



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado e Investigación

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO**

**NEUMONIA ATÍPICA POR VIRUS DE INFLUENZA
A H1N1 COMO FACTOR DE RIESGO PARA
DESARROLLO DE NEUMONIA BACTERIANA
NOSOCOMIAL**

Trabajo de Investigación que Presenta:

DR. ORLANDO OLIVER GARCIA

Para Obtener el Diploma de la Especialidad

***MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO
CRÍTICO.***

Asesor de Tesis:

DR. ALEJANDRO GONZALEZ MORA

NUMERO DE REGISTRO:

102-2010

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.

DEDICATORIAS

AGRADECIMIENTO A:

DIOS por su infinito amor.

A mi madre, por su bondad, esfuerzo, cariño, sacrificio y honestidad, mi padre por su apoyo incondicional.

Mis hermanos; Moisés, Javier y su esposa Marisol, Iván y Gabriela, por la fuerza que proveen a mi vida y su ejemplo de superación.

Marifer y Xavier, por ser luz en mi vida.

Mis maestros de Terapia Intensiva por su paciencia y enseñanza, por mostrarme el valor de una vida, por ser la piedra angular en mi desarrollo profesional, en especial a los doctores Othón, María Eugenia, Roberto, Pedro, Alejandro, Hugo y Ariel.

Mis maestros del Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso, a quienes eternamente agradeceré permitirme aprender de ellos la pasión por la Anestesiología.

A la Dra. Roxana, por su incondicional apoyo.

A mis compañeros, Arón, Gilberto, Hiehard, porque siempre me consideraron su amigo.

A las doctoras Cecilia y Cinthya, por su invaluable y tenaz apoyo en ésta tarea.

Al personal de enfermería de la Unidad de Cuidados Intensivos, nuestros ojos, oídos y amigos.

A mis amigos, quienes me han enseñado que los hermanos no necesitan ser consanguíneos.

A todos los pacientes, porque de ellos aprendí que la medicina es sólo un instrumento para mejorar la salud y que tan sólo escucharlos puede aliviar el alma.

INDICE

	Página
Resumen.....	4
Abstract.....	5
Introducción.....	8
Antecedentes.....	9
Marco Teórico.....	9
Planteamiento del problema.....	18
Objetivos.....	18
Hipótesis.....	19
Justificación.....	19
Diseño del estudio.....	19
Criterios de inclusion.....	20
Criterios de exclusión.....	20
Criterios de eliminación.....	20
Pacientes y método.....	21
Análisis estadístico.....	22
Resultados.....	23
Discusión.....	34
Conclusiones.....	35
Bibliografía.....	36
Anexos.....	38

INTRODUCCION

La presencia de neumonía nosocomial prolonga la duración de la Hospitalización aumentando severamente los costos de tratamiento y es responsable por el 10-15% de todas las infecciones adquiridas en el hospital, siendo la segunda en frecuencia después de las infecciones urinarias, el riesgo de adquirir una neumonía nosocomial es aproximadamente de 8.6 por cada 1.000 admisiones. La incidencia aumenta severamente en las áreas de Cuidado Intensivo donde han sido reportadas como la primera causa de infección nosocomial, pudiendo presentarse en un 12-29% de los pacientes, aumentando muchísimo en aquellos que requieren intubación mecánica llegando a observarse hasta en el 25-70% de los pacientes. La neumonía asociada a la ventilación mecánica va a presentarse en forma variable dependiendo de la población estudiada y al momento clínico en que se hace la observación, su mortalidad puede llegar a ser más del 50% en los casos donde no es la causa original del ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos (UCIA), desde el primer caso de fallecimiento a causa del H1N1 en Abril 2009 hasta el 06 de Noviembre de 2009 se han reportado de manera oficial 6452 fallecimientos en 112 países de los 191 afectados con una distribución de 4736 en America; en México el último reporte emitido por la Secretaria de Salud con fecha 04 Noviembre de 2009 confirma 54298 casos en nuestro país en los 32 estados con mayor prevalencia en el Distrito Federal con 11%, Chiapas 7%, Yucatán 6%, Nuevo León 6% y el 71% distribuido en el resto de los estados con 398 defunciones en todo el territorio Nacional con 69.3% de estos fallecimientos en los rangos de edad de 20 a 54 años presentándose el otro 30.7% en todos los grupos etarios existentes en los cuales asocian comorbilidades en 34.4% de las defunciones a patologías de carácter metabólico, 18.1% a tabaquismo, 11.1% cardiovasculares, 7.3% padecimientos respiratorios, 4.8% infecciosos, asociando el resto a neoplasias, trastornos autoinmunes y otros no especificados, el impacto económico que representa para las instituciones de salud en cuanto a prevención, diagnóstico, tratamiento y tiempo de hospitalización por paciente que en nuestro país se estima por parte de la secretaría de hacienda en 3,928,170,000 pesos, así como el número de casos los cuales pueden sobepasar por mucho cualquier presupuesto establecido para otras patologías lo que conlleva a reflexionar la importancia de la prevención, la terapéutica oportuna y los esquemas de manejo apropiados para cada paciente respecto a sus condiciones comórbidas incluidos los procesos infecciosos nosocomiales de origen bacteriano pulmonar lo que de realizarse un manejo antibiótico oportuno y medidas encaminadas a prevenir su desarrollo en pacientes con influenza A H1N1 en ventilación mecánica lo que repercutirá de manera significativa en la evolución clínica, costos económicos, estancia intrahospitalaria e impacto social en aquellos pacientes con estas entidades que conducirá a una mejora en la administración de recursos humanos y materiales así como disminución de la morbimortalidad por Neumonía bacteriana nosocomial en ésta unidad hospitalaria y en la Institución.

RESUMEN

Introducción: La presencia de neumonía nosocomial prolonga la duración de la Hospitalización aumentando severamente la morbi mortalidad, así como los costos de tratamiento y es responsable por el 10-15% de todas las infecciones adquiridas en el hospital y hasta un 70% en las Unidades de Cuidados Intensivos donde la ventilación mecánica juega un papel importante, la presencia de Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1 en el paciente críticamente enfermo en ventilación mecánica implica un proceso inflamatorio importante con alta morbi mortalidad la cual puede incrementarse con la presencia de infección bacteriana nosocomial con un importante impacto en los sistemas de salud.

Objetivo: Identificar Neumonía bacteriana nosocomial en el paciente críticamente enfermo en ventilación mecánica en el servicio de terapia intensiva.

Diseño: Estudio observacional de cohorte, longitudinal, prospectivo, comparativo, con evaluación abierta.

Pacientes y métodos: Se estudiaron 20 pacientes críticamente enfermos en ventilación mecánica ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", se dividieron en 2 grupos determinados por la presencia de Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1 confirmados por PCR y por aquellos en ventilación mecánica sin éste diagnóstico, cada grupo se conformó por 10 pacientes, se evaluó a su ingreso y durante su evolución el desarrollo de Neumonía nosocomial bacteriana en base a toma y reporte de cultivos tomados a las 0, 24, 48, 72, 120 y 168 horas y su sensibilidad al número de antibióticos, se analizó además la repercusión hemodinámica, respiratoria, metabólica, renal, hepática y hematológica en ambos grupos.

Los datos registrados se analizaron mediante estadística descriptiva comparándose variables continuas con prueba exacta de Fisher, ordinales con prueba "U" de Man-Whitney, nominales con prueba "t" de student, determinándose riesgo relativo así como regresión logística simple para determinar relación de momios, se utilizó hipótesis de una cola con una fórmula para diferencia de proporciones de 0.35, un error alfa de 0.05 y error beta de 0.20. La significancia estadística se estableció en $p < 0.05$.

Resultados: Hubo reporte de cultivos positivo para Neumonía bacteriana nosocomial en el grupo de pacientes con Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1 de 70,60,90,100% a las 48,72, 120 y 168 hrs comparado con 10,10,30,50% en el grupo sin influenza AH1N1 con un valor de $p = 0.022$, encontrándose también mayor lesión pulmonar y necesidad de mayores parámetros ventilatorios ($p=0.015$, $p=0.0001$) en el grupo de influenza AH1N1 ($p=$ así como no hubo diferencia significativa en la función renal ($p=0.364$), hemodinámica ($p=0.097$), hepática ($p=0.620$), hematológica ($p=0.11$), metabólica ($p=0.250$).

Conclusiones: La Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1 es factor de riesgo para desarrollar Neumonía bacteriana nosocomial así como para mayor lesión pulmonar y requerimiento de altos parámetros ventilatorios, pero no lo es para mayor deterioro renal, hepático, metabólico o hemático en las primeras 168 horas de inicio de ventilación mecánica en el paciente críticamente enfermo.

ABSTRACT

Introduction: The presence of nosocomial pneumonia prolongs the duration of the severely increased morbidity Hospital mortality and treatment costs and is responsible for 10-15% of all hospital acquired infections and up to 70% in Units Intensive Care where mechanical ventilation plays an important role, the presence of atypical pneumonia AH1N1 influenza virus in the critically ill patient on mechanical ventilation involves a significant inflammatory process with high morbidity and mortality which may increase with the presence of nosocomial bacterial infection with a significant impact on health systems.

Objective: To identify bacterial nosocomial pneumonia in critically ill patients on mechanical ventilation in intensive care service.

Design: Observational cohort, longitudinal, prospective, open to evaluation.

Patients and methods: We studied 20 critically ill patients on mechanical ventilation admitted to the Intensive Care Unit of Hospital Regional "Lic Adolfo López Mateos ", were divided into 2 groups determined by the presence of atypical pneumonia AH1N1 influenza virus confirmed by PCR and those on mechanical ventilation without this diagnosis, each group was composed of 10 patients were evaluated upon admission and during developing its evolution nosocomial bacterial pneumonia on the basis of taking and reporting of cultures taken at 0, 24, 48, 72, 120 and 168 hours and its sensitivity to the number of antibiotics was also examined hemodynamic, respiratory, metabolic, renal, hepatic and haematological in both groups.

The recorded data were analyzed using descriptive statistics comparing continuous variables with Fisher exact test, ordinal test "U" Man-Whitney, nominal test t-student, determining relative risk and simple logistic regression to determine odds ratio , we used one-tailed hypothesis with a formula for difference in proportions of 0.35, an alpha error of 0.05 and beta error of 0.20. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results: There were reports of positive cultures for nosocomial bacterial pneumonia in the group of patients with atypical pneumonia influenza virus AH1N1 of 48.72% at 70,60,90,100, 120 and 168 hrs compared with 10,10,30,50 % in the group without influenza AH1N1 with a value of $p = 0.022$, but is also more lung injury and need for increased ventilatory parameters ($p = 0.015$, $p = 0.0001$) in the influenza AH1N1 group ($p =$ and there was no difference significant renal dysfunction ($p = 0,364$), hemodynamics ($p = 0.097$), liver ($p = 0,620$), haematological ($p = 0.11$), metabolic ($p = 0.250$).

Conclusions: Atypical pneumonia AH1N1 influenza virus is a risk factor for developing nosocomial bacterial pneumonia as well as greater lung injury and requirement of high ventilatory parameters, but not for further deterioration in renal, hepatic, metabolic or bloody in the first 168 start times of mechanical ventilation in the critically ill patient.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿En pacientes con diagnóstico de Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1 en ventilación mecánica presentan Neumonía bacteriana nosocomial en mayor proporción que aquellos ventilación mecánica sin diagnóstico de Neumonía atípica A H1N1?

ANTECEDENTES

El 13 de Abril de 2009 se reporta el fallecimiento de una paciente femenina originaria del estado de Oaxaca con antecedente de diabetes mellitus tipo 2 por complicaciones respiratorias con cuadro atípico del cual se corroboran por CDC (Centro de control de enfermedades EEUU) y Winnipeg (Canadá) el día 21 de Abril de 2009 como positivo para virus de influenza H1N1 siendo ésta la primer muerte relacionada con el virus H1N1, el día 21 de Abril de 2009 los CDC reportan los dos primeros casos confirmados en niños de 9 y 10 años residentes en los Estados Unidos originarios del condado de Imperial, y del condado de San Diego sin antecedentes de viajes a México quienes inician con cuadro respiratorio el 28 y 30 de Marzo de 2009 respectivamente emitiéndose por primera vez alerta a los medios de salud internacionales(5,8,10,11); el 25 de Abril de 2009 se lleva a cabo la primera reunión a esta respecto por la Organización Mundial de la Salud quien determina nivel de alerta 3 que representa la presencia de un nuevo virus confirmado, pero que no hay evidencia de contagio de humano a humano, o bien éste es insuficiente para provocar epidemias a nivel de una comunidad (1,3,9); el 27 de Abril 2009 se eleva el nivel a 4 con presencia de brotes por toda la comunidad determinado por la Comité de Emergencia en su segunda reunión(2,4,6,7,8,13) el 29 de Abril se dictamina nivel 5 por casos de transmisión entre humanos en múltiples regiones presentándose además el primer caso en Europa que se identifica en España con antecedente de viaje por parte de su pareja a México en días previos(11,12,14,15,16,18), el nivel 6, máximo de alerta se declara por la OMS el 11 de Junio de 2009 tras reuniones y consensos con equipos de científicos y los responsables de salud pública en los países afectados lo refleja el hecho de que la enfermedad está propagándose geográficamente de manera exitosa, sin embargo no se puede indicar el grado de virulencia del H1N1(5,8,9,10,13,17).

El virus de la influenza H1N1 humana perteneciente a la familia de los Orthomyxviridae y subtipo influenzavirus tipo A(1); dentro de este subtipo conocido como A se describen 16 subtipos de H correspondiente a hemaglutina la cual es una glucoproteína antigénica que se encuentra en en la superficie viral con capacidad de aglutinar hematíes así como es responsable de la unión viral a la célula infectada, el subgrupo N del cual se conocen hasta la fecha 9 subtipos, determinado por la neuroaminidasa la cual es una enzima ubicada en la cápside viral formada por una única cadena polipeptídica que se orienta en dirección opuesta al antígeno de la hemaglutinina y cuya función consiste en romper la unión molecular entre la hemaglutinina y el ácido N-acetilneuraminico que actúa como señalizador intercelular(3,4); posterior a la unión de la hemaglutinina y ácido N-acetilneuramínico que permite la entrada viral a una célula diana, los viriones producidos ahí quedan al salir de la célula, ligados a ésta a nivel del ácido N-acetilneuraminico, al romperse ésta unión por le neuroaminidasa dichos viriones pueden separarse de la célula infectada sin embargo el recubrimiento de ácido N-acetilneuraminico pueden predisponer la agregación entre los mismos por lo que la neuroaminidasa permite la liberación de éste recubrimiento para impedir su adhesión entre ellos, así mismo permite que dichos viriones sean capaces de impedir que éstos queden atrapados en el moco secretado por el tracto respiratorio que es rico en ácido N-acetilneuraminico siendo entonces de vital importancia para la propagación viral en la economía donde en modelos animales, histopatológicamente los cambios en el pulmón se caracterizan por bronquiolitis extensa y alveolitis, edema y hemorragia focal que se presentan tan pronto como 24 horas después de la infección, los neumocitos Tipo II son el objetivo principal de la infección, los bronquios pueden tornarse necróticos, así como la luz bronquial produciendo importante edema así como hemorragia y necrosis en tejido bronquialveolar a todo nivel inclusive siendo presente en casos severos en tráquea, y tracto superior del aparato respiratorio, todos estos procesos inflamatorios se ven intervenidos principalmente por interleucinas así como factor de necrosis tumoral lo que conlleva a un estado totalmente anómalo anatómico y funcionalmente en la vía respiratoria baja con el consiguiente compromiso hemodinámico por alteraciones en la perfusión pulmonar y liberación de sustancias pro inflamatorias vaso activas que comprometen aun mas la perfusión pulmonar así como disminución del intercambio gaseoso lo que conlleva a la falla originalmente respiratoria con sus repercusiones sistémicas(1,2,6,8,19).

CUADRO CLINICO

En la mayoría de los casos, la infección por el subtipo H1N1 se manifiesta de forma similar y con síntomas clásicos a cualquier otro caso de infección por gripe común (influenza de tipo A), como aumento de secreción nasal, tos, dolor de garganta, fiebre alta (mayor a 38° C), malestar general, pérdida del apetito, dolor en los músculos, dolor en las articulaciones, vómitos, diarrea y en algunos casos donde la replicación viral es importante y de predominio en vías respiratorias bajas con respuesta inflamatoria alterada ya sea por enfermedades concomitantes o predisposición individual, neumonía la cual generalmente conlleva a deterioro respiratorio el cual culmina en falla pulmonar con requerimiento de la función respiratoria mediante ventilación mecánica como única alternativa de sostén en su fase aguda la cual asociada a infecciones agregadas de origen bacteriano o micótico pueden incrementar de manera importante la mortalidad siendo hasta este momento superior al 90% cuando existen estas circunstancias.

DIAGNOSTICO DE INFECCIÓN POR INFLUENZA AH1N1

En condiciones ideales, lo más apropiado es utilizar técnicas moleculares para el diagnóstico de la cepa específica causante del brote pandémico; son más sensibles y rápidas que las técnicas de aislamiento del virus y que las pruebas rápidas de detección de antígenos, y sobre todo con respecto estas últimas mucho más específicas.

En el caso específico del actual brote por virus de influenza A (H1N1), se recomienda realizar reacción en cadena de polimerasa (PCR) en tiempo real (RT-PCRs) para Influenza A, B, H1, H3. Por el momento, el virus de la influenza A (H1N1) de origen porcino dará un resultado positivo para influenza A y negativo para H1 y H3 mediante RT-PCR. Actualmente la confirmación de virus de influenza A H1N1 de origen porcino se realiza por un PCR en tiempo real con sondas específicas para este virus o mediante secuenciación que permita detectar mutaciones ya caracterizadas de esta cepa, la cantidad de tiempo que una persona infectada arroja viriones se desconoce para la influenza A (H1N1) de origen porcino. Por lo tanto, mientras no estén disponibles los datos correspondientes, la estimación de la duración del esparcimiento de virus se basa en la infección por el virus de la influenza estacional. Al momento se cree que el virus A H1N1 tiene las mismas propiedades en términos de esparcimiento que los virus de la influenza estacional. Con la influenza estacional, los estudios han mostrado que las personas pueden ser contagiosas desde un día antes de desarrollar síntomas y hasta 7 días después de enfermarse(2,5,6,8,9). Los niños, especialmente los más jóvenes, en potencia pueden ser contagiosos durante un periodo más prolongado, por tanto se deben realizar pruebas en casos sospechosos de infección especialmente en aquellos con enfermedad severa, mediante la obtención de un espécimen del tracto respiratorio superior para buscar el virus de la influenza A (H1N1) de origen porcino, por tanto para evitar discrepancias entre los laboratorios y centros de salud se define:

- Un CASO CONFIRMADO DE INFECCIÓN POR VIRUS DE INFLUENZA A H1N1: Como una persona con enfermedad febril respiratoria aguda con una infección por A H1N1 confirmada en el laboratorio por una o más de las siguientes pruebas:
 1. RT-PCR en tiempo real (Diagnóstico Molecular)
 2. Cultivo Viral
- Un CASO PROBABLE DE INFECCIÓN: Se define como una persona con enfermedad febril respiratoria aguda, que es positiva para influenza A, pero negativa para H1 y H3 mediante un RT-PCR para influenza estacional.
- Un CASO SOSPECHOSO DE INFECCIÓN: Es definido como una persona con enfermedad febril respiratoria aguda, cuyo inicio se dio:
 - 1- Dentro de los siete días posteriores a un contacto cercano con una persona que es un caso confirmado de infección por influenza A H1N1.

- 2- Dentro de los siete días posteriores a haber viajado a una comunidad donde se ha reportado uno más casos confirmados de infección por virus de influenza AH1N1
- 3- O si reside en una comunidad donde hay uno más casos confirmados de infección por virus de influenza A H1N1(5).

Los Especímenes respiratorios idóneos son el Exudado/aspirado nasofaríngeo, o lavado/aspirado nasal. Estos especímenes deberán de ser recolectados tan pronto como sea posible tras el inicio de la enfermedad. Si estos especímenes no se pueden colectar, se puede aceptar la combinación de un exudado nasal con un exudado oro faríngeo. Para los pacientes que están intubados, se deberá de colectar también un aspirado endotraqueal. Los especímenes deberán de colocarse en medio de transporte especial estéril e inmediatamente colocarse en hielo o paquetes refrigerantes a 4°C (Refrigerador) para ser transportados al laboratorio de diagnóstico. Idealmente los exudados deben de ser colectados con hisopos de punta sintética (p.e. polyester, o Dacrón) y mangos de aluminio o plástico, los hisopos con punta de algodón y mangos de madera no se recomiendan. Los especímenes recolectados con hisopos hechos de alginato de calcio no son aceptables(4,17,20,22). El vial de colección debe de contener 1-3 ml de medio de transporte, así entonces la forma adecuada para realizar la detección es mediante la búsqueda del material genético del virus, utilizando la técnica conocida como PCR o reacción en cadena de la polimerasa (esto es lo que se conoce como Diagnóstico Molecular). En este estudio un primer RT-PCR permite detectar si en la muestra se encuentra el Virus de la Influenza A donde en caso de obtenerse un resultado positivo para Influenza A, se procede con los estudios para discernir si se trata de la cepa H1N1, mediante secuenciación o mediante un PCR en tiempo real específico para este nuevo virus(17,20,22).

TRATAMIENTO

Una vez establecida la sospecha clínica de infección por influenza A H1N1 la Secretaría de salud en México (5)recomienda la realización de un triage el cual define como un método de clasificación inicial de pacientes, para establecer la prioridad con que requieren ser atendidos siendo la siguiente recomendación para su ingreso a unidad Hospitalaria y manejo con aislamiento estándar ;precauciones de gota y contacto a aquellos pacientes con sospecha de infección con influenza A H1N1 con enfermedad crónica descompensada y/o complicaciones pulmonares con los siguientes datos de alarma en el adulto(5,6,7):

Dificultad para respirar

Vómito o diarrea persistentes

Trastornos del estado de conciencia

Deterioro agudo de la función cardiaca

Agravamiento de una enfermedad crónica

Hipotensión arterial

Saturación de oxígeno <90%

Donde la presencia de alguna insuficiencia órgano funcional es indicativa de manejo en Unidad de Cuidados Intensivos realizándose en ésta las siguientes recomendaciones (5,6,7,19,20):

a) Apoyo mecánico ventila torio con las siguientes recomendaciones para protección pulmonar:

-Volumen corriente bajo (6 a 8 ml/kg de peso)

-PEEP (presión positiva al final de la espiración) acorde con la siguiente escala:

FiO2	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8	0.8	0.9	0.9	1	1	1
PEEP cmH2O	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18	20	24

- Frecuencia respiratoria de 12 a 16 por minuto
- Presión menor de 35 cm H2O y meseta menor de 30 cm H2O
- FiO2: el necesario para mantener PaO2 arriba de 60 mm Hg
- Vigilancia de oxemia

b) Monitoreo de parámetros de lesión pulmonar aguda con los siguientes puntos:

- Infiltrados pulmonares en más de dos cuadrantes
- Índice de Kirby o índice de oxigenación PaO2/FiO2 menor de 250 ó hipoxemia refractaria
- Distensibilidad pulmonar disminuida

c) Monitoreo órgano funcional sistémico en los siguientes parámetros:

Insuficiencia renal: Creatinina sérica.

Insuficiencia hepática: Pruebas de función hepática

Insuficiencia respiratoria: pH; índice de Kirby; paO2; paCO2, parámetros respiratorios.

d) Manejo farmacológico:

- Antivirales los cuales se administrarán a casos sospechosos, graves o con factores de riesgo.

Los CDC, la OMS así como la Secretaría de Salud de México aprobaron el uso de antivirales Oseltamivir y Zanamivir para el tratamiento de la influenza H1N1 en 2009 siendo el de mayor empleo en nuestro país el oseltamivir producido por ROCHE; el nombre comercial de Tamiflu corresponde al fosfato de oseltamivir el cual es un pro fármaco del metabolito activo oseltamivir; el mecanismo de acción del oseltamivir consiste en inhibir de manera potente y selectiva las neuraminidasas en los virus de influenza A y B bloqueando su replicación y patogenicidad al ser susceptible al moco producido en las vías respiratorias; al ser la vía de

administración oral se absorbe rápidamente en tubo digestivo convirtiéndose por esterasas hepáticas e intestinales en oseltamivir alcanzando la circulación general un 75%, el de mayor empleo en nuestro país y en nuestra Unidad Hospitalaria es el oseltamivir el cual se recomienda en dosis de 75 mg vía oral cada 12 horas por cinco días y 150mg vía oral cada 12 horas por cinco días en pacientes con obesidad e índice de masa corporal mayor de 40(5,6,7,19,21,22).

Antibióticoterapia.

En los casos en que se agrega neumonía bacteriana son los principales responsables de ésta el *Streptococcus pneumoniae* y el *Haemophilus influenzae* a recomendación de la Secretaría de Salud donde en caso de no contar con cultivo se sugiere manejo empírico con Ceftriaxona 2gr iv cada 24 hrs por 7-10 días así como la realización de estudio microbiológico donde de encontrarse un germen diferente a los sospechados o con un estudio de antibiograma con resistencia a la ceftriaxona se ajustará manejo de acuerdo a reporte y criterios del especialista(1,5).

NEUMONIA NOSOCOMIAL BACTERIANA

Está se define como un proceso neumónico que ocurre más de 48 horas después de la hospitalización en pacientes sin evidencia de infección bacteriana pulmonar al ingreso. El diagnóstico se basa en principios clínicos que no son completamente uniformes ni específicos de neumonía. Los hallazgos clínicos pueden estar alterados por diferentes factores como, la edad del paciente, inmunosupresión, enfermedades concomitantes, virulencia del organismo causal, o inclusive simulados por condiciones no infecciosas como el embolismo pulmonar, infarto del miocardio, y el síndrome de dificultad respiratoria del adulto(23,24).

La neumonía nosocomial es responsable por el 10-15% de todas las infecciones adquiridas en el hospital, siendo la segunda en frecuencia después de las infecciones urinarias, el riesgo de adquirir una neumonía nosocomial es aproximadamente de 8.6 por cada 1.000 admisiones. La incidencia aumenta severamente en las áreas de Cuidado Intensivo donde han sido reportadas como la primera causa de infección nosocomial, pudiendo presentarse en un 12-29% de los pacientes, aumentando muchísimo en aquellos que requieren intubación mecánica llegando a observarse hasta en el 25-70% de los pacientes. La neumonía asociada a la ventilación mecánica va a presentarse en forma variable dependiendo de la población estudiada y al momento clínico en que se hace la observación, su mortalidad puede llegar a ser más del 50% pero al ser atribuida directamente al proceso neumónico puede reducirse al 30%. La incidencia es variable entre uno y otro Hospital, es mayor en centros universitarios y en Departamentos de Medicina Interna y Cirugía, el aumento en la incidencia esta determinado por factores como la enfermedad de base, la ruta de ingreso de los gérmenes patógenos, intubación etcétera(23,25,26).

La presencia de neumonía nosocomial prolonga la duración de la Hospitalización aumentando severamente los costos de tratamiento. Se ha demostrado en diferentes estudios que hay factores que aumentan el riesgo de presentar la enfermedad como son: el sexo femenino, hospitalización durante más de 14 días, admisión durante el mes inmediatamente anterior, uso de antibióticos durante los 2 meses anteriores, enfermedad cardiorrespiratoria asociada, enfermedad severa coexistente, infiltrados pulmonares bilaterales y la presencia de signos de dificultad respiratoria (24,27). Los diferentes factores determinantes de la presencia, de la severidad y de la mortalidad de la neumonía nosocomial pueden identificarse como dependientes de: factores relacionados con el paciente, factores relacionados con la infección y factores relacionados con la intervención (23).

Factores que aumentan la incidencia, la morbilidad y la mortalidad de la neumonía nosocomial (relacionados con el paciente, la infección o la intervención):

- a) Sexo femenino
- b) Grupos de edad extremos
- c) Hospitalización mayor de 14 días
- d) Intubación endo-traqueal
- e) Sonda naso-gástrica
- f) Ventilación mecánica y el empleo prolongada de la misma
- g) Procedimientos quirúrgicos en cabeza, cuello, y abdomen superior
- h) Uso de antibióticos en los 2 meses anteriores
- i) Enfermedad cardiorespiratoria asociada
- j) Enfermedad coexistente grave
- k) Infiltrados pulmonares bilaterales
- l) Signos de dificultad respiratoria
- m) Terapia antibiótica inadecuada

Rutas de ingreso de la infección

Para que el proceso neumónico ocurra los micro-organismos causales deben llegar al tracto respiratorio inferior y en número suficiente para que pueda así vencer los mecanismos de defensa del huésped. En la mayoría de los casos se produce una micro aspiración de secreciones de la orofaringe previamente colonizada por bacterias patógenas, pero también hay otras vías como la broncoaspiración masiva, la contaminación hematógena, la inhalación de aerosoles contaminados, la contaminación exógena de sitios extra pulmonares infectados como la translocación desde el tracto gastro-intestinal. La micro aspiración de pequeños inóculos desde la orofaringe es un evento frecuente que puede ocurrir hasta en el 45% de voluntarios sanos durante el sueño sin cuadro neumónico asociado, pero la presencia de bacterias patógenas capaces de vencer los mecanismos de defensa pulmonares en la orofaringe colonizada previamente, es factor determinante de la frecuencia y severidad del desarrollo de la neumonía nosocomial (23,25).

La colonización temporal y de corta duración por bacterias Gram negativas entéricas en personas sanas es tan baja como menos del 10%, pero cuando desarrollan enfermedades sistémicas de severidad moderada llega a ser hasta de un 35 y un 75% en pacientes en estado crítico sobre todo en las Unidades de Cuidados Intensivos, no siendo sorpresiva la coexistencia de colonización por Gram negativos y la neumonía nosocomial (23,25,26). La aspiración masiva es una causa menos frecuente pero cuando ello ocurre puede incluir material de la orofaringe y también de contenidos gástrico y esofágico; estos eventos se presentan más frecuentemente cuando hay un reflejo nauseoso alterado, cuando hay alteración en el estado de conciencia, durante intubación endo-traqueal, utilización de sonda naso-gástrica, y en enfermedades esofágicas. La aspiración de aerosoles contaminados es la responsable de infecciones por Legionella, algunos virus, mycobacterium tuberculosis y hongos, especialmente durante ventilación mecánica utilizando sistemas de humidificación contaminados. La contaminación hematógena de sitios distantes es importante durante período post-operatorio y en pacientes con catéteres y sondas vesicales(25).

En pacientes con ventilación mecánica hay rutas muy importantes y bien identificadas, el tubo endotraqueal sobrepasa los sistemas de defensa existentes por encima de las cuerdas

vocales y altera mecanismos del árbol bronquial como son la tos y el sistema mucociliar de la mucosa. Las secreciones contaminadas se acumulan por encima del balón del tubo endotraqueal y no se pueden succionar en forma rutinaria, facilitando su broncoaspiración hacia el tracto respiratorio inferior, durante maniobras que cambian el calibre de la vía aérea como las de deglución y de tos. Adicionalmente, si el personal médico, de terapia respiratoria o los equipos, se encuentran colonizados o infectados, fácilmente pueden inocular patógenos en el tracto respiratorio inferior. Por ejemplo se sabe que la *Pseudomonas* coloniza el árbol bronquial antes de aparecer en el tracto respiratorio superior de paciente intubado, suponiendo que llega allí por inoculación directa. Todos los anteriores factores se sabe que aumentan la incidencia de neumonía nosocomial en pacientes ventilados y especialmente la presencia de ciertos micro-organismos (*Pseudomonas*-*Acinetobacter*) en este grupo de pacientes (23,24,25).

Microbiología de la neumonía nosocomial

Los micro-organismos que más frecuentemente causan la enfermedad son las bacterias entéricas, bacilos Gram negativos (*E. coli*, *Serratia marcescens*, *Klebsiellas* pp, *Proteus* spp. ,) y *Staphylococcus aureus*, siendo en realidad muy diferentes a los responsables de la neumonía adquirida en la comunidad. Más del 50% de los pacientes en ventilación mecánica presentan etiología poli microbiana de la neumonía nosocomial. Los micro-organismos anaerobios y los hongos son causa infrecuente de esta enfermedad, no así como los gérmenes mayormente asociados a Neumonía adquirida en la comunidad donde se encuentran predominantemente el *Streptococcus pneumoniae* y el *Haemophilus influenzae*.

Cuando la neumonía se presenta durante los primeros 5 días de hospitalización , es causada por gérmenes que también en forma frecuente producen neumonía adquirida en comunidad, *H. Influenzae*, *S. pneumoniae*, y *S. Aureus*, estos gérmenes son generalmente habitantes normales de las vías respiratorias superiores, o del tracto digestivo *Enterobacter* spp. , *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. , *Proteus* spp. , *Serratia marcescens* que por múltiples razones invaden los tejidos y producen la infección.

En los pacientes con enfermedad de grado severo de inicio temprano o tardío que se encuentran hospitalizados en Cuidado Intensivo o que los obliga a ser trasladados allí, puede encontrarse como organismo causal patógenos más agresivos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. , y *Staphylococcus* meticilino resistentes cuando es endémico en el Hospital. Estos pacientes son infectados por organismos multi-resistentes, y cuando se encuentran en ventilación mecánica la neumonía es polimicrobiana hasta en un 40% de los casos. Cuando se han administrado antibióticos previamente, ciertos micro-organismos multi-resistentes como *Stenotrophomonas maltophilia* y *Citrobacter freundii* deben tenerse en cuenta(24,26,27).

Diagnóstico de la neumonía nosocomia

La sospecha clínica se hace ante la presencia de fiebre, leucocitosis, tos, expectoración con identificación de bacterias piógenas, junto con la observación de infiltrados radiológicos. Pueden estar asociados también la presencia de dolor pleural y deterioro en la oxigenación. En pacientes críticamente enfermos hospitalizados, estos hallazgos pueden estar causados por múltiples condiciones, infecciosas o no, inclusive de origen pulmonar o extrapulmonar, las dos condiciones más importantes para definir el origen pulmonar de una infección son:

- Las secreciones pulmonares purulentas y
- Los infiltrados pulmonares radiológicos.

Los infiltrados radiológicos son generalmente indispensables para el diagnóstico, y representan el exudado inflamatorio resultante de la invasión bacteriana, más que los alvéolos llenos de las bacterias mismas. La fiebre generalmente es el resultado de la activación de múltiples

sustancias pro-inflamatorias por lo tanto puede presentarse antes de que sean aparentes los infiltrados radiológicos. Los infiltrados pueden ser muy pequeños y difíciles de apreciar especialmente en radiografías portátiles que requieren una pausa inspiratoria lo cual es prácticamente imposible cuando el paciente se encuentra en ventilación mecánica haciéndolas menos específicas para el diagnóstico. Igualmente, en pacientes debilitados incapaces de cumplir con las especificaciones técnicas de la radiografía del tórax postero-anterior y lateral e imposibilitados para una inspiración profunda es más difícil su interpretación (23,24,25). La Tomografía Axial del tórax puede diagnosticar hasta en un 26% más, infiltrados pulmonares a más de definirlos más exactamente que la placa simple del tórax (4). La sensibilidad diagnóstica de la radiografía del tórax de una infección nosocomial pulmonar estará muy disminuida en aquellos casos en los cuales hay existencia previa de infiltrados pulmonares, como en el caso del sida y del síndrome de dificultad respiratoria del adulto en los cuales es muy difícil definir la presencia de nuevos infiltrados neumónicos sobre-agregados. Los hallazgos falsos positivos son aún más frecuentes que los falsos negativos previamente descritos; las causas más frecuentes de infiltrados pulmonares, particularmente presentes en pacientes en ventilación mecánica son aspiración, síndrome de dificultad respiratoria en fase proliferativa, infartos pulmonares, atelectasias, hemorragia pulmonar, derrame pleural, edema pulmonar, neumonía de lenta resolución o bronquiolitis obliterante son siempre el diagnóstico diferencial de la neumonía nosocomial, inclusive muchos de ellos estarán acompañados de fiebre al momento de su presentación. La presencia de infiltrados pulmonares no causantes de fiebre simultáneamente con otras patologías extra-pulmonares febriles también hace muy difícil el diagnóstico inicial(23,27,28).

Debido a que se reconoce la inexactitud en los diagnósticos clínicos y en aspirados traqueales de la micro-biología de la neumonía nosocomial se han desarrollado técnicas más específicas, las cuales están orientadas a obtener muestras más distales de secreciones bronquiales y menos contaminadas, más apropiadas para su cultivo y cuantificación. Los cultivos cuantificativos son indispensables para poder distinguir con la inevitable posibilidad de contaminación el paso por las vías aéreas superiores o al tubo endotraqueal. Las más extensas investigaciones se han hecho con la utilización de cepillos endoscópicos protegidos (PSB) y de lavados bronquiolo alveolares (BAL). Se ha llegado a un consenso entre los investigadores de estos métodos diagnósticos y se acepta que cultivos cuantitativos positivos para más de 10³ ó 10⁴ unidades formadoras de colonias por mL (cfu/mL), deben considerarse positivos, asegurando con este nivel de positividad una adecuada sensibilidad y especificidad para cada uno de estos procedimientos. Es indispensable entender las limitaciones y exactitud de estos métodos y aún persiste algún cuestionamiento sobre el verdadero valor de la negatividad de estos exámenes y sus ventajas sobre un tratamiento empírico. Dos estudios han sugerido mejores resultados cuando el manejo de la neumonía se basa en un protocolo de diagnóstico broncoscópico. Se reconoce que las técnicas endoscópicas tienen ventajas mayores al ser comparadas con el diagnóstico clínico y de aspirados traqueales estimando una especificidad tanto del PSB como del BAL de más de un 90%. El manejo antibiótico empírico a pesar de un diagnóstico correcto de neumonía nosocomial, ha sido inadecuado hasta en un 44% al compararlo con los resultados del cepillado endoscópico protegido (PSB), resaltando la importancia de un cuidadoso estudio y definición de los parámetros que debemos seguir para el diagnóstico microbiológico y tratamiento de la enfermedad (24,26,27,28).

La sensibilidad y especificidad de estos exámenes estarán alterados por factores ya determinados que deben tenerse en cuenta al momento de definir el manejo de estos pacientes(23,27,28).

OBJETIVOS

GENERAL

Identificar Neumonía bacteriana nosocomial en el paciente críticamente enfermo en ventilación mecánica en el servicio de terapia intensiva.

ESPECIFICOS

Determinar si la Neumonía Atípica por virus de influenza A H1N1 es factor de riesgo para desarrollar Neumonía Nosocomial Bacteriana en pacientes críticamente enfermos en ventilación mecánica.

Determinar si la Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1 es factor de riesgo para presentar deterioro de la función respiratoria en pacientes críticamente enfermos en ventilación mecánica.

Determinar si la Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1 es factor de riesgo para presentar deterioro de la función renal en pacientes críticamente enfermos en ventilación mecánica.

Determinar si la Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1 es factor de riesgo para presentar deterioro de la función hepática en pacientes críticamente enfermos en ventilación mecánica.

Determinar si la Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1 es factor de riesgo para presentar deterioro de la función hemodinámica en pacientes críticamente enfermos en ventilación mecánica.

Conocer la incidencia de gérmenes en base a tinción de gran en pacientes críticamente enfermos en ventilación mecánica.

Conocer la incidencia de Neumonía Bacteriana nosocomial en pacientes críticamente enfermos en ventilación mecánica.

HIPOTESIS

En pacientes con diagnóstico de Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1 en ventilación mecánica presentan Neumonía bacteriana nosocomial en mayor proporción que aquellos ventilación mecánica sin diagnóstico de Neumonía atípica A H1N1.

JUSTIFICACION

La presencia de neumonía nosocomial prolonga la duración de la Hospitalización aumentando severamente los costos de tratamiento y es responsable por el 10-15% de todas las infecciones adquiridas en el hospital, siendo la segunda en frecuencia después de las infecciones urinarias, el riesgo de adquirir una neumonía nosocomial es aproximadamente de 8.6 por cada 1.000 admisiones. La incidencia aumenta severamente en las áreas de Cuidado Intensivo donde han sido reportadas como la primera causa de infección nosocomial, pudiendo presentarse en un 12-29% de los pacientes, aumentando muchísimo en aquellos que requieren intubación mecánica llegando a observarse hasta en el 25-70% de los pacientes. La neumonía asociada a la ventilación mecánica va a presentarse en forma variable dependiendo de la población estudiada y al momento clínico en que se hace la observación, su mortalidad puede llegar a ser más del 50% en los casos donde no es la causa original del ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos (UCIA).

Los pacientes críticamente enfermos con virus de influenza A H1N1 en ventilación mecánica tienen alteraciones del manejo de secreciones así como instrumentación de la vía aérea agregados a un proceso inflamatorio que contribuye a la presencia de gérmenes oportunistas tal como bacterias lo cual repercutirá en la terapéutica, como el uso temprano y mas específico de antibióticos lo que influirá directamente en la disminución de la morbi-mortalidad de estos pacientes

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional de cohorte, longitudinal, prospectivo, comparativo, con evaluación abierta.

PACIENTES Y METODOS

Se estudiarán 160 pacientes críticamente enfermos en ventilación mecánica que ingresen a la Unidad de Cuidados Intensivos adultos (UTIA) del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos (HRLALM) del Instituto de seguridad y servicios sociales de los trabajadores del estado (ISSSTE), se incluirán pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, con ventilación mecánica, el periodo de reclutamiento será del 10 de Julio del 2009 al 31 de Enero del 2010.

El universo de trabajo serán los pacientes derechohabientes del "Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos" del ISSSTE que cumplan con los criterios de inclusión.

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes mayores de 18 años.

De ambos sexos.

Todos los pacientes que se encuentren críticamente enfermos en ventilación mecánica.

Pacientes con cultivo negativo para Neumonía Bacteriana al ingreso.

Que acepten pertenecer al estudio bajo consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Diagnóstico de Neumonía bacteriana al ingreso a Cuidados Intensivos.

Neoplasias

Enfermedades terminales.

Uso crónico de esteroides, antibióticos o inmunosupresores.

Patología pulmonar obstructiva crónica.

Sepsis

Que no acepten pertenecer al estudio.

CRITERIOS DE ELIMINACION

Que los familiares no deseen continuar en el estudio.

Retiro de la ventilación mecánica antes de la toma de todos los cultivos programados.

Fallecimiento del paciente antes de la toma de todos los cultivos programados.

PACIENTES Y METODOS

Previa autorización del Comité de Investigación y Ética, se realizará un estudio de Cohorte para determinar el riesgo relativo de tener Neumonía bacteriana nosocomial en presencia de Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1 en aquellos en ventilación mecánica que no tienen diagnóstico de neumonía atípica por virus de influenza A H1N1.

Se estudiarán 160 pacientes que ingresen a la Unidad de Cuidados Intensivos adultos (UTIA) del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos (HRLALM) del Instituto de seguridad y servicios sociales de los trabajadores del estado (ISSSTE), previa firma de consentimiento informado se incluirán pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, con ventilación mecánica que acepten mediante el consentimiento informado pertenecer al estudio.

Se excluirán pacientes con diagnóstico de Neumonía bacteriana al ingreso a Cuidados Intensivos, pacientes con neoplasias, enfermedades terminales, uso crónico de esteroides, antibióticos o inmunosupresores, pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), así como aquellos que no acepten ingresar al estudio.

Se excluirán los pacientes en quienes el responsable legal del mismo desee salir del estudio.

A su ingreso se solicitara consentimiento informado al paciente o representante legal, se dividirá en 2 grupos, el grupo H: aquellos con AH1N1 identificados como confirmados mediante realización de (prueba de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real) RT-PCR positiva para virus de influenza A H1N1 y el grupo N aquellos sin neumonía atípica.

Con medidas de alta seguridad para evitar contaminación y contagio, así como aislamiento se tomaran cultivos al ingreso, 48, 72, 120 y 168 horas mediante medidas estériles con sistema cerrado de aspiración endobronquial a través de la cánula oro traqueal con trampas estériles para asegurar no sean contaminadas siendo transportadas a laboratorio de microbiología inmediatamente siendo cada muestra colocada en dos tubos estériles, uno de ellos sin medio de cultivo o tubo "seco" y en otro con medio de cultivo, se realizará en laboratorio de microbiología donde se realizarán cultivos de ambos tubos en medios de Agar sangre, chocolate, biggy, manitol, emb.

Se consideraran presencia de NBN aquellos con cultivo positivo confirmado por laboratorio de microbiología en aquellos donde el reporte sea negativo a su ingreso y positivo en la toma de 72 hasta 240 hrs. Así mismo se tomará a su ingreso y a las 24, 72, 120 y 168 horas biometría hemática, química sanguínea así como gasometría arterial donde se considerarán pH, PO₂, PCO₂, HCO₃, SaO₂ y lactato así como se determinará índice de Kirby el cual se determina como relación de fracción inspirada de oxígeno y presión arterial de oxígeno (FiO₂/PO₂) registrándose así mismo parámetros ventilatorios como modo ventilatorio, Fracción inspirada de oxígeno (FiO₂), presión positiva al final de la inspiración (PEEP).

Se registrarán variables demográficas, como edad, sexo, ocupación, escolaridad, religión, lugar de nacimiento y lugar de residencia. Variables clínicas, enfermedades concomitantes, peso, talla, índice de masa corporal, enfermedades crónicas degenerativas, trastornos autoinmunes, oncológicos, tuberculosis, EPOC, infección previa por influenza A H1N1, infecciones propias de la infancia,

ANALISIS ESTADISTICO

Al final, se registrarán los datos y se realizará una estadística descriptiva de ambos grupos, se compararán las variables de riesgo y de desenlace; las variables continuas se compararán con una prueba exacta de Fisher, las variables ordinales se compararán con una Prueba de "U" de Man-Whitney y las variables nominales se compararán con una prueba "t" de student. Se determinará Riesgo Relativo de presentar Neumonía bacteriana nosocomial con presencia de influenza A H1N1 y no tener influenza A H1N1, se realizará una regresión Logística simple para determinar La Relación de momios correspondiente a la presencia de influenza A H1N1 y así un pronóstico.

El tamaño de la muestra se determinó en 80 pacientes en cada grupo, utilizando una hipótesis de una cola, con una fórmula para diferencia de proporciones de 0.35, un error alfa de 0.05 y un error beta de 0.2

RESULTADOS

Un total de 23 pacientes durante el periodo comprendido de Julio de 2009 a Febrero de 2010 fueron elegibles para ingresar al estudio, sin embargo 3 fueron excluidos por reporte negativo de prueba de PCR para virus de influenza AH1N1.

Se ingresaron al protocolo un total de 20 pacientes críticamente enfermos en ventilación mecánica los cuales fueron asignados en dos grupos de acuerdo a presencia o ausencia de Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1: un grupo con diagnóstico de Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1 positivo a prueba de PCR (50%) y otro con diagnósticos diferentes a Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1(50%) siendo ambos grupos pacientes en ventilación mecánica (100%).El resto de las características iniciales y demográficas se resumen en la tabla.

Tabla 1 Características basales de 20 pacientes críticamente enfermos en ventilación mecánica quienes fueron asignados de acuerdo a la presencia o no de Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1. Grupo AHN1 positivo y Grupo AH1N1 negativo.

	GRUPO AHN1 POSITIVO	AHN1 NEGATIVO	VALOR DE p
NUMERO DE PACIENTES	10	10	.500
SEXO FEMENINO	5	6	.500
SEXO MASCULINO	5	4	.500
EDAD	45.10 ±8.34	59.10±11.98	.005
PESO	82.10±7.04	73.7±11.74	.096
TABAQUISMO	50%		.175
NEUMOPATÍAS ASOCIADAS	0%	0%	.500
VENTILACION MECANICA(VM)	100%	100%	.500
ESTEROIDES AL INICIO DE LA VM	0%	0%	.500
ANTIBIOTICOS AL INICIO DE LA VM	0%	0%	.500
AMINAS AL INICIO DE LA VM	50%	70%	.325

FUENTE:HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE

*= $p > 0.05$ no significativo

**= $p < 0.05$ significativo

No hubo diferencias significativas en número de pacientes, edad, sexo, peso, neumopatías, tabaquismo, empleo de esteroides, ventilación mecánica, uso de antibióticos y aminas por lo que se concluye que los grupos son comparables entre si y comparten características demográficas similares.

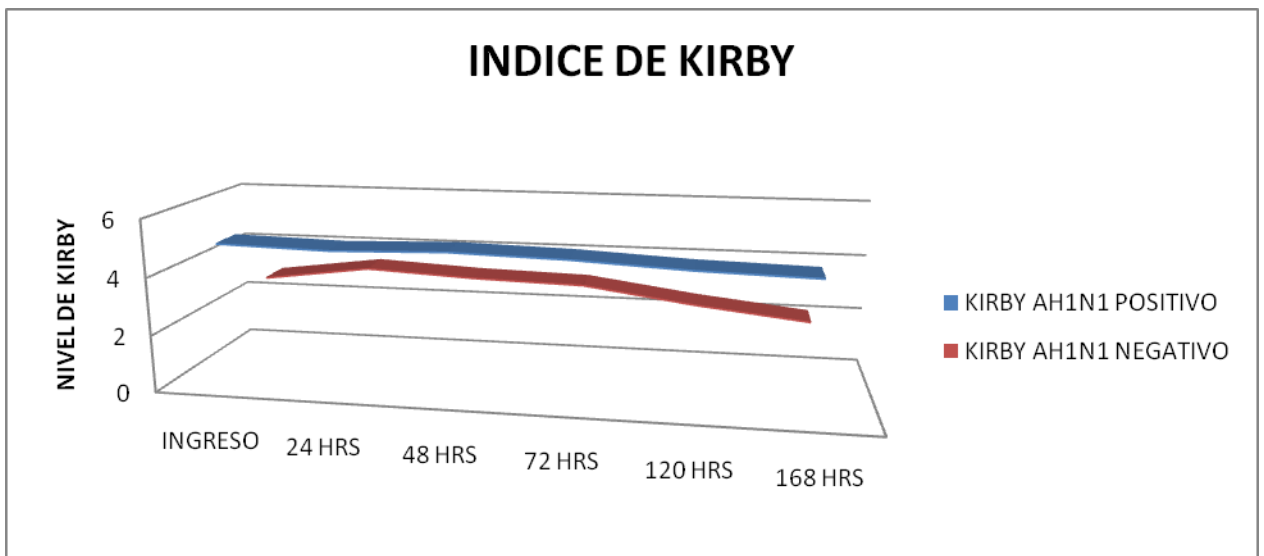
Se observó diferencia significativa global ($p = 0.015$) entre ambos grupos en la valoración del índice de Kirby como marcador de lesión pulmonar a las 24, 72, 120 y 168 horas, no siendo significativa al ingreso y a las 48 horas con datos de mayor lesión pulmonar en base a índice de Kirby en el grupo de pacientes con Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1 en comparación con el grupo sin Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1.

Tabla 2 Comparación evolutiva de índice de kirby en 20 pacientes críticamente enfermos en ventilación mecánica quienes fueron asignados de acuerdo a la presencia o no de Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1. Grupo AHN1 positivo y Grupo AH1N1 negativo.

	GRUPO AHN1 POSITIVO	GRUPO AHN1 NEGATIVO	VALOR DE p
KIRBY INGRESO	5±0.0	2.89±.928	.063
KIRBY 24 HRS	4.90±.316	3.40±.43	.000
KIRBY 48 HRS	5±0.0	3.20±.35	.007
KIRBY 72 HRS	4.9±.316	3.10±.31	.002
KIRBY 120 HRS	4.70±.483	2.55±.87	.019
KIRBY 168 HRS	4.60±.516	2.11±1.36	.000

VALOR DE KIRBY : 0: 300 O MAYOR, 1: 250-299, 2: 200-249, 3:150-199, 4: 100-149, 5: 99 O

MENOR.



FUENTE:HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE

*= $p > 0.05$ no significativo

**= $p < 0.05$ significativo

La diferencia fue significativa en los niveles de presión positiva al final de la espiración en ambos grupos de pacientes críticamente enfermos en ventilación mecánica siendo mayor el grado de lesión pulmonar en el grupo de 10 pacientes con diagnóstico de Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1 en comparación con el grupo de 10 pacientes sin diagnóstico de Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1. $p = 0.001$.

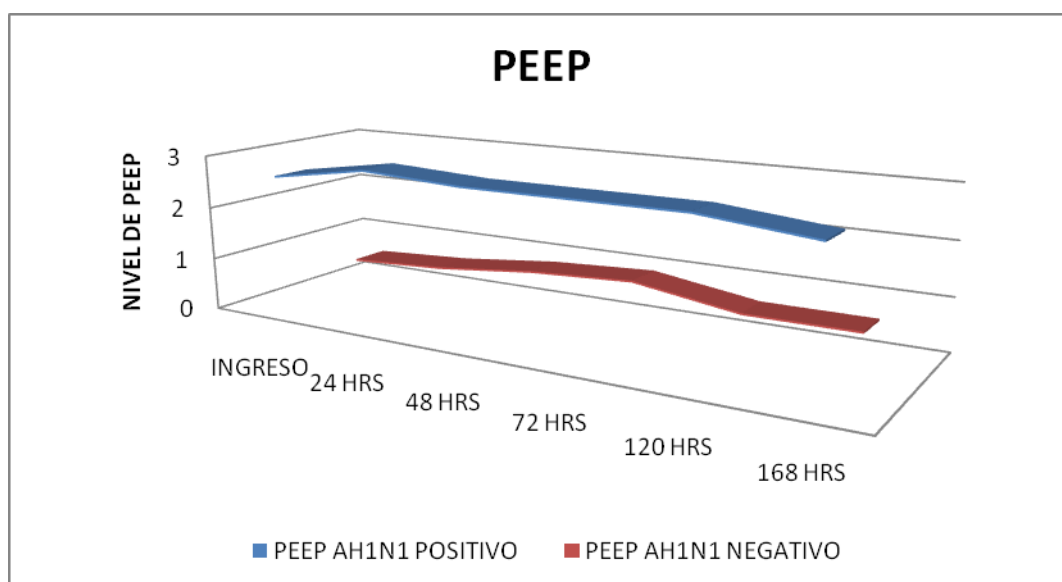
Tabla 3 Comparación evolutiva de requerimiento de presión positiva al final de la espiración (PEEP) en 20 pacientes críticamente enfermos en ventilación mecánica quienes fueron asignados de acuerdo a la presencia o no de Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1. Grupo AHN1 positivo y Grupo AH1N1 negativo.

	GRUPO AHN1 POSITIVO	GRUPO AHN1 NEGATIVO	VALOR DE p
PEEP INGRESO	2.60±.699	.5±.527	.0001
PEEP 24 HRS	2.90±.316	.60±.516	.0001
PEEP 48 HRS	2.80±.422	.80±.632	.0001
PEEP 72 HRS	2.80±.422	.90±.738	.0001
PEEP 120 HRS	2.80±.422	.60±.699	.0001
PEEP 168 HRS	2.60±.516	.60±.699	.0001

VALOR DE PEEP EN cmH2O: 0: 0-5, 1: 6-8, 2 9-12, 3: 12 O MAYOR.
FUENTE:HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE

*=p>0.05 no significativo

**=p<0.05 significativo



No se observó diferencia significativa entre ambos grupos en el empleo de aminas al ingreso ni durante su evolución siendo en general un valor global de p: 0.0976 por lo que se considera no significativa la repercusión hemodinámica entre ambos grupos.

Tabla 4 Comparación evolutiva de uso de aminas en 20 pacientes críticamente enfermos en ventilación mecánica quienes fueron asignados de acuerdo a la presencia o no de Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1. Grupo AHN1 positivo y Grupo AH1N1 negativo.

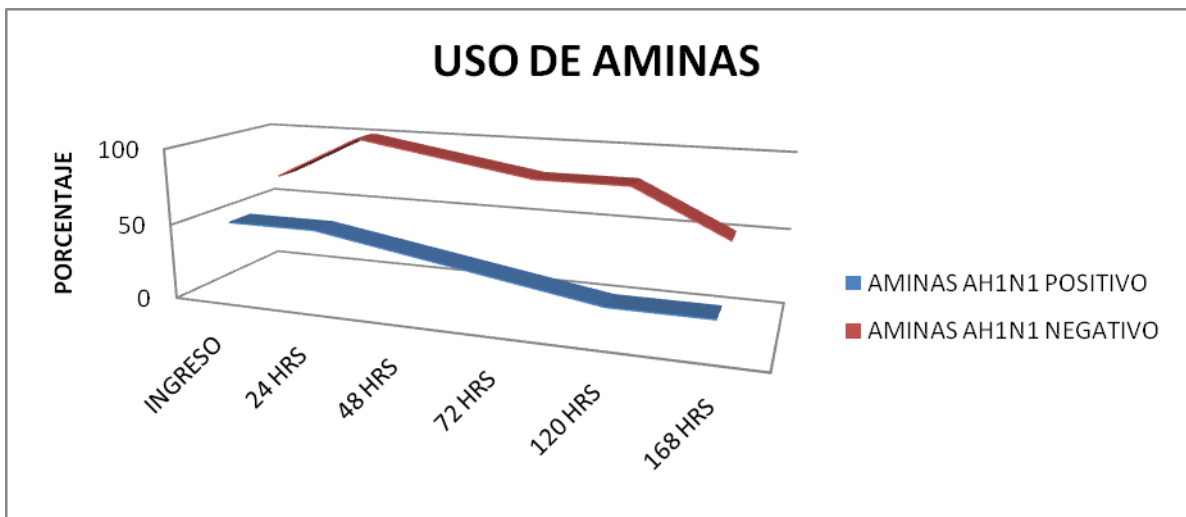
	GRUPO AHN1 POSITIVO	GRUPO AHN1 NEGATIVO	VALOR DE p
AMINAS INGRESO	50%	70%	.325

AMINAS 24 HRS	50%	100%	.016
AMINAS 48 HRS	40%	90%	.029
AMINAS 72 HRS	40%	80%	.035
AMINAS 120 HRS	30%	80%	.175
AMINAS 168 HRS	20%	50%	.035

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE

*= $p > 0.05$ no significativo

**= $p < 0.05$ significativo



No se hubo diferencia significativa entre ambos grupos en el grado de deterioro renal representado por los niveles de creatinina sérica al ingreso ni durante su evolución siendo en general un valor global de $p: 0.364$ por lo que se considera no significativa la repercusión en la función renal entre ambos grupos.

Tabla 5 Comparación evolutiva de los niveles de creatinina sérica en 20 pacientes críticamente enfermos en ventilación mecánica quienes fueron asignados de acuerdo a la presencia o no de Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1. Grupo AHN1 positivo y Grupo AH1N1 negativo.

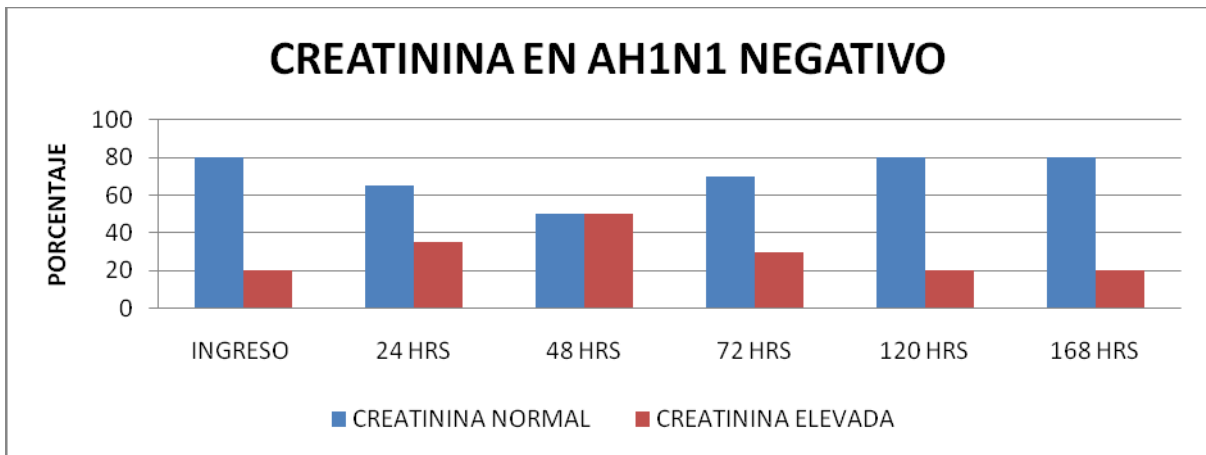
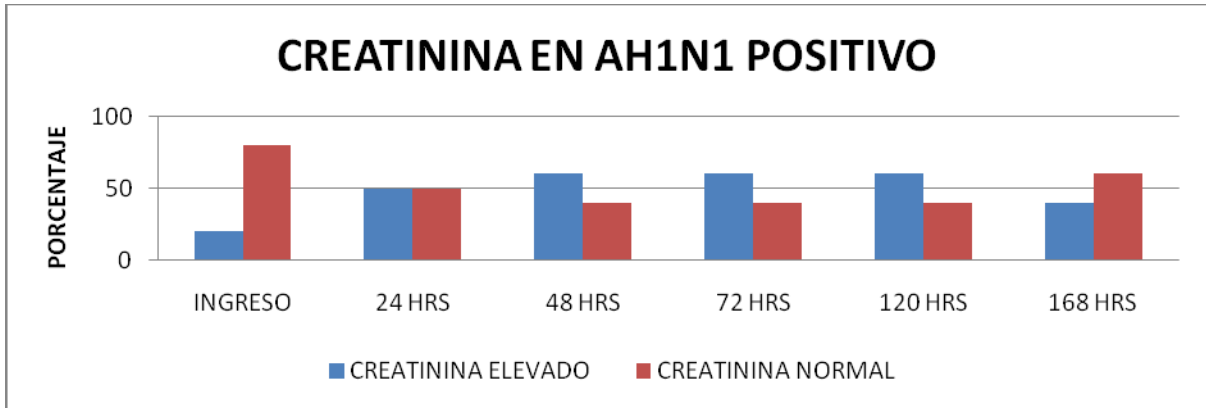
Porcentaje elevado	GRUPO AHN1 POSITIVO	GRUPO AHN1 NEGATIVO	VALOR DE p
CREATININA INGRESO	N: 80% E: 20%	N: 80% E:20%	.709
CREATININA 24 HRS	N: 50% E:50%	N: 65% E:35%	.395
CREATININA 48 HRS	N:40% E:60%	N: 50% E:50%	.500
CREATININA 72 HRS	N:40% E:60%	N: 70% E:30%	.185
CREATININA 120 HRS	N:40% E:60%	N: 80% E:20%	.085
CRETININA 168 HRS	N:60% E:40%	N: 80% E:20%	.314

N: Normal E: Elevada.

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE

*=p>0.05 no significativo

**=p<0.05 significativo



No se encontró diferencia significativa entre ambos grupos en los niveles de transaminasa serica al ingreso ni durante su evolución siendo en general un valor global de p: 0.620 por lo que se considera no significativa la repercusión en la función hepática representada por los niveles de transaminasas entre ambos grupos.

Tabla 6 Comparación evolutiva de los niveles de transaminasas sérica en 20 pacientes críticamente enfermos en ventilación mecánica quienes fueron asignados de acuerdo a la presencia o no de Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1. Grupo AHN1 positivo y Grupo AH1N1 negativo.

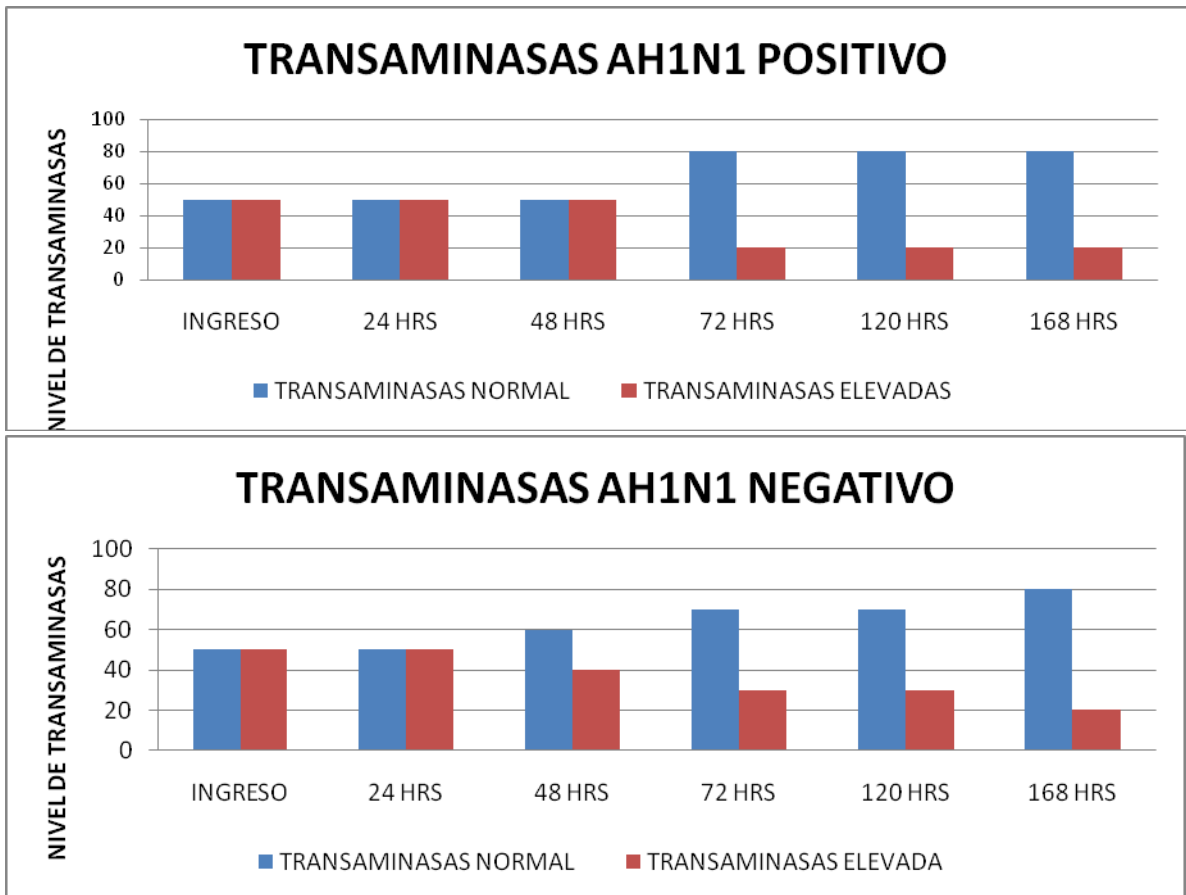
TRANSAMINASAS	GRUPO AHN1 POSITIVO	GRUPO AHN1 NEGATIVO	VALOR DE p
INGRESO	N:50% E:50%	N:50% E:50%	.672
24 HRS	N:50% E:50%	N:50% E:50%	.672
48 HRS	N:50% E:50%	N:60% E:40%	.672
72 HRS	N:80% E:20%	N:70% E:30%	.500
120 HRS	N:80% E:20%	N:70% E:30%	.500
168 HRS	N:80% E:20%	N:80% E:20%	.709

N: Normal E:Elevada

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE

*=p>0.05 no significativo

**=p<0.05 significativo



No se halló diferencia significativa entre ambos grupos en los niveles de pH arterial al ingreso ni durante su evolución siendo en general un valor global de p: 0.250 por lo que se considera no significativa la repercusión metabólica representada por los niveles de pH arterial entre ambos grupos

Tabla 7 Comparación evolutiva de los niveles de pH arterial en 20 pacientes críticamente enfermos en ventilación mecánica quienes fueron asignados de acuerdo a la presencia o no de Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1. Grupo AHN1 positivo y Grupo AH1N1 negativo.

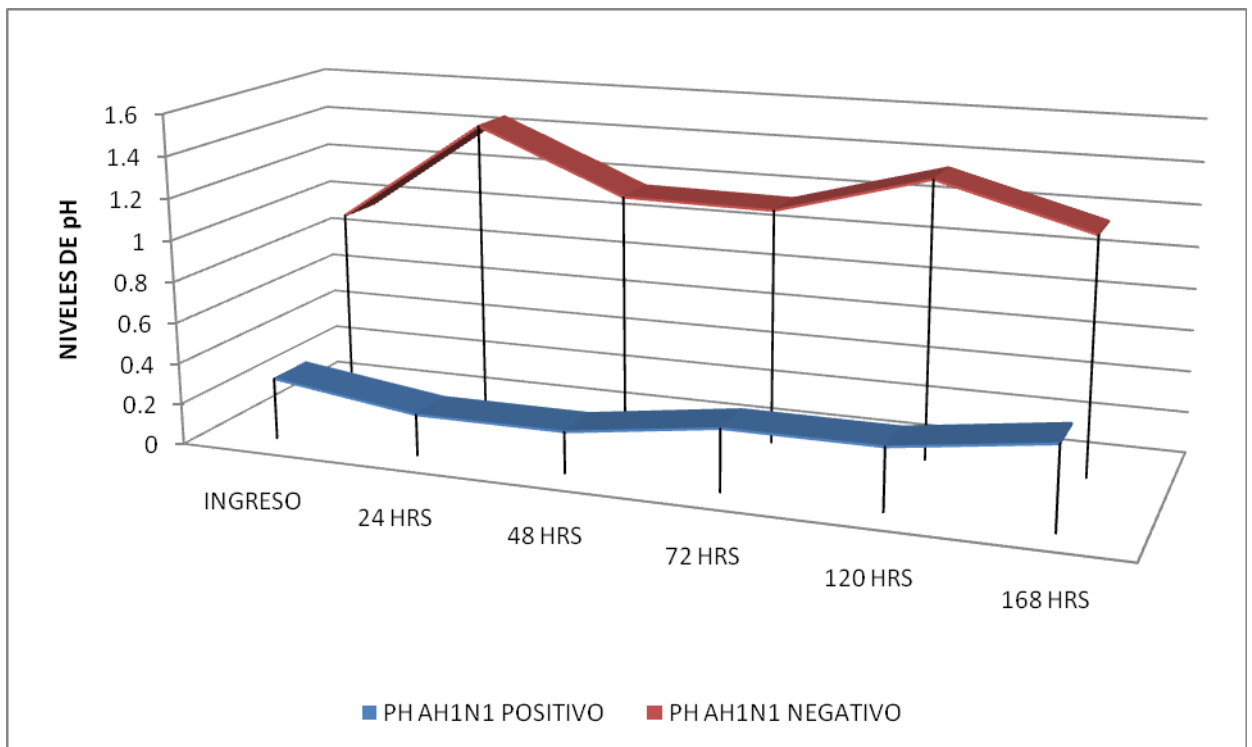
Ph	GRUPO AHN1 POSITIVO	GRUPO AHN1 NEGATIVO	VALOR DE p
INGRESO	.30±.483	.95±2.32	.500
24 HRS	.20±.422	1.45±2.26	.037
48 HRS	.20±.422	1.15±2.33	.168
72 HRS	.30±.483	1.14±2.31	.268
120 HRS	.30±.483	1.34±2.26	.128
168 HRS	.40±.516	1.14±2.30	.400

VALOR DE Ph: 0: 7.35-7.45, 1: MENOR DE 7.34, 2: MAYOR DE 7.46.

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE

*=p>0.05 no significativo

**=p<0.05 significativo



Se encontró diferencia significativa entre ambos grupos en los niveles de hemoglobina al ingreso y hasta las 72 horas con un valor promedio de $p: 0.00925$ siendo a las 120 y 168 horas no significativa la diferencia con un valor de $p: 0.221$ lo que indica que no hay diferencia significativa durante la evolución en ambos grupos con un valor global de $p: 0.115$.

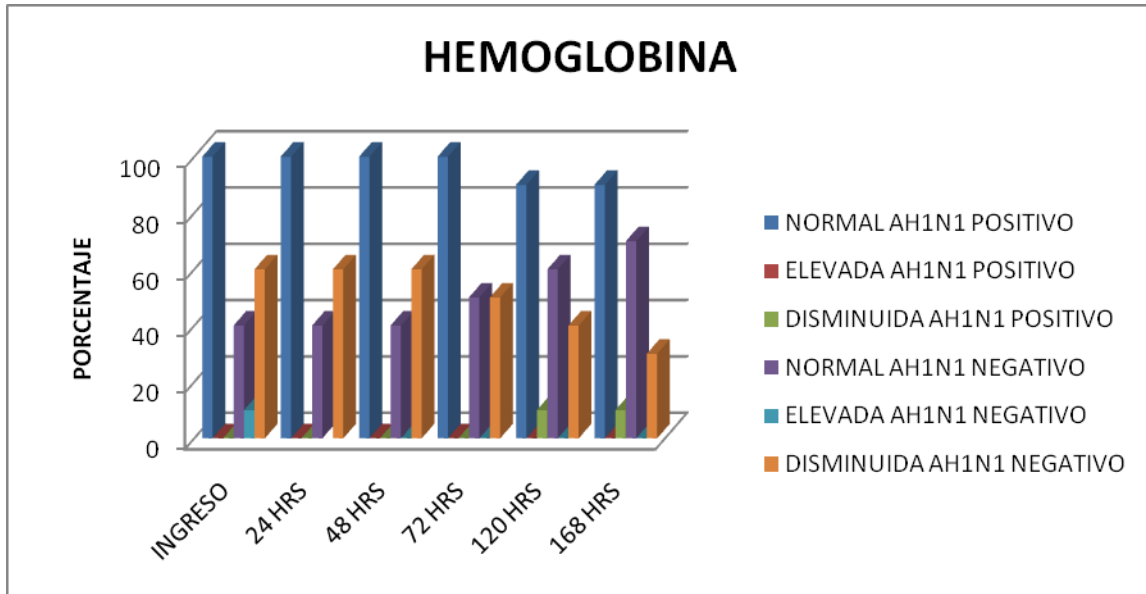
Tabla 8 Comparación evolutiva de los niveles de hemoglobina en 20 pacientes críticamente enfermos en ventilación mecánica quienes fueron asignados de acuerdo a la presencia o no de Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1. Grupo AHN1 positivo y Grupo AH1N1 negativo.

HEMOGLOBINA	GRUPO AHN1 POSITIVO	GRUPO AHN1 NEGATIVO	VALOR DE p
INGRESO	N:100% E:0% D:0%	N:40% E:10% D:60%	.005
24 HRS	N:100% E:0% D:0%	N:40% E:0% D:60%	.011
48 HRS	N:100% E:0% D:0%	N:40% E:0% D:60%	.005
72 HRS	N:100% E:0% D:0%	N:50% E:0% D:50%	.016
120 HRS	N:90% E:0% D:10%	N:60% E:0% D:40%	.152
168 HRS	N:90% E:0% D:10%	N:70% E:0% D:30%	.291

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE

*= $p > 0.05$ no significativo

**= $p < 0.05$ significativo



Se observó diferencia significativa entre ambos grupos a las 48, 72, 120, 168 horas del inicio de ventilación mecánica con un valor de $p: .0151$ por lo que se considera significativa la presencia de cultivos positivos entre ambos grupos siendo así mismo significativa la diferencia en gérmenes Gram negativos con valor de $p: 0.001$ siendo mayor la frecuencia de cultivos positivos y de estos con tinción Gram negativos mayor en el grupo de pacientes con Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1.

Tabla 9 Comparación evolutiva del reporte de cultivos de secreción bronquial positivos en pacientes críticamente enfermos en ventilación mecánica quienes fueron asignados de acuerdo a la presencia o no de Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1. Grupo AHN1 positivo y Grupo AH1N1 negativo.

CULTIVOS	GRUPO AHN1 POSITIVO	GRUPO AHN1 NEGATIVO	VALOR DE p
48 HRS	N:30% P:70%	N:90% P:10%	.010
72 HRS	N:40% P:60%	N:90% P:10%	.050
120 HRS	N:10% P:90%	N:70% P:30%	.015
168 HRS	N:0% P:100%	N:50% P:50%	.016

N: NEGATIVO, P: POSITIVO

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE

*= $p > 0.05$ no significativo

**= $p < 0.05$ significativo

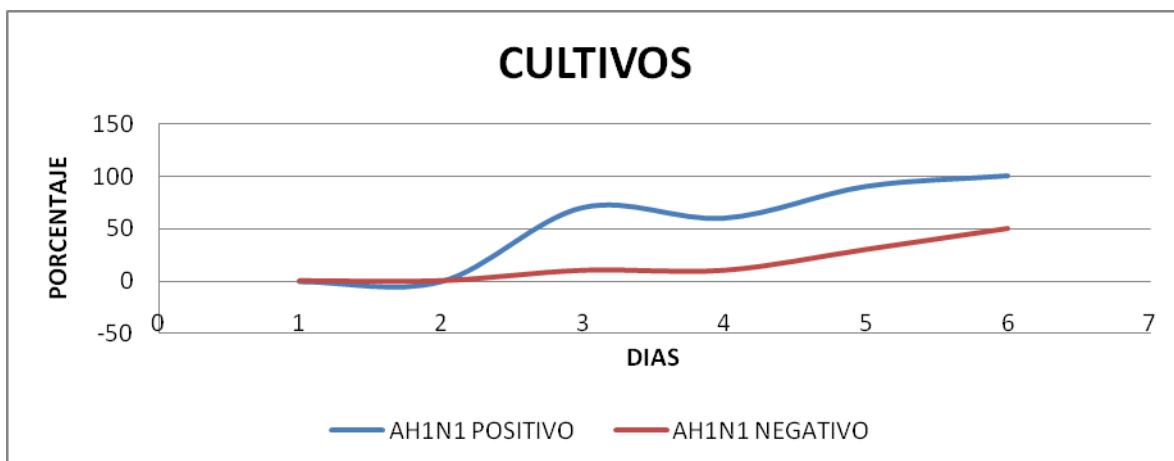


Tabla 9 Comparación del reporte Gram de cultivos de secreción bronquial positivos en pacientes críticamente enfermos en ventilación mecánica quienes fueron asignados de acuerdo a la presencia o no de Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1. Grupo AHN1 positivo y Grupo AH1N1 negativo.

GERMEN	GRUPO AHN1	GRUPO AHN1 NEGATIVO	VALOR DE p
GRAM +	16%	50%	.168
GRAM -	84%	50%	.001

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE

*=p>0.05 no significativo **=p<0.05 significativo

Se encontró diferencia significativa entre ambos grupos durante su evolución en el reporte de antibiogramas y su sensibilidad a más de 2 fármacos a las 48, 72, 120, 168 horas con un valor global de p: .00425 por lo que se considera significativa la repercusión en la sensibilidad a antibióticos entre ambos grupos siendo mayor en el grupo de Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1 positivo.

Tabla 10 Comparación evolutiva de antibiogramas en 20 pacientes críticamente enfermos en ventilación mecánica quienes fueron asignados de acuerdo a la presencia o no de Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1. Grupo AHN1 positivo y Grupo AH1N1 negativo.

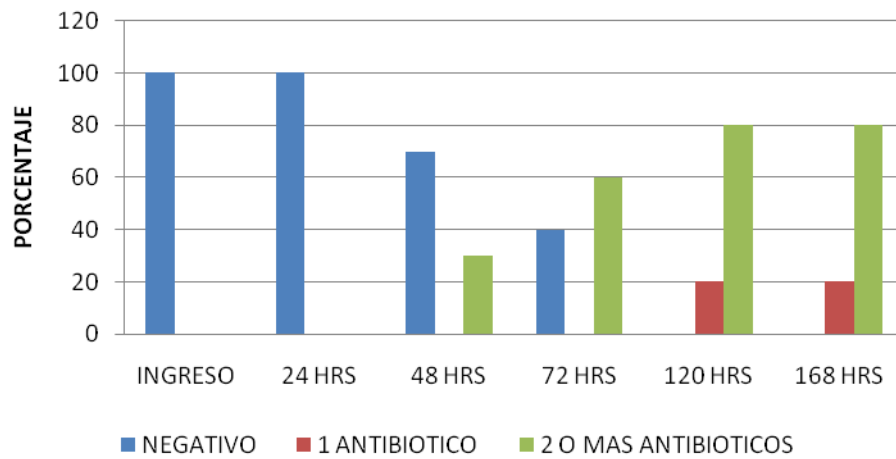
ANTIBIOGRAMA	GRUPO AHN1 POSITIVO	GRUPO AHN1 NEGATIVO	VALOR DE p
48 HRS	N:70% 1:0% 2:30%	N:90% 1:0% 2:10%	.125
72 HRS	N:40% 1:0% 2:60%	N:90% 1:0% 2:10%	.036
120 HRS	N:0% 1:20% 80%	N:90% 1:0% 2:10%	.000
168 HRS	N:0% 1:20% 2:80%	N:50% 1:10% 2:40%	.009

FUENTE:HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE

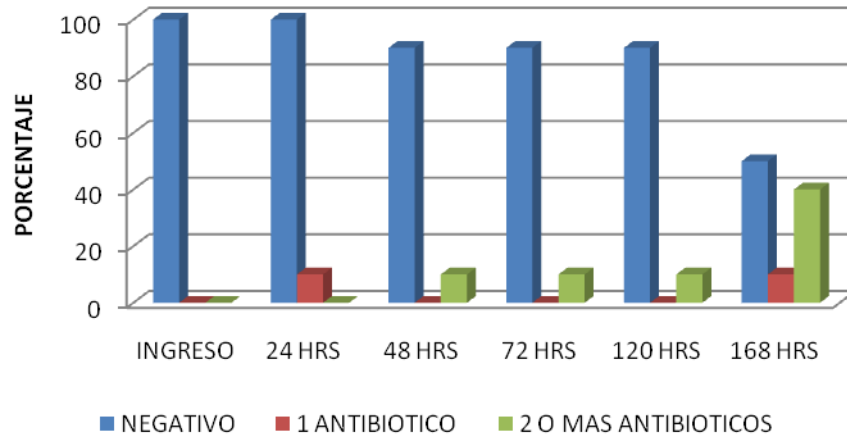
*=p>0.05 no significativo

**=p<0.05 significativo

ANTIBIOGRAMA AH1N1 POSTIVO



ANTIBIOGRAMA AH1N1 NEGATIVO



DISCUSION

En nuestro estudio se observó que los pacientes críticamente enfermos en ventilación mecánica con Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1 con prueba positiva por PCR desarrollaron Neumonía nosocomial bacteriana a las 48 horas en un 70% así como 100% a las 168 horas de iniciada la ventilación mecánica basados en el reporte de cultivos positivos seriados de secreción bronquial los cuales mostraron mayor sensibilidad a antibióticos en dicho grupo, así mismo se presentó mayor deterioro de la función respiratoria reflejada por el intercambio gaseoso como aumento en los requerimientos de presión positiva al final de la espiración en los pacientes con Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1 con prueba positiva por PCR lo que se correlaciona con las Guías de manejo para el paciente con virus de la influenza AH1N1 publicadas por la Secretaría de Salud de México en el año 2009.

La frecuencia del grupo de pacientes sin Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1 críticamente enfermos en ventilación mecánica osciló en 50% por lo que se corresponde a los reportes de otros estudios multicéntricos publicados a nivel internacional donde se coinciden en la mayoría de los mismos una prevalencia de 35 a 75%, sin embargo en el grupo con Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1 críticamente enfermos en ventilación mecánica se presentó en 120 y 168 horas por arriba del 90% lo que se encuentra muy superior a dichos reportes, cabe mencionar que en la actualidad no existen aun estudios multicéntricos en ésta patología debido a su presencia debido a su inicio en Abril de 2009 lo que mantiene aun en realización de los mismos a diferentes autores a nivel internacional.

CONCLUSIONES

Concluimos que los pacientes críticamente enfermos con Neumonía atípica por virus de influenza H1N1 con prueba positiva por PCR que son sometidos a ventilación mecánica tienen mayor riesgo de desarrollar Neumonía bacteriana nosocomial a partir de las 48 horas de iniciada la ventilación mecánica; así como mayor daño pulmonar y requerimientos elevados de presión positiva al final de la espiración.

El empleo de cultivos rutinarios desde el inicio de ventilación mecánica en pacientes críticamente enfermos con Neumonía atípica por virus de influenza H1N1 con prueba positiva por PCR así como el inicio temprano de antibioticoterapia podrían influir favorablemente en la evolución de la enfermedad disminuyendo la frecuencia de infecciones nosocomiales bacterianas respiratorias en dichos pacientes, sin embargo se requieren mayores investigaciones en un futuro mayores sobre este tema.

ANEXOS

CÉDULA DE RECOLECCION DE DATOS

TITULO DEL ESTUDIO A REALIZAR:

“NEUMONÍA ATÍPICA POR INFLUENZA A H1N1 COMO FACTOR DE RIESGO PARA DESARROLLO DE NEUMONÍA BACTERIANA NOSOCOMIAL EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS DEL ISSSTE”

DATOS PERSONALES

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

EDAD: _____ SEXO: _____ PESO: _____ TALLA: _____ IMC: _____

LUGAR DE NACIMIENTO: _____

LUGAR DE RESIDENCIA: _____

ESTADO CIVIL: _____ ESCOLARIDAD: _____

OCUPACIÓN: _____ RELIGIÓN: _____

ANTECEDENTES FAMILIARES (ESPECIFICAR LINEA FAMILIAR Y PADECIMIENTO):

NEUMOPATIAS (ESPECIFICAR): _____

CARDIOPATIAS: _____

TRASTORNOS AUTOINMUNES: _____

ONCOLOGICOS: _____

CRONICO DEGENERATIVOS: _____

TUBERCULOSIS: _____ EPOC: _____

INFECCIÓN POR INFLUENZA AH1N1: _____

ANTECEDENTES PERSONALES (ESPECIFICAR PADECIMIENTO Y TRATAMIENTO ACTUAL):

ENFERMEDADES CRONICO

DEGENERATIVAS: _____

CARDIOPATIAS: _____

NEUMOPATIAS: _____

TRATORNOS

AUTOINMUNES: _____

ONCOLÒGICOS: _____

ENFERMEDADES INFECCIOSAS DE LA

INFANCIA: _____

TABAQUISMO: _____

ALCOHOLISMO: _____

TOXICOMANIAS: _____

EN CASO DE MEDICACIÓN ACTUAL

ESPECIFIQUE: _____

EN SEXO FEMENINO:

EMBARAZOS PREVIOS Y/O

ACTUALES: _____

EMPLEO DE

ANTICONCEPTIVOS: _____

TRATAMIENTO GINECOBSTETRICO ACTUAL EN CASO DE HABERLO:-

PADECIMIENTO ACTUAL:

FECHA DE INICIO DE PADECIMIENTO

ACTUAL: _____

DIAGNOSTICO

ACTUAL: _____

FECHA Y DÍAS DE

HOSPITALIZACIÓN: _____

HORAS DE VENTILACIÓN

MECÁNICA: _____

CAUSA DE INICIO DE VENTILACIÓN

MECÁNICA: _____

EMPLEO DE ESTEROIDES: _____ EMPLEO DE

ANTIVIRALES: _____

EMPLEO DE

ANTIBIÓTICOS: _____

EMPLEO DE INMUNO

MODULADORES: _____

MANEJO QUIRURGICO ACTUAL

(ESPECIFIQUE): _____

OTROS: _____

PARAMETROS VENTILATORIOS:

	INGRESO	24 HRS	48 HRS	72 HRS	120 HRS	168 HRS
I.KIRBY (PAO2/FIO2)						
PEEP (cmH2O)						
MODO VENTILATORIO						
SEDACIÓN						
RNM*						
pH						
pO2						
pCO2						
HCO3						
Lactato						

*Relajante neuromuscular.

TOMA DE CULTIVOS:

	INGRESO	24 HRS	48 HRS	72 HRS	120 HRS	168 HRS
TOMA DE SECRESION BRONQUIAL						
TUBO SECO						

TUBO CON MEDIO DE CULTIVO						
---------------------------	--	--	--	--	--	--

MONITOREO SISTÈMICO:

	INGRESO	24 HRS	48 HRS	72 HRS	120 HRS	168 HRS
CREATININA						
TRANSAMINASAS						
HEMOGLOBINA						
PLAQUETAS						
TIEMPOS DE COAGULACIÒN						
PROTEINA C REACTIVA						
LEUCOCITOS						

REPORTE DE CULTIVOS:

	INGRESO	24 HRS	48 HRS	72 HRS	120 HRS	168 HRS	240 HRS
PREELIMINAR (GRAM)							
GERMEN							
SENSIBILIDAD							

TERAPEUTICA:

	INGRESO	24 HRS	48 HRS	72 HRS	120 HRS	168 HRS	240 HRS
ANTIBIOTICO							
ANTIVIRAL							

ESTEROIDES							
EMPLEO DE AMINAS							

LUGAR DE ELABORACIÓN: _____

NOMBRE DEL REPRESENTANTE LEGAL Y/O FAMILIAR DEL PACIENTE: _____

FECHA DE INICIO DE ELABORACIÓN: _____

FECHA DE TERMINO DE ELABORACIÓN: _____

NOMBRE DE QUIEN ELABORO: _____

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio de la presente, yo _____

Doy mi autorización para que el personal médico del Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos” del ISSSTE, tome una muestra de secreción bronquial mediante aspiración endotraqueal y sea realizado cultivo de la misma, de mi paciente el C. _____

_____, que se utilizara para la realización del protocolo “Neumonía atípica por virus de influenza AH1N1 como factor de riesgo para desarrollo de Neumonía bacteriana nosocomial”, se me explica los fines de dicho y la discreción de los resultados para mantener en completa privacidad los datos personales de mi paciente, no habiendo duda firmo autorización.

NOMBRE DEL REPRESENTANTE LEGAL _____

TESTIGO _____

AUTORIZACIONES:

5.1. DE LOS JEFES DE SERVICIO Ó DEPARTAMENTO QUE EN ALGUNA FORMA PARTICIPEN EN EL DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN.

Nombre

Firma

DR. ROBERTO BRUGADA MOLINA

5.2. DEL JEFE DE INVESTIGACIÓN DE LA UNIDAD.

Nombre

Firma

BIBLIOGRAFIA

- (1) Espinoza L., Terapéutica en enfermedades infecciosas 5ª Edición Cap.54, pp875-879, Ed M&M.
- (2) Rubio Payan y cols, Neumonía Grave por Virus de la Influenza A H1N1 Sociedad Médica del Hospital General de Culiacán Dr. Bernardo J Castélum AS Sin. Vol.3 No 2 p26-28.2009
- (3) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American European consensus conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:818-824
- (4) Diagnóstico de la Influenza A H1N1 de origen porcino, Mayo 26th, 2009, BIMODI, Biología Molecular Diagnóstica.
- (5) Secretaría de Salud www.salud.gob.mx/ Guía de manejo clínico de Influenza A (H1N1), Temporada Otoño Invierno 2009.
- (6) Daugherty, Elizabeth L.; Branson, Richard D.; Deveraux, Asha; Rubinson, Lewis. Infection control in mass respiratory failure: Preparing to respond to H1N1 Critical Care Medicine., POST COPYEDIT, 6 November 2009
- (7) Smith, James R.; Ariano, The use of antiviral agents for the management of severe influenza Critical Care Medicine., POST COPYEDIT, 23 November 2009
- (8) David Brown. «New Strain of Swine Flu Investigated: Two Children in San Diego Area Had No Contact with Pigs», Washington Post, 22 de abril de 2009. Consultado el 24-4-2009
- (9) Influenza-Like Illness in the United States and Mexico. World Health Organization (24-4-2009). Consultado el 25-4-2009.
- (10) «Mexico Takes Powers to Isolate Cases of Swine Flu», The New York Times, 25-4-2009.
- (11) «Suspected Mexico flu toll hits 81», BBC, 26-4-2009.
- (12) WHO considers raising alert level», Globe and Mail, 29-4-2009
- (13) McNeil Jr., Donald G.. «Flu Outbreak Raises a Set of Questions», New York Times, 26-4-2009
- (14) OPS-Actualización Regional. Pandemia (H1N1) 2009, Reporte del Centro europeo de control de enfermedades (ECDC). Noviembre 06 2009.
- (15) InDRE, CONAMED
- (16) Secretaría de Salud http://portal.salud.gob.mx/sites/salud/descargas/pdf/influenza/situacion_actual_epidemia_041109.pdf
- (17) Van Reeth K, Nicoll A, A human case of swine influenza virus infection in Europe – implications for human health and research. Euro Surveill 2009; 14(7):pii=19124.
- (18) Secretaría de Hacienda y Crédito Público. Presupuesto de Egresos de la Federación 2009.

(19) Meunier, Isabelle; Influenza pathogenesis: Lessons earned from animal studies with H5N1, H1N1 Spanish, and pandemic H1N1 2009 influenza
Critical Care Medicine., POST COPYEDIT, 23 November 2009

(20) Taubenberger, Jeffery K.; Harvey, Hillery A.; Memoli, Matthew J. The 1918 influenza pandemic: Lessons for 2009 and the future
Critical Care Medicine., POST COPYEDIT, 31 December 2009

(21) Ramsey, Clare D.; Funk, Duane; Miller, Russell R. III; Kumar, Anand Ventilator management for hypoxemic respiratory failure attributable to H1N1 novel swine origin influenza virus
Critical Care Medicine., POST COPYEDIT, 29 December 2009

(22) Boggild, Andrea K.; McGeer, Allison J. Laboratory diagnosis of 2009 H1N1 influenza A virus
Critical Care Medicine., POST COPYEDIT, 29 December 2009

(23) Cook, Deborah; Burns, Karen; Finfer, Simon; Kisson, Niranjana; Bhagwanjee, Satish; Annane, Djillali; Sprung, Charles; Fowler, Rob; Latronico, Nicola; Marshall, John Clinical research ethics for critically ill patients: A pandemic proposal
Critical Care Medicine., POST COPYEDIT, 19 December 2009

(24) Richards, Michael J.; Edwards, Jonathan R.; Culver, David H.; Gaynes, Robert P. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States Critical Care Medicine. 27(5):887-892, May 1999.

(25) Rello, Jordi; Rue, Montse; Jubert, Paola; Muses, Graciela; Sonora, Rosario; Valles, Jordi; Niederman, Michael S. Survival in patients with nosocomial pneumonia: Impact of the severity of illness and the etiologic agent . Critical Care Medicine. 25(11):1862-1867, November 1997.

(26) Koulenti, Despoina; Lisboa, Thiago; Brun-Buisson, Christian; Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. Critical Care Medicine. 37(8):2360-2369, August 2009.

(27) Depuydt, Pieter O.; Blot, Stijn I.; Antimicrobial resistance in nosocomial bloodstream infection associated with pneumonia and the value of systematic surveillance cultures in an adult intensive care unit. Critical Care Medicine. 34(3):653-659, March 2006.

(28) González Chávez, Conde Mercado; Cuidados Intensivos en el Paciente Séptico, Ed. Prado, 2002, año 2 vol.2 p185-220.