probablemente contribuyeron a su desenlace fatal.

Este caso de transmisión nosocomial denota varios puntos clave en la prevención de complicaciones por influenza en los pacientes con VIH. Primero, destaca la importancia de realizar un diagnóstico más temprano de la infección por VIH en la población mexicana caracterizada por un diagnóstico de VIH tardío, al igual que el mostrado en otras regiones de América Latina,<sup>8</sup> con la finalidad de iniciar el cuidado médico necesario de acuerdo a los estándares recomendados y que incluya el inicio temprano del TARAA, la inmunización contra la influenza y otros patógenos respiratorios y limitar el daño por otros potenciales padecimientos cardio-pulmonares<sup>101-102</sup> minimizando la necesidad de hospitalización. Segundo, debe de haber un elevado índice de sospecha de infección por virus de la influenza en pacientes que presenten signos de deterioro respiratorio,

especialmente en temporadas de influenza aun en sujetos previamente vacunados <sup>23</sup> y en situaciones de un incremento de los casos de influenza en trabajadores de la salud como fue documentado durante el presente brote de influenza H1N1 2009 en el INCMNSZ. <sup>100</sup> Tercero, ante la sospecha de influenza, es necesario apearse a las normas establecidas para limitar el contacto con las secreciones respiratorias de los casos, y evitar la transmisión nosocomial de patógenos. <sup>103</sup> Con esta finalidad, debe existir una educación continua entre los trabajadores de la salud para evitar la transmisión de patógenos respiratorios entre los pacientes hospitalizados, <sup>103</sup> fenómeno que incrementa su morbilidad y la mortalidad. <sup>59</sup> Por otro lado, el correcto cumplimiento de estos lineamientos evita la diseminación de patógenos respiratorios en los trabajadores de la salud, grupo especialmente vulnerable en los brotes comunitarios de infecciones respiratorias. <sup>7</sup> Por último, es esencial la disponibilidad de pruebas diagnósticas de alta sensibilidad que incluyan la tipificación de las cepas circulantes de influenza y la detección de mutaciones asociadas a resistencia a adamantanos e inhibidores de neuraminidasa y, en consecuencia, haya un acceso eficaz a antivirales anti-influenza de segunda línea.

## **Vacunación**

La tasa de inmunización con la vacuna anti-influenza estacional de la última temporada en el grupo de sujetos entrevistados sólo alcanzó 39% y, aunque la diferencia no alcanzó a ser estadísticamente significativa con respecto a los pacientes con CD4+ >200 células/ $\mu$ l ( $P=0.1$ ), la tendencia hacia un menor cumplimiento se mostró en los pacientes con mayores grados de inmunosupresión: 27% en aquellos con CD4<200 células/ $\mu$ l y 15% en aquellos con CD4<100 células/ $\mu$ l, aun cuando las guías vigentes sobre inmunización contra influenza en el paciente con VIH recomiendan hacerlo cualquiera que sea el grado de

inmunosupresión.<sup>14</sup> Gallagher et al.<sup>51</sup> mostraron que los sujetos sin TARAA y con una carga viral descontrolada tenían mayor probabilidad de no ser vacunados que aquellos sujetos en TARAA, cargas virales controladas y elevados niveles de CD4+; además, este autor reportó que la probabilidad de ser vacunado incrementaba con el tiempo de diagnóstico y el número de visitas al médico. En contraste, hasta 35% de la cohorte entrevistada que acuden regularmente al INCMNSZ nunca habían sido inmunizados contra influenza. Debido a que se ha calculado que sólo se requiere vacunar entre 3-7 personas con VIH para prevenir un caso de influenza,<sup>40</sup> y a la elevada tasa de hospitalización y muerte producto de la infección, resulta importante elaborar estrategias que refuercen la información entre los trabajadores de la salud acerca de las ventajas de la vacunación regular de los sujetos con alto riesgo de complicaciones por influenza, además de ofrecer a los pacientes alternativas que faciliten su inmunización regular, especialmente cuando la cepa de influenza circulante coincide con la contenida en la vacuna. En relación a este último punto, es importante señalar que la vacuna monovalente H1N1 2009 que se está usando actualmente en México cumple con este requisito, ya que este estudio demostró que desde la primera etapa de la epidemia el virus H1N1 2009 fue el único virus de la influenza detectado en pacientes con VIH de nuestra cohorte.

### **Evaluación final del Impacto del brote de influenza A H1N1 en la cohorte de pacientes con VIH del INCMNSZ.**

Aunque una considerable proporción (20%) de pacientes entrevistados auto-reportaron el desarrollo de gripa durante el primer brote de influenza, solo una pequeña proporción

(22.5%) buscaron asistencia médica. Lo anterior puede sugerir que un padecimiento respiratorio leve predominó en los pacientes con VIH de nuestra cohorte, semejante al observado en la mayor parte de los casos de H1N1 2009/VIH descritos en este estudio. Las razones que pueden explicar este comportamiento predominantemente leve pueden estar relacionadas al hecho que la población de la cohorte con VIH del INCMNSZ es caracterizada por tener aceptables niveles de CD4+ (mediana 408 células/ $\mu$ l), SIDA (16%, CD4+ <200 células/ $\mu$ l), y control virológico (80%, CV-VIH <400 copias/mL). Como se ha descrito en el presente estudio, los casos leves de influenza H1N1 2009 que se trataron en forma ambulatoria, se observaron exclusivamente en los pacientes con niveles de CD4+ >300 células/ $\mu$ l y sin coinfecciones relacionadas a SIDA. Por el contrario, los casos graves se encontraron en pacientes con descontrol virológico, SIDA y coinfecciones pulmonares oportunistas. En forma global, los casos de influenza que requirieron hospitalización representaron 0.29% (3/1017) de la cohorte de VIH y 27% (3/11) de los casos H1N1 2009 diagnosticados en el INCMNSZ. La mortalidad por influenza H1N1 2009 en la cohorte fue de 0.09% (1/1017) y de 9% (1/11) en los casos diagnosticados con influenza H1N1 2009 en el INCMNSZ. Aunque existe la posibilidad de que hubiera casos graves y letales de H1N1 2009/VIH de nuestra cohorte que hayan acudido a otros hospitales de la ciudad, este estudio mostró que el 89% de una muestra representativa de la cohorte de VIH que buscó asistencia médica por haber desarrollado síntomas respiratorios lo hicieron en el INCMNSZ. Lo anterior refleja una elevada frecuencia de retención del paciente con VIH y sugiere que los casos graves de influenza H1N1 2009/VIH que se observaron durante la primera fase del brote pudieron ser los casos que se presentaron en la totalidad de la cohorte.

## **IX CONCLUSIONES**

Durante la tercera semana de abril se observó un incremento de casos de infecciones respiratorias agudas en los pacientes infectados con VIH de la cohorte del INCMNSZ y el virus de la influenza A H1N1 2009 fue el primer agente causal identificado, el cual rápidamente desplazó a los virus de la influenza estacionales hasta esos momentos circulantes. Aunque una importante proporción de pacientes con VIH reportó haber desarrollado gripa, sólo una pequeña fracción buscó asistencia médica, generalmente por síntomas leves, probablemente relacionado al hecho de que la cohorte altamente cautiva de pacientes con VIH del INCMNSZ se encuentra en una condición virológica, inmunológica y clínica óptima derivada de la amplia disposición de la TARAA en conjunto con el altamente especializado cuidado médico. Sin embargo, los pacientes con profunda inmunodeficiencia relacionada a un diagnóstico de VIH tardío fueron los casos que desarrollaron complicaciones y requirieron hospitalización. Lo anterior denota la importancia de mejorar las estrategias para hacer un diagnóstico temprano de la infección por VIH en la población mexicana y de incrementar sus tasas de vacunación contra agentes respiratorios, con la finalidad de minimizar el efecto de la influenza en este grupo vulnerable, aun frente al brote de una nueva variante viral con alcance pandémico.

Las principales limitantes de este estudio es el pequeño tamaño de la muestra, por lo que los hallazgos deben ser confirmados con estudios que incluyan una mayor cantidad de casos.

Este trabajo ha sido presentado en la *17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, que se llevó a cabo del 16 al 19 de febrero de 2010 en la Ciudad de San Francisco, California, Estados Unidos.<sup>104</sup>

## Referencias.

1. Viboud C, Alonso WJ, Simonsen L. Influenza in tropical regions. *PLoS Med* 2006;3:e89.
2. Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2009;361:674-9.
3. Swine influenza A (H1N1) infection in two children--Southern California, March-April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:400-2.
4. Babakir-Mina M, Dimonte S, Perno CF, Ciotti M. Origin of the 2009 Mexico influenza virus: a comparative phylogenetic analysis of the principal external antigens and matrix protein. *Arch Virol* 2009;154:1349-52.
5. Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection - Mexico, March-April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:467-70.
6. Influenza-Virus-Resource. GenBank sequences from pandemic (H1N1) 2009 viruses. In; 2009.
7. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009;361:680-9.
8. Tuboi SH, Schechter M, McGowan CC, et al. Mortality during the first year of potent antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients in 7 sites throughout Latin America and the Caribbean. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51:615-23.
9. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009;374:451-8.
10. Itoh Y, Shinya K, Kiso M, et al. In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 2009;460:1021-5.
11. Couch RB, Kasel JA, Glezen WP, et al. Influenza: its control in persons and populations. *J Infect Dis* 1986;153:431-40.
12. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1998;47:1-26.
13. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Jr., Griffin MR. Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-aged women. *JAMA* 1999;281:901-7.
14. Recommended adult immunization schedule: United States, 2009\*. *Ann Intern Med* 2009;150:40-4.
15. Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep* 2009;58:1-52.
16. Thurn JR, Henry K. Influenza A pneumonitis in a patient infected with the human immunodeficiency virus (HIV). *Chest* 1989;95:807-10.
17. Cohen JP, Macauley C. Susceptibility to influenza A in HIV-positive patients. *JAMA* 1989;261:245.
18. Fine AD, Bridges CB, De Guzman AM, et al. Influenza A among patients with human immunodeficiency virus: an outbreak of infection at a residential facility in New York City. *Clin Infect Dis* 2001;32:1784-91.
19. Gooskens J, Jonges M, Claas EC, Meijer A, Kroes AC. Prolonged influenza virus infection during lymphocytopenia and frequent detection of drug-resistant viruses. *J Infect Dis* 2009;199:1435-41.
20. Janoff EN, Breiman RF, Daley CL, Hopewell PC. Pneumococcal disease during HIV infection. Epidemiologic, clinical, and immunologic perspectives. *Ann Intern Med* 1992;117:314-24.
21. Kim YJ, Boeckh M, Englund JA. Community respiratory virus infections in immunocompromised patients: hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients, and

individuals with human immunodeficiency virus infection. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:222-42.

22. Garbino J, Inoubli S, Mossdorf E, et al. Respiratory viruses in HIV-infected patients with suspected respiratory opportunistic infection. *AIDS* 2008;22:701-5.

23. Klein MB, Lu Y, DelBalso L, Cote S, Boivin G. Influenzavirus infection is a primary cause of febrile respiratory illness in HIV-infected adults, despite vaccination. *Clin Infect Dis* 2007;45:234-40.

24. Skiest DJ, Kaplan P, Machala T, Boney L, Luby J. Clinical manifestations of influenza in HIV-infected individuals. *Int J STD AIDS* 2001;12:646-50.

25. Radwan HM, Cheeseman SH, Lai KK, Ellison IR. Influenza in human immunodeficiency virus-infected patients during the 1997-1998 influenza season. *Clin Infect Dis* 2000;31:604-6.

26. Louria DB, Blumenfeld HL, Ellis JT, Kilbourne ED, Rogers DE. Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958. II. Pulmonary complications of influenza. *J Clin Invest* 1959;38:213-65.

27. Boschini A, Longo B, Caselli F, et al. An outbreak of influenza in a residential drug-rehabilitation community. *J Med Virol* 2006;78:1218-22.

28. Neuzil KM, Coffey CS, Mitchel EF, Jr., Griffin MR. Cardiopulmonary hospitalizations during influenza season in adults and adolescents with advanced HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34:304-7.

29. Tasker SA, Treanor JJ, Paxton WB, Wallace MR. Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:430-3.

30. Amendola A, Boschini A, Colzani D, et al. Influenza vaccination of HIV-1-positive and HIV-1-negative former intravenous drug users. *J Med Virol* 2001;65:644-8.

31. Connolly NC, Whiteside TL, Wilson C, Kondragunta V, Rinaldo CR, Riddler SA. Therapeutic immunization with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) peptide-loaded dendritic cells is safe and induces immunogenicity in HIV-1-infected individuals. *Clin Vaccine Immunol* 2008;15:284-92.

32. Zanetti AR, Amendola A, Besana S, Boschini A, Tanzi E. Safety and immunogenicity of influenza vaccination in individuals infected with HIV. *Vaccine* 2002;20 Suppl 5:B29-32.

33. Fuller JD, Craven DE, Steger KA, Cox N, Heeren TC, Chernoff D. Influenza vaccination of human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults: impact on plasma levels of HIV type 1 RNA and determinants of antibody response. *Clin Infect Dis* 1999;28:541-7.

34. Glesby MJ, Hoover DR, Farzadegan H, Margolick JB, Saah AJ. The effect of influenza vaccination on human immunodeficiency virus type 1 load: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 1996;174:1332-6.

35. Tasker SA, O'Brien WA, Treanor JJ, et al. Effects of influenza vaccination in HIV-infected adults: a double-blind, placebo-controlled trial. *Vaccine* 1998;16:1039-42.

36. Miotti PG, Nelson KE, Dallabetta GA, Farzadegan H, Margolick J, Clements ML. The influence of HIV infection on antibody responses to a two-dose regimen of influenza vaccine. *JAMA* 1989;262:779-83.

37. Fowke KR, D'Amico R, Chernoff DN, et al. Immunologic and virologic evaluation after influenza vaccination of HIV-1-infected patients. *AIDS* 1997;11:1013-21.

38. Yamanaka H, Teruya K, Tanaka M, et al. Efficacy and immunologic responses to influenza vaccine in HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:167-73.

39. Ranieri R, Veronelli A, Santambrogio C, Pontiroli AE. Impact of influenza vaccine on response to vaccination with pneumococcal vaccine in HIV patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005;21:407-9.

40. Atashili J, Kalilani L, Adimora AA. Efficacy and clinical effectiveness of influenza vaccines in HIV-infected individuals: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2006;6:138.

41. Nelson KE, Clements ML, Miotti P, Cohn S, Polk BF. The influence of human immunodeficiency virus (HIV) infection on antibody responses to influenza vaccines. *Ann Intern Med* 1988;109:383-8.
42. Iorio AM, Alatri A, Francisci D, et al. Immunogenicity of influenza vaccine (1993-94 winter season) in HIV-seropositive and -seronegative ex-intravenous drug users. *Vaccine* 1997;15:97-102.
43. Kroon FP, Rimmelzwaan GF, Roos MT, et al. Restored humoral immune response to influenza vaccination in HIV-infected adults treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998;12:F217-23.
44. Brydak LB, Calbecka M. Immunogenicity of influenza vaccine in patients with hematological disorders. *Leuk Lymphoma* 1999;32:369-74.
45. Use of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep* 2009;58:1-8.
46. Launay O. Poster 804LB. Immunogenicity of One Dose of Influenza A H1N1v 2009 Vaccine Formulated with and without AS03A-Adjuvant in HIV+ Adults: Preliminary Report of the ANRS151 Randomized HIFLUVAC Trial. In: 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Moscone Center West, San Francisco, CA, US; 2010:379.
47. Bickel M. Poster 805LB. Low Rate of Immunoresponse to the Novel Split Virion, Inactivated, Adjuvanted Pandemic H1N1 Influenza Vaccine in HIV-1-infected Patients. In: 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Moscone Center West, San Francisco, CA, US; 2010:380.
48. Tebas P. Poster 806LB. Poor Immunogenicity of the H1N1 2009 Vaccine in Well Controlled HIV-infected Individuals: Interim Results of an Immunogenicity Trial. In: 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Moscone Center West, San Francisco, CA, US; 2010:380.
49. Nachman S. Poster 808LB. Safety of an Inactivated H1N1 2009 H1N1 Vaccine in HIV-1-infected Pregnant Women, IMPAACT P1086. In: 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Moscone Center West, San Francisco, CA, US; 2010:381.
50. Montaner JS, Phillips P, Zala C, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, Schechter MT. Adherence to guidelines for the prevention of HIV-related respiratory diseases. *Eur Respir J* 1996;9:2318-22.
51. Gallagher KM, Juhasz M, Harris NS, Teshale EH. Predictors of influenza vaccination in HIV-infected patients in the United States, 1990-2002. *J Infect Dis* 2007;196:339-46.
52. Ho YL, Enohata T, Lopes MH, De Sousa Dos Santos S. Vaccination in Brazilian HIV-infected adults: a cross-sectional study. *AIDS Patient Care STDS* 2008;22:65-70.
53. Fernandez-Ibieta M, Ramos-Amador JT, Aunon-Martin I. HIV-infected children vaccination coverage and safety in a Western European cohort: a retrospective study. *Int J STD AIDS* 2007;18:351-3.
54. Weinstock DM, Zuccotti G. The evolution of influenza resistance and treatment. *JAMA* 2009;301:1066-9.
55. Dharan NJ, Gubareva LV, Meyer JJ, et al. Infections with oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) virus in the United States. *JAMA* 2009;301:1034-41.
56. CDC. Interim Recommendations for the Selection of Antiviral Treatment Using Laboratory Test Results and Viral Surveillance Data, United States, 2008-09 season. In; 2009.
57. Moscona A. Global transmission of oseltamivir-resistant influenza. *N Engl J Med* 2009;360:953-6.
58. Hurt AC, Holien JK, Parker M, Kelso A, Barr IG. Zanamivir-Resistant Influenza Viruses with a Novel Neuraminidase Mutation. *J Virol* 2009.
59. Gooskens J, Jonges M, Claas EC, Meijer A, van den Broek PJ, Kroes AM. Morbidity and mortality associated with nosocomial transmission of oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) virus. *JAMA* 2009;301:1042-6.

60. Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, et al. Clinical effectiveness of oseltamivir for influenza A(H1N1) virus with H274Y neuraminidase mutation. *J Infect* 2009.
61. Lee N, Chan PK, Hui DS, et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis* 2009;200:492-500.
62. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol* 2008;167:775-85.
63. Leekha S, Zitterkopf NL, Espy MJ, Smith TF, Thompson RL, Sampathkumar P. Duration of influenza A virus shedding in hospitalized patients and implications for infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:1071-6.
64. Charlier C, Enouf V, Lanternier F, et al. Kinetic of nasopharyngeal shedding of novel swine-like influenza A(H1N1) virus in an immunocompetent adult under oseltamivir therapy. *Clin Microbiol Infect* 2009.
65. Malone JL, Madjid M, Casscells SW. Telephone survey to assess influenza-like illness, United States, 2006. *Emerg Infect Dis* 2008;14:129-35.
66. Payne L, Kuhlmann-Berenzon S, Ekdahl K, Giesecke J, Hogberg L, Penttinen P. 'Did you have flu last week?' A telephone survey to estimate a point prevalence of influenza in the Swedish population. *Euro Surveill* 2005;10:241-4.
67. Yih WK, Teates KS, Abrams A, et al. Telephone triage service data for detection of influenza-like illness. *PLoS One* 2009;4:e5260.
68. Trifonov V, Khiabani H, Rabadan R. Geographic dependence, surveillance, and origins of the 2009 influenza A (H1N1) virus. *N Engl J Med* 2009;361:115-9.
69. Zimmer SM, Burke DS. Historical perspective--Emergence of influenza A (H1N1) viruses. *N Engl J Med* 2009;361:279-85.
70. Smith GJ, Bahl J, Vijaykrishna D, et al. Dating the emergence of pandemic influenza viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:11709-12.
71. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 2009;325:197-201.
72. Smith GJ, Vijaykrishna D, Bahl J, et al. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature* 2009;459:1122-5.
73. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. *Science* 2009;324:1557-61.
74. Kelly HA, Grant KA, Williams S, Fielding J, Smith D. Epidemiological characteristics of pandemic influenza H1N1 2009 and seasonal influenza infection. *Med J Aust* 2009;191:146-9.
75. Wilson N, Baker MG. The emerging influenza pandemic: estimating the case fatality ratio. *Euro Surveill* 2009;14.
76. Pandemic (H1N1) 2009 - update 64. 2009. (Accessed at [http://www.who.int/csr/don/2009\\_09\\_04/en/print.html](http://www.who.int/csr/don/2009_09_04/en/print.html).)
77. Faix DJ, Sherman SS, Waterman SH. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;361:728-9.
78. Situación Actual de la Epidemia. 27.08.2009., 2009. (Accessed at [http://portal.salud.gob.mx/sites/salud/descargas/pdf/influenza/situacion\\_actual\\_epidemia\\_270809.pdf](http://portal.salud.gob.mx/sites/salud/descargas/pdf/influenza/situacion_actual_epidemia_270809.pdf).)
79. Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:521-4.
80. Hancock K, Veguilla V, Lu X, et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* 2009;361:1945-52.
81. Ellis J, Iturriza M, Allen R, et al. Evaluation of four real-time PCR assays for detection of influenza A(H1N1)v viruses. *Euro Surveill* 2009;14.
82. Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 1 Viruses resistant to oseltamivir (Tamiflu) identified. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:299-399.

83. Oseltamivir-resistant novel influenza A (H1N1) virus infection in two immunosuppressed patients - Seattle, Washington, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:893-6.
84. Blyth CC, Iredell JR, Dwyer DE. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;361:2493.
85. Coulombier D, Giesecke J. Why are Mexican data important? *Euro Surveill* 2009;14.
86. Nordstrom BL, Sung I, Suter P, Szeke P. Risk of pneumonia and other complications of influenza-like illness in patients treated with oseltamivir. *Curr Med Res Opin* 2005;21:761-8.
87. FRANCO-CENDEJAS R. Clinical and Epidemiological Characteristics of H1N1-SOIV and Seasonal Influenza Virus infection, Experience in a Mexico City Reference Hospital, April-May 2009. In: 47th Infectious Diseases Society of America Annual Meeting; 2009.
88. CDC. CDC protocol of realtime RTPCR for swine influenza A(H1N1). In; 2009.
89. Cockerham L, Scherzer R, Zolopa A, et al. Association of HIV infection, demographic and cardiovascular risk factors with all-cause mortality in the recent HAART era. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;53:102-6.
90. Finklea JF, Sandifer SH, Smith DD. Cigarette smoking and epidemic influenza. *Am J Epidemiol* 1969;90:390-9.
91. Kark JD, Lebiush M, Rannon L. Cigarette smoking as a risk factor for epidemic a(h1n1) influenza in young men. *N Engl J Med* 1982;307:1042-6.
92. Rogot E, Murray JL. Smoking and causes of death among U.S. veterans: 16 years of observation. *Public Health Rep* 1980;95:213-22.
93. Hanshaoworakul W, Simmerman JM, Narueponjirakul U, et al. Severe human influenza infections in Thailand: oseltamivir treatment and risk factors for fatal outcome. *PLoS One* 2009;4:e6051.
94. Klein MB, Yang H, DelBalso L, Carbonneau J, Frost E, Boivin G. Viral pathogens including human metapneumovirus are the primary cause of febrile respiratory illness in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2010;201:297-301.
95. Follin P, Lindqvist A, Nystrom K, Lindh M. A variety of respiratory viruses found in symptomatic travellers returning from countries with ongoing spread of the new influenza A(H1N1)v virus strain. *Euro Surveill* 2009;14.
96. Safrin S, Rush JD, Mills J. Influenza in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest* 1990;98:33-7.
97. Ge X, Tan V, Bollyky PL, Standifer NE, James EA, Kwok WW. Assessment of Seasonal Influenza A Virus-Specific CD4 T-Cell Responses to 2009 Pandemic H1N1 Swine-Origin Influenza A Virus. *J Virol* 2010;84:3312-9.
98. Martinez E. Poster 802LB. 2009 H1N1 Virus Infection in HIV+ Adults. In: Abstracts Pa, ed. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Moscone Center West, San Francisco, CA, US; 2010:379.
99. Reyes-Terán G. Poster 803LB. Clinical Features of Subjects Infected with HIV and H1N1 Influenza Virus. In: 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, USA; 2010:379.
100. DE-LA-TORRE A. H1N1 Influenza in employees of a tertiary care hospital: experience and lessons to be learned from the epidemic in Mexico. In: 47th Infectious Diseases Society of America Annual Meeting. Philadelphia, US; 2009.
101. Aberg JA, Kaplan JE, Libman H, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: 2009 update by the HIV medicine association of the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:651-81.
102. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009;58:1-207; quiz CE1-4.

103. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control* 2007;35:S65-164.
104. Campos A. Poster 801. New Swine Origin Influenza A in HIV-infected Patients during the 2009 Outbreak in Mexico City. In: 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Moscone Center West, San Francisco, CA, US; 2010.

**ANEXO 1. Cuestionario aplicado en el INCMNSZ a los pacientes con síntomas respiratorios durante el brote de Influenza A H1N1 2009**

**VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA DE INFECCIÓN POR INFLUENZA  
Reporte de enfermedad respiratoria aguda grave ADULTOS CON VIH**

**Datos demográficos**

Nombre y apellidos:

\_\_\_\_\_

Edad (años cumplidos): \_\_\_\_\_ Género: 1) Masculino 2)

Femenino

Ocupación 1 \_\_\_\_\_ 1 \_\_\_\_\_ Peso 1 \_\_\_\_\_ 1

kg

Número de expediente \_\_\_\_\_ y/o teléfono para contacto:

\_\_\_\_\_

Domicilio

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Delegación 1 \_\_\_\_\_ 1 Ciudad \_\_\_\_\_ 1 Estado

\_\_\_\_\_

Hospital donde se le está atendiendo

\_\_\_\_\_

Sitio de atención: Consulta de Urg 1 \_\_\_\_\_ 1 Hosp de Urgencias 1 \_\_\_\_\_ 1 UTI 1 \_\_\_\_\_ 1

Piso 1 \_\_\_\_\_ 1

**Transmisión**

En la última semana, ¿ha tenido contacto con alguna persona que haya padecido alguna enfermedad respiratoria? 1) No 2) Si → edad(es): \_\_\_\_\_ años cumplidos

\_\_\_\_\_ años cumplidos

Parentesco 1 \_\_\_\_\_ 1 \_\_\_\_\_ 1 Lugar 1 \_\_\_\_\_ 1

\_\_\_\_\_ 1

En la semana previa a su padecimiento, ¿ha tenido contacto con? : 1) Si 2) No

1) Personal de Salud 2) Personal de Guarderías 3) Personal de Asilos 4)

Granjeros

En la semana previa a su padecimiento, ¿ha acudido a alguno de los siguientes sitios?: 1)

Si 2) No

1) Hospital 1 \_\_\_\_\_ 1 2) Guardería

\_\_\_\_\_ 1

3) Asilo 1 \_\_\_\_\_ 1 3) Granjas

\_\_\_\_\_ 1

¿En la última semana ha acudido a algún **evento masivo** (congresos, conciertos, eventos de culto? 1) Si 2) No

¿Cuál (es)? 1 \_\_\_\_\_ 1 ¿Dónde?

\_\_\_\_\_ 1

¿En la última semana ha tenido contacto con animales? 1) Si 2) No Tipo

\_\_\_\_\_ 1

Tuvo contacto con alguna persona dx con influenza 1) Si 2) No No. días antes de inicio de Sx l \_\_\_\_ l

Número total de personas que habitan en su domicilio: |\_\_\_\_|\_\_\_\_|

¿Ha realizado algún viaje en el último mes?

1) Si 2) No Lugar l \_\_\_\_\_ l Fechas l \_\_ l l \_\_\_\_\_ l a l \_\_ l l \_\_\_\_\_ l

En la última semana, ¿ha tenido contacto con niños entre 2 y 5 años?: 1) Sí 2) No Número l \_\_\_\_ l

En los últimos años, ¿recibió la vacuna contra influenza? → 2006 1) Si 2) No  
2007 1) Si 2) No  
2008 1) Si 2) No

**Co-morbilidad:**

En el siguiente apartado, marque si padece alguna de las siguientes enfermedades: 1) Si 2) No

1) DM2                      2) HAS                      3) IRC                      4) Hepatopatía                      5) Cardiopatía                      6) VIH                      7) Neoplasia                      8) Embarazo                      9) EPOC                      10) Asma  
11) Obesidad (IMC) l \_\_\_\_\_ l  
10) últimos CD4 (abs y %) \_\_\_\_\_ última CV \_\_\_\_\_  
Coinfecciones \_\_\_\_\_ TARAA \_\_\_\_\_

Antecedentes de tabaquismo:

Fuma actualmente 1) No 2) Si Fumó previamente 1) No 2) Si No. de años l \_\_\_\_\_ l

Índice tabáquico: (No. cigarrillos fumados por día x años fumados / 20):  
| \_\_\_\_\_ |

**Padecimiento**

Fecha de inicio del primer síntoma (día-mes): |\_\_\_\_|\_\_\_\_| - | \_\_\_\_\_ | - 2009.

Llene la siguiente tabla de acuerdo a lo que se solicita

Fecha de Inicio (día / mes)	Respiratorio	Fecha de término (día / mes) <input type="checkbox"/> marque si continua	Fecha de Inicio (día / mes)	Sistémico	Fecha de término (día / mes) <input type="checkbox"/> marque si continua
/	Rinorrea	/	/	Fiebre (>38 °C)	/
/	Odinofagia	/	/	Malestar general	/
/	Disnea	/	/	Mialgias	/
/	Sibilancias	/	/	Fatiga	/
/	Tos	/	/	Calosfrios	/
/	Expectoración	/	/	Cefalea	/

¿Ha tenido alguno de estos síntomas?

Conjuntivitis 1) Si 2) No Inicio l \_\_ l l \_\_\_\_\_ l Término l \_\_ l l \_\_\_\_\_ l

Sangrados (epistaxis, gingivorragia...) 1) Si 2) No Inicio l\_\_ll\_\_\_\_\_l Término  
l\_\_ll\_\_\_\_\_l

Diarrea, náusea, vómito 1) Si 2) No Inicio l\_\_ll\_\_\_\_\_l Término l\_\_ll\_\_\_\_\_l

**Consultas previas a la hospitalización** 1) Si 2) No

Fecha de primer contacto médico (día/mes) l\_\_l\_l-l\_\_\_\_\_l-2009.

Lugar de consulta 1) Consultorio 2) Urgencias 3) Casa del paciente

Tratamiento (uno o más de uno):

Antibiótico l\_\_\_\_\_l Fecha de inicio l\_\_ll\_\_\_\_\_l Fecha de término  
l\_\_ll\_\_\_\_\_l

Antibiótico l\_\_\_\_\_l Fecha de inicio l\_\_ll\_\_\_\_\_l Fecha de término  
l\_\_ll\_\_\_\_\_l

Antiviral l\_\_\_\_\_l Fecha de inicio l\_\_ll\_\_\_\_\_l Fecha de término  
l\_\_ll\_\_\_\_\_l

### **Hospitalización**

Se hospitalizó el paciente 1) Si 2) No (Si afirmativo, siga contestando; si negativo, pase a tx)

Fecha de ingreso al hospital l\_\_l\_l-l\_\_\_\_\_l-2009. Fecha de egreso hospital l\_\_l\_l-l\_\_\_\_\_l-2009.

Fecha de ingreso a área crítica (si es el caso): l\_\_l\_l-l\_\_\_\_\_l-2009.

Fecha de egreso del área crítica (si es el caso): l\_\_l\_l-l\_\_\_\_\_l-2009.

### **Signos vitales de ingreso:**

FC l\_\_l FR l\_\_l TA l\_\_l/\_\_\_\_l T° C l\_\_l Saturación l\_\_\_\_\_l

Glasgow a su ingreso l\_\_l Choque 1) Si 2) No Aminas

1) Si 2) No

**Apoyo ventilatorio** 1) Si 2) No

Oxígeno suplementario (Puntas nasales, Puritan o bolsa reservorio) l\_\_l días  
l\_\_l

Ventilación mecánica NO invasiva (BiPap, CPap) l\_\_l días l\_\_l

Ventilación mecánica invasiva (oro-traqueal) l\_\_l días  
l\_\_l

### **Laboratorios** 1) Sí 2) No

**Gasometría arterial** pH l\_\_\_\_\_l paO<sub>2</sub> l\_\_\_\_\_l paCO<sub>2</sub> l\_\_\_\_\_l HCO<sub>3</sub> l\_\_\_\_\_l FiO<sub>2</sub>  
l\_\_\_\_\_l Sat l\_\_\_\_\_l

**BH** Hb l\_\_l Hematocrito l\_\_l Leucocitos l\_\_\_\_\_l N l\_\_l L l\_\_l M l\_\_l  
Plaquetas l\_\_\_\_\_l

**QS** Glc l\_\_l BUN l\_\_l Creat l\_\_l Na l\_\_l K l\_\_l CPK l\_\_l TP  
l\_\_l INR l\_\_\_\_\_l

**PFH** BT l\_\_l BD l\_\_l ALT l\_\_l AST l\_\_l Fosfatasa Alcalina l\_\_l Albúmina  
l\_\_l

### **Imagenología**

Sin Imágenes l\_\_l Rx tórax l\_\_l TAC tórax l\_\_l 1) Normal 2) Anormal (si  
anormal, **especifique**)

a) Infiltrado alveolar único b) Infiltrado alveolar múltiple

c) Infiltrado Intersticial d) Infiltrado micronodular e) Derrame pleural

**Tratamiento otorgado** (señale si le dieron alguno de los siguientes y escriba el nombre. Puede ser uno o más de uno):

Antibiótico 1 l \_\_\_\_\_ l Fecha de inicio l \_\_ l l \_\_\_\_\_ l  
Antibiótico 2 l \_\_\_\_\_ l Fecha de inicio l \_\_ l l \_\_\_\_\_ l  
Antibiótico 3 l \_\_\_\_\_ l Fecha de inicio l \_\_ l l \_\_\_\_\_ l  
Antiviral 1 l \_\_\_\_\_ l Fecha de inicio l \_\_ l l \_\_\_\_\_ l  
Antiviral 2 l \_\_\_\_\_ l Fecha de inicio l \_\_ l l \_\_\_\_\_ l  
Esteroides l \_\_\_\_\_ l Tipo l \_\_\_\_\_ l Dosis l \_\_\_\_\_ l

**Evolución y Complicaciones**

Número de días hospitalizado l \_\_\_\_\_ l  
Muerte: 1) Si 2) No Fecha l \_\_ l l \_\_\_\_\_ l  
Necropsia 1) Si 2) No Dx l \_\_\_\_\_ l  
Durante **ESTE** evento el paciente ha desarrollado Exacerbación de EPOC l \_\_\_\_\_ l  
Neumonía l \_\_\_\_\_ l  
Infarto agudo al miocardio l \_\_\_\_\_ l Insuficiencia Cardíaca l \_\_\_\_\_ l Empeoramiento de insuficiencia cardíaca l \_\_\_\_\_ l Evento vascular cerebral l \_\_\_\_\_ l Encefalopatía l \_\_\_\_\_ l Miopatía l \_\_\_\_\_ l  
Insuficiencia Renal Aguda l \_\_\_\_\_ l Coagulopatía l \_\_\_\_\_ l  
Aislamientos microbiológicos 1) Si 2) No Muestra l \_\_\_\_\_ l Aislamiento l \_\_\_\_\_ l Mtra l \_\_\_\_\_ l Aislamiento l \_\_\_\_\_ l Mtra l \_\_\_\_\_ l

**Se realizó hisopado nasofaríngeo:** 1) No 2) Si  
Toma: Fecha: |\_\_|\_|-|\_\_\_\_\_|-2009 Hora l \_\_\_\_: \_\_\_\_ l No. Muestra l \_\_\_\_\_ l

**Diagnóstico etiológico**

l \_\_\_\_\_ l  
Método: Inmunofluorescencia l \_\_\_\_\_ l PCR l \_\_\_\_\_ l

**Nombre, firma y fecha de la persona que recolecta esta información:**

l _____ l 2009	Fecha l __ l
----------------	--------------

**Anexo 2. Formato de Entrevista Telefónica para la Identificación de Casos de ESI en pacientes activos de la clínica de VIH que viven en la Cd de México y Área Conurbada durante el primer brote de influenza H1N1 2009**

Nombre \_\_\_\_\_ Teléfono \_\_\_\_\_ Sexo M F Edad \_\_\_\_\_ Reg \_\_\_\_\_

Esquema TARA \_\_\_\_\_ Últimos CD4+ \_\_\_\_\_ Última CV \_\_\_\_\_

Datos preliminares Ha sido vacunado vs influenza? No Si Mes/año \_\_\_\_\_

Si no ha sido vacunado, ¿Por qué? \_\_\_\_\_

**Síntomas respiratorios (solo palomear los signos o síntomas)**

1. Ha tendido gripa? o alguno de los siguientes síntomas: (anotar la fecha aproximada) del \_\_\_\_\_ al \_\_\_\_\_

- Fiebre (mayor 38.3°C/febrícula (37.5-38.3°C)/ sensación de tener temperatura elevada
- Marcada debilidad/cansancio que lo incapacitó de sus actividades diarias
- Franca sensación de agitación o falta de aire sin hacer esfuerzos
- Sensación de cuerpo cortado/dolor muscular
- Ardor o dolor de garganta para pasar saliva (anginas)
- Irritación de ojos/enrojecimiento/lagrimo
- Congestión nasal
- Dolor de cabeza
- Nausea/vómito
- Dolor muscular
- Dolor articular
- Diarrea
- Tos

¿El paciente reúne criterio CDC de ESI?

Fiebre/febrícula (calentura) + tos o ardor faríngeo (anginas)

**Si No (termina entrevista)**

(Si actualmente tiene síntomas menores a una semana solicitar que acuda al hospital con Dr. Ariel Campos)

2. Acudió a consulta médica por este problema?

a) **No acudió**.....Tomo algún medicamento/remedio ¿Cuál? \_\_\_\_\_

Persiste sintomático **No Si**....(citar c Dr Ariel Campos)

b) **Si acudió** Dónde? **INNSZ otro SSA IMSS/ISSSTE/Pemex**

**Privado Otro:** \_\_\_\_\_

**Si el diagnóstico fue influenza:**

c) Hospitalización **si no**

d) Tratamiento **OMV/ZMV Aman/Riman Solo tratamiento sintomático**

e) Resultado **Resolución Persiste sintomático Muerte**

**Diagnóstico alterno**

f) Cual? \_\_\_\_\_ No sabe \_\_\_\_\_

g) Tratamiento \_\_\_\_\_

h) Desenlace **Resolución Persiste sintomático Muerte**

Fecha \_\_\_\_\_ Datos del que llena el formato \_\_\_\_\_