



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

SOCIEDAD DE BENEFICENCIA ESPAÑOLA, I.A.P.

HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

INFLUENZA A H1N1 UNA NUEVA CEPA; EXPERIENCIA
DESDE EL BROTE INICIAL EN EL HOSPITAL ESPAÑOL

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. CRISTINA GARCÍA MATUTE

DIRECTORES DE TESIS:

DR. RAYMUNDO RODRÍGUEZ SANDOVAL
JEFE DE LA UNIDAD DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

DR. JOSÉ DONIS HERNÁNDEZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO



HOSPITAL ESPAÑOL

MÉXICO, D. F.

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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE STUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

INFLUENZA A H1N1 UNA NUEVA CEPA; EXPERIENCIA DESDE EL
BROTE INICIAL EN EL HOSPITAL ESPAÑOL.

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD:

MEDICO INTERNISTA

PRESENTA:

DRA. CRISTINA GARCIA MATUTE

DIRECTORES DE TESIS:

DR. RAYMUNDO RODRIGUEZ SANDOVAL
JEFE DE LA UNIDAD DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS
HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO

DR. JOSE DONIS HERNANDEZ
ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA
HOSPITAL ESPAÑOL

MÉXICO, D.F.

2010

Influenza AH1N1 una nueva cepa; experiencia desde el brote inicial en el Hospital Español.

Tesis que presenta Cristina García Matute
Residente del Hospital Español de México

Para obtener el título de:
Médico Internista

Dirigida por:
Dr. Raymundo Rodríguez Sandoval
Dr. José Donis Hernández

México, D.F. Agosto 2010

Directores de tesis:

Dr. Raymundo Rodríguez Sandoval
Dr. José Donis Hernández

**Jefe del Departamento de enseñanza e investigación
Hospital Español de México:**

Dr. Alfredo Sierra Unzueta

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DR. JOSE NARRO ROBLES
RECTOR
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Dr. ENRIQUE GRAUE WIECHERS
DIRECTOR MÉDICO
FACULTAD DE MEDICINA.

Dr. PELAYO VILAR PUIG
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

DR. ALFREDO FELIPE SIERRA UNZUETA
JEFE DE ENSEÑANZA HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO

**JEFE DEL SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA
HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO**

**DR. FRANCISCO MIGUEL MARCOS RUIZ MAZA
PROFESOR TITULAR DE CURSO DE MEDICINA INTERNA
JEFE DEL SERVICIO DE NEFROLOGIA
HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO**

**DR. RAYMUNDO RODRIGUEZ SANDOVAL
JEFE DEL SERVICIO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA.
HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO
ASESOR DE TESIS**

**DR. JOSE DONIS HERNANDEZ
ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA
ASESOR DE TESIS**

**DRA. CRISTINA GARCIA MATUTE
RESIDENTE MEDICINA INTERNA
AUTORA DE TESIS**

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, en primer lugar, Mariano y Rocío; ya que gracias ustedes he llegado hasta aquí; por todo su apoyo desde el inicio, por forjarme como la mujer que ahora soy. Los quiero mucho.

A mi esposo, Mamel; empezaste conmigo esta residencia, me apoyaste, me motivaste, me consolaste y me comprendiste mucho más que cualquier persona. Gracias por hoy ser mi familia, mi amigo y la persona más importante de mi vida.

Mariano por todo lo que hemos vivido juntos, que en cada paso y decisión me has motivado a seguir adelante gracias a la fe que tienes en mí.

A mis amigas que desde hace años forman parte de mi vida; Loa, Berry y Lorena; las quiero mucho y gracias por aguantar todos estos años y confiar en mi.

A mis maestros que desde el primer día por su ejemplo, disciplina y consejo; Dr. Ruiz Maza, Dr. Alfredo Sierra, Dr. Fernández Valiñas.

Dr. Raymundo Rodríguez, Dr. José Donis, Dra. Claudia López y Dra. Pilar Escamilla; por su apoyo y dedicación para que se lograra este trabajo, gracias por su amistad.

Del mismo modo; Dr. Alejandro Cañizares y Dra. María Concepción Troitiño, por sus consejos, ejemplo, enseñanzas y prioridades.

Dr. Enrique Shiraishi; por creer en mí, resolver mis dudas a cada paso y por tu amistad. Muchas gracias.

Todos los que estuvieron durante esta residencia, amigos y colegas que fueron cada día el sostén que necesitas al finalizar el día; Angie, Mónica, Rodrigo, Paulo, Javier, Pepe y Tom. Por siempre mi amigo Mayo.

Y en especial por ser mi maestro y amigo, Dr. Bernardo Moguel; ya que mucho de lo que soy ahora es por ti.

INDICE

Introducción_____	1
1.1 Virus de la influenza_____	2
1.2 Epidemiología_____	4
1.3 Cuadro Clínico_____	4
1.4 Fisiopatología_____	6
1.5 Tropismo y Patogénesis_____	9
Tormenta de citocinas_____	9
1.6 Pacientes inmunocomprometidos_____	10
1.7 Virus de la influenza en el embarazo_____	10
1.8 Diagnóstico_____	11
1.9 Tratamiento_____	17
1. Inhibidores de canales iónicos M2._____	17
2. Inhibidores de Neuroaminidasa_____	18
3. Esteroides_____	21
4. Vacunas_____	21
2.0 Tratamiento durante el embarazo_____	22
Historia de las pandemias a nivel mundial_____	23
Justificación_____	27
Objetivo_____	28
Material y Métodos_____	29
Resultados_____	31
Discusión_____	36
Conclusiones_____	37
Referencias_____	39

INTRODUCCIÓN

Desde Abril del 2009, una nueva cepa de Influenza A (H1N1) (S-OIA) se identificó en México, Estados Unidos y Canadá principalmente. El 11 de Junio la Organización Mundial de la Salud (OMS) elevó el nivel de alerta a Fase 6 debido a la Pandemia mundial en respuesta a la diseminación global de la nueva cepa. (1, 2)

Este evento de tal magnitud a nivel Internacional, tiene implicaciones futuras, ya que en base a las investigaciones realizadas en esta época, experiencias de personal médico y los diferentes cuadros clínicos que se reportaron se tendrán las guías preventivas, diagnósticas y terapéuticas para las Pandemias futuras.

Desde principios de 1330 y, probablemente antes; se tenían descripciones vagas sobre una enfermedad con las características clínicas del virus que actualmente conocemos. A lo largo de los siglos se han visto importantes epidemias causadas por las mutaciones o "Antigenic shift" que ha presentado el virus.

Gracias a estas pandemias se ha podido estudiar el comportamiento de cada cepa; aunque el impacto que ha sucedido en 1918, 1996 y ahora en 2009; no se esperaba el porcentaje de mortalidad que se presentó. Y, lo que caracterizó a estas epidemias, fue el particular ataque hacia grupos de edades atípicas, pacientes jóvenes y sin antecedentes.

A través de este estudio, estableceré las características clínicas del virus de la influenza A H1N1 California; junto con las indicaciones para tratamiento y que grupos se encuentran en mayor riesgo; a diferencia de las pasadas, la Española y H5N1 en donde no se mencionaban a éstos; como las embarazadas u obesos.

CONCEPTOS

1.1 Virus de la Influenza

El virus de la Gripe pertenece al género Influenza virus de la familia Orthomyxoviridae (RNA) del cual existen tres grupos antigénicos, A, B y C. Difieren cada uno por su nucleocápside. Los virus A y B tienen 8 segmentos de RNA y el C tiene 7 segmentos. Éstos están envueltos por una capa de contenido lipoproteico de la cual emergen unas “espículas” proteicas. Influenza B y C no tienen subtipos; son característicos de la influenza A; la cual está clasificada según las glicoproteínas de su superficie, son las siguientes:

- Hemmaglutinina (HA).
- Neuroaminidasa (NA).

En total tiene 16 diferentes HA y 9 NA subtipos. Sin embargo solo 3 HA y 2 NA se han visto implicados en epidemias humanas. Los HA son 1, 2 y 3; y NA 1 y 2.

La superficie de HA tiene una forma baciliforme con una punta que contiene la carboxiterminal hidrofóbica, la punta es el sitio de unión con los residuos del ácido siálico de las células de huésped. Esta superficie es la responsable de la adherencia viral al huésped. Y la Glicoproteína HA es la que se encarga de la adherencia y penetración viral al huésped.

La NA rompe los residuos terminales del ácido siálico y es la encargada liberar las partículas virales de las células del huésped y, así diseminarlas por todo el tracto respiratorio.

Así mismo, el virus de la Influenza tiene 2 proteínas, M2 las cuales son importantes para la codificación del virus, y son las que se encuentran presentes en las células infectadas del huésped. Y las proteínas M1 son las encargadas para la reproducción viral. (2)

Las variantes antigénicas que se pueden presentar son:

Antigenic Shift: mayores. Estas son saltos que llevan aparejados H y N; y no se asemejan a las precedentes. Son cambios secuenciales en las cadenas de aminoácidos.

Estas variaciones mayores se presentan aproximadamente cada 10 a 20 años; como lo hemos visto en las pasadas pandemias. Lo característico de estos virus es que exponen a poblaciones que no han estado expuestas anteriormente; por ejemplo los niños. (2, 3) La época de influenza estacional con mayor porcentaje es en invierno; aunque, actualmente se presenta en cualquier época del año; debido a su gran transmisibilidad y contagio.

Aunque en menor grado; hablando de la cepa estacional. (4)

Antigenic Drift": menores. Son los cambios que se presentan en los periodos interpandémicos, los cuales no tienen importancia por su presentación clínica ya que las personas si crean anticuerpos ante éstas. Cambios menores en la superficie glicoprotéica. (2, 5)

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La transmisión de éstos virus es principalmente aérea, de persona a persona, por inhalación de secreciones de las vías respiratorias. Afectan sobre todo a niños y las complicaciones más graves son en los ancianos (1). Sin embargo, en la epidemias o pandemias anteriores, en donde hay "Shifts" antigénicos; los jóvenes adultos y sanos fueron los que presentaron mayores complicaciones y, en algunos casos una evolución desfavorable. Esto se debe a la gran respuesta inflamatoria que los jóvenes presentan; presentando lo que se ha establecido en la literatura como "Tormenta de citocinas". (6)

1.3 CUADRO CLÍNICO

Tras un periodo de incubación de 24 hrs a 3 días inician los síntomas característicos de Cefalea retrorbitaria o frontal, mialgias, fiebre. Otros lagrimeo, fotofobia, sensación de obstrucción nasal o rinorrea moderada, disfagia, tos seca en accesos.

En un estudio realizado en Ontario, Canadá por Ashleigh R. Tuite MHS y colaboradores, tomaron una muestra de Abril a Junio del 2009, reportaron 3152 casos confirmados para Influenza A H1N1 California, en estos se comprobó que la media de tiempo desde la exposición al inicio de los síntomas fue de 4 días. Y la media de duración entre estos fue de 7 días. Esto disminuía según las edades de los casos; menores de 18 años presentaban menos días del cuadro en comparación con mayores, en los cuales era de 8 o mas días. (7)

Entre los síntomas más característicos de la enfermedad tenemos reportado (14, 23):

- a) Tos seca o con expectoración; que en éste supondríamos una agregación bacteriana. Y puedo o no presentar hemoptisis.
- b) Intensas mialgias y artralgias principalmente en cuello y espalda. Lo cual lleva a los pacientes a una gran postración.
- c) Cefalea
- d) Inyección conjuntival; la cual es más frecuente en la cepa H5N1.
- e) Fiebre mayor de 39°.

Dentro de los laboratorios relevantes se encuentra:

- a) Linfopenia relativa, la cual es una presentación constante de la influenza pandémica H1N1; sin embargo en niños es más frecuente la linfocitosis. Y es extremadamente raro observar linfocitos atípicos en el frotis.
- b) Leucopenia, la cual fue característica en los casos de H5N1

- c) Trombocitopenia
- d) Elevación de transaminasas transitoria, sobretodo en H1N1 y H5N1.
- e) Elevación de CPK y Myoglobina; y, en algunos casos, presentan rabdomiólisis y posteriormente falla renal.
- f) Elevación de Deshidrogenasa láctica.

Radiográficamente:

No existe diferencia entre las presentaciones aviar, porcina o humana. En las primeras horas de evolución, radiográficamente puede estar normal o mostrar mínimos infiltrados. A las 48hrs de control en algunos casos, se observan infiltrados intersticiales en forma de parches bilaterales. (23)

Si llegamos a encontrar infiltrados focales o lobares al inicio de los síntomas indica la co-infección con gérmenes bacterianos, predominantemente Estafilococo aureus o Estreptococo pneumoniae. Aunque esta presentación en los casos de H5N1 y en los actuales por H1N1 fue muy raro. (2)

1.4 FISIOPATOLOGÍA

Desde 1990 se conoce el Virus de la Influenza (H1N1) triple reordenante, esto quiere decir que posee características genéticas de los virus de la influenza tipo Aviar, Humana y Porcina. La cepa actual contiene características del tipo Porcino, Humano, Aviar y la Porcina euroasiática. (2). A partir del 2005 se observaron casos esporádicos de este tipo de virus en personas que se encontraban en contacto con cerdos en Estados Unidos.

Todos estos se recuperaban en pocos días sin presentar ninguna complicación.

El actual brote se inicio en la región de La Gloria, Veracruz, a finales de febrero del 2009; esta nueva cepa se cree que es una reclasificación del reciente virus observado en Norteamérica, H3N2 y H1N2 virus porcinos al igual que en Asia y Europa, la cepa aviar.

La infección por el virus de la Influenza se ha reconocido desde 1931 como una enfermedad de las vías respiratorias en cerdos. Y a partir de 1970 se observaban casos esporádicos de Influenza porcina. Durante años se ha hablado de la hipótesis de que los cerdos podrían ser un reservorio para el virus y que serían los culpables de algún tipo de mutación. (8)

En el estudio de Isabelle Maunier, 2009 (9); en donde inoculan a diferentes animales, predominando los roedores; con las cepas de Influenza española, H1N1 California y H5N1, así, observando con estudios histopatológicos los efectos de cada cepa a nivel sistémico para comprender mas a este virus.

En los casos más severos se incluyeron; Síndrome de falla respiratoria aguda, leucopenia, linfopenia, hematofagocitosis, falla orgánica múltiple. En muy baja frecuencia se observaron casos con síntomas gastrointestinales, alteraciones hematológicas, viremia y se reportó el hallazgo de RNA viral en tejidos o fluidos extra pulmonares, lo que nos sugiere una diseminación sistémica. (9)

Tanto el daño pulmonar agudo (ALI) como el síndrome de insuficiencia respiratoria agudo (ARDS) están asociados con cambios patológicos pulmonares; manifestados al inicio con una fase exudativa, seguida de una proliferativa y fibrótica.

La fase aguda inflamatoria produce aumento en la permeabilidad capilar, edema pulmonar e hipoxemia como resultante; la cual agrava y mantiene la lesión pulmonar. Por esto; dentro de las estrategias terapéuticas, son el control y mantenimiento de una buena oxigenación para así no perpetuar el daño y poder resolver el problema inicial. (10)

En la mayoría de las personas el cuadro de Influenza A H1N1 es auto limitado, con una presentación benigna, muy parecido al cuadro de la Influenza estacional o Brisbane. Sin embargo se han observado en pacientes confirmados con Influenza estacional complicaciones severas tales como Neumonía, falla respiratoria, con una letalidad del 0.5%, reportado de la misma manera en pacientes entre 18-65 años sin ningún antecedente de importancia, embarazadas y pacientes con alguna morbilidad.

Además esta nueva cepa ha presentado una transmisibilidad a una velocidad sin precedentes, y, al mismo tiempo se ha visto que en el Hemisferio norte ha desaparecido casi a la misma velocidad la influenza estacional; sugiriendo la gran eficacia de transmisión de este nuevo virus (9)

1.5 TROPISMO Y PATOGÉNESIS

En el estudio ya mencionado, realizado por Isabelle Maunier, 2009 (9) tomaron biopsias de tejidos del tracto respiratorio y extra pulmonares; se encontraron bajos niveles de copias de RNA viral en tracto gastrointestinal. Lo que no llegaron a concluir es, si esas copias habían replicado en intestino eran las mismas que se encontraban en vías aéreas superiores, nasofaringe. Comprobaron que la evolución y la mortalidad eran directamente proporcionales a la carga viral y a la cepa. En los estudios histopatológicos se estableció casos de Bronquitis severa o Alveolitis, con gran cantidad de carga viral en los días 3 y 6 post inicio de síntomas. Y muy pocas a nivel de células epiteliales bronquiales y nada en las alveolares.

En ratones observaron la misma “Tormenta de citocinas” observada en humanos (4, 10, 18). En, donde al tener el virus actual H1N1 se inducían grandes niveles de factores pro inflamatorios como citocinas en comparación con los infectados por otra cepa. En etapas posteriores se ve una gran acción del IFN γ , IL4, IL—10, IL-5; sugiriendo la respuesta inapropiada del huésped. (9)

Tormenta de citocinas, es la consecuencia de la expansión de células T; se liberan mediadores inflamatorios, incluyendo al Interferon γ , IL-1, IL-6, TNF α , TNF β . Esto resulta en un cuadro parecido al reportado en el Choque endotóxico, sin embargo el mecanismo llega a diferir. (9, 11)

Las personas mayores de 60 años tienen Anticuerpos que reaccionan para la cepa de Influenza A H1N1, aproximadamente en un 50% de ellos; en comparación con un 5% de los pacientes entre 18-50 años, los cuales no cuentan con los antecedentes de haber sido expuestos en epidemias pasadas. (11)

1.6 PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS

Como antecedente, los anticuerpos de superficie neutralizantes IgA son básicos para las infecciones de las vías aéreas superiores, mientras que los IgG lo son para las vías inferiores. La cantidad de anticuerpos que se tengan contra Hemmaglutinina y Neuroaminidasa se correlaciona con la resistencia que el huésped tendrá al virus y la limitación para su replicación en el tracto respiratorio. (12) Con el virus de Influenza A H1N1, la respuesta inmune más importante es mediada por los Linfocitos T CD8 citotóxicos; la reducción en la cuenta de éstos, producirá una mayor duración de los síntomas y más complicaciones. (12)

1.7 VIRUS DE LA INFLUENZA EN EL EMBARAZO

En los últimos meses se ha reportado una mayor susceptibilidad en pacientes embarazadas; se ha documentado una disminución de los Linfocitos T cooperadores, ya sea por reducción en el número total o en la disminución entre la relación CD4 – CD8. Estos efectos se han visto balanceados por un

aumento en la respuesta humoral en el embarazo. Con lo mencionado, las embarazadas llegan a presentar un cuadro más florido en algunas infecciones incluyendo al virus de la Influenza.

Además el virus de la Influenza, ya sea estacional o porcina; atraviesan la barrera placentaria, sin embargo la viremia es extremadamente rara.

Un efecto directo teratogénico del virus no ha sido demostrado, aunque si se menciona en la literatura defectos en el tubo neural, labio o paladar hendido. Los efectos indirectos del virus de la Influenza sobre el feto son principalmente por la fiebre e hipoxemia en la madre, con esto aumentando la morbi - mortalidad fetal. En Canadá se reportaron 2 muertes maternas, con tres pérdidas fetales, uno de ellos por encefalopatía hipóxica severa. (12)

1.8 DIAGNÓSTICO

Actualmente existen 2 pruebas aprobadas para el diagnóstico de virus de influenza: Prueba rápida para virus de Influenza y la prueba en base a Reacción en cadena de la polimerasa para identificar el subtipo de la cepa identificada.

Los kits de métodos comerciales para detección de antígenos para el virus de Influenza, basados en inmunocromatografía son actualmente (Capilia FluA + B (Alfresca Pharma) Quick Vue Rapid-SP influ (DS Pharma Biomedical) and Inmuno Ace Flu (Tounds) los más solicitados. (1)

Al tener una Prueba rápida positiva se toma en cuenta para toma de decisiones terapéuticas; si reportan muestra negativa no se descarta la infección por Influenza A H1N1. (14) Por esto, esta medida para inicio de tratamiento se descartó al reportar en varios artículos la baja sensibilidad y especificidad de esta prueba.

Por lo anterior si tenemos una prueba rápida negativa; pero tiene cuadro similar a influenza (ILI's) ó tiene riesgo de complicaciones por condiciones médicas previas; se debe de iniciar tratamiento empírico (14). Si se necesita una prueba confirmatoria; está disponible el método de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-RT), la cual tiene 99.3% sensibilidad y 92.3% especificidad.

La Prueba rápida ya comentada no distingue entre las diferentes cepas del virus de la influenza; por esto las autoridades como la CDC, OMS y otras agencias de salud actuaron rápidamente para proveer a los diferentes países afectados, los detalles del método por PCR-RT, el cual es específico para identificar que cepa está atacando. Va a discriminar entre H3 y H1 según las secuencias de la Hemmaglutinina. (15)

En varios artículos (2, 8, 14) se establece sensibilidad de la Prueba rápida de Influenza, desde 11.1% hasta 63%; teniendo un promedio de 39% de sensibilidad entre éstos (8, 14) esto depende del material de los reactivos que se utilicen; del medio de transporte y, lo más importante, el número de copias de RNA viral que se encuentre en el momento de la prueba.

Reportando entre las pruebas negativas; 346, 000 copias y entre los positivos; hasta 74 millones de copias; esto varía según la literatura y el laboratorio. (8)

Reportan que el tiempo preciso para recolectar la muestra del exudado nasofaríngeo, tanto para la prueba rápida como para la PCR es corta; los títulos de carga viral más altos son durante los primeros 3 días de haber iniciado el cuadro clínico. Teniendo en cuenta que los niños presentan carga viral alta por más días en comparación con los adultos.

Sin embargo al inicio de la recolección de muestras para PCR-RT se observó la mayor carga viral en el día 1 y 2 de la enfermedad, y la declinación a partir de éstos. (15) Sin embargo en los pacientes que no han recibido ningún tratamiento antiviral; se han encontrado títulos virales altos persistentes hasta el noveno o décimo día. (15). Al darse cuenta, de la baja sensibilidad que tenía la Prueba Rápida para Influenza, se inició la toma de PCR-RT. Este estudio de diagnóstico se realiza, en la mayoría de los casos, a nivel del Departamento de salud estatal. (11)

En el estudio de Sabetta et.al publicado en el 2009, demostró la diferente sensibilidad de la prueba rápida para influenza comparándola con casos con PCR positiva; basándose en cuadro clínico. Aquellos pacientes que presentaran cuadro similar a influenza (ILI's) según la definición de la CDC; eran 50% más propensos a tener una Prueba rápida positiva esto en comparación con pacientes sin un cuadro clínico típico o no ILI's.

En otro estudio, Vasoo et.al (15, 16) reportó que las pruebas rápidas, ya sea en pacientes ambulatorios u hospitalizados, eran predictivas, sugiriendo que entre más severo el cuadro clínico mas cuenta viral presentaba.

Y éstos son más propensos a dar un resultado positivo en las pruebas de baja sensibilidad como lo es la prueba rápida. Esto se comprobó al realizar prueba tanto rápida como de PCR-RT y reportar la concordancia entre ambas. (17)

En la Tabla 1 se muestran los diferentes estudios acerca de la comparación entre ambas pruebas de la cepa H1N1 California.

Table 1. Reported performance characteristics of diagnostic test methods for detection of 2009 H1N1 influenza A virus

Reference	Number of Specimens	Platform Evaluated	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV, %	NPV, %
Vasoo et al (7)	84	RIDT (Directigen EZ Flu A+B; Becton, Dickinson, Franklin Lakes, NJ)	46.7 (34.6–59.1)	100 (86.2–100)	100	89.6
		RIDT (BinaxNOW Influenza A&B; Inverness Medical Innovations, Bedford, UK)	38.3 (27.1–51)	100 (86.2–100)	100	88.2
		RIDT (QuickVue Influenza A+B; Quidel, San Diego, CA)	53.3 (40.9–65.4)	100 (86.2–100)	100	90.8
Sabetta et al (6)	63	RIDT (Xpect Flu A&B; Remel, Lenexa, KS)	47	86	92	32
Faix et al (38)	273	RIDT (QuickVue Influenza A+B)	51	99	—	—
Kok et al (24)	174	RIDT (QuickVue Influenza A+B)	53.4	100	100	76.2
Ginocchio et al (2)	288	RIDT (BinaxNOW A&B or 3M Rapid Detection Flu A+B; 3M, St. Paul, MN)	17.8	93.6	77.4	47.9
		DFA	46.7	94.5	91.3	58.9
		R-Mix viral culture (Diagnostic Hybrids, Athens, OH)	88.9	100	100	87.9
		RT-PCR (Luminex RVP; Luminex, Austin, TX)	97.8	100	100	97.3
Pabbaraju et al (3)	35	Conventional RT-PCR and sequencing after RVP	92.9 (80.5–98.5)	—	—	—
	34	CDC-H1-swine RT-PCR	83.3 (68.6–93)	—	—	—
	38	In-house HA RT-PCR	95.2 (83.8–99.4)	—	—	—
	36	In-house M1 RT-PCR	90.5 (77.4–97.3)	—	—	—
	38	In-house M2 RT-PCR	97.6 (87.4–99.9)	—	—	—
Mahony et al (32)	20	RT-PCR (Luminex RVP)	100	100	—	—

DFA, direct fluorescent antigen; HA, hemagglutinin; M1/M2, matrix gene; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; RIDT, rapid influenza diagnostic test; RT-PCR, reverse-transcription polymerase chain reaction; RVP, respiratory virus panel; —, not reported.

TABLA 1 (15).

Vasoo et al reportó que el pico más idóneo para la toma de muestras es de 2.8 días (entre 1 – 9 días). En comparación con el estudio ya mencionado de Sabetta et. Al, en donde en los 2 grupos de escolares, no se encontró

diferencias entre los que llevaban menos de 36hrs de inicio de los síntomas y los que llevaban más tiempo de evolución. (15, 17)

Estos resultados estuvieron sesgados; ya que como en otros artículos se ha reportados, hay varios factores que también intervienen en las muestras como es edad temprana y duración corta de los síntomas. (17) Aunque en otros estudios no se vio afectada la sensibilidad por estos factores. (16)

La prueba por medio de la PCR-RT no era viable al inicio de la pandemia, había demasiada demanda por lo que, las instituciones de salud y gubernamentales recomendaron que este método fuera realizado únicamente para los pacientes que presentaban cuadro similar a Influenza (ILI's), factores de riesgo como embarazo, morbilidades o presentación intrahospitalaria. (15)

En Octubre del 2009 el Centro de Control de Enfermedades (CDC) publicó un comunicado acerca de las indicaciones para realizar la PCR-RT y a que casos. Son los siguientes:

- Pacientes que se presentan que entran en la definición de Cuadro similar a influenza (Influenza Like illness; ILI's). Esta se define como Fiebre mayor o igual a 37.8°; tos y/o odinofagia, sin que haya otra causa comprobada.
- Pacientes hospitalizados de los cuales se sospecha infección por Influenza, a pesar de una prueba rápida negativa.
- Fallecimientos que se sospechen sean a causa de influenza. (18)

En la Tabla 2 se describen las definiciones de casos publicadas en los diferentes pacientes; para continuar un esquema en diagnóstico y tratamiento. (7)

Table 1: Case definitions for the investigation of a cluster of severe respiratory illnesses at a private school in Nova Scotia, Apr. 30, 2009	
Case status	Definition
Confirmed	<p>A person with:</p> <ul style="list-style-type: none"> • acute respiratory illness AND • an epidemiologic link with the school (e.g., student, staff, close contact of ill student or staff) AND • laboratory confirmed swine-origin influenza A (H1N1), confirmed by one or more of: <ul style="list-style-type: none"> – reverse transcriptase polymerase chain reaction, with genotyping or sequence confirmation of H1N1 swine-origin influenza virus – viral culture with strain typing – serologic testing, with 4-fold rise in antibodies specific to swine-origin influenza A (H1N1) virus
Probable	<p>A person with:</p> <ul style="list-style-type: none"> • acute respiratory illness AND • an epidemiologic link with the school (e.g., student, staff, close contact of ill student or staff) AND • laboratory-confirmed influenza A, untypeable
Suspect	<p>A person with:</p> <ul style="list-style-type: none"> • acute respiratory illness AND • an epidemiologic link with the school (e.g., student, staff, close contact of ill student or staff)
Acute respiratory illness	Cough or fever and one or more of sore throat, headache, eye pain or myalgia
Close contact	Household contact or other individual who has had sustained contact (several consecutive hours) in close proximity to the case (< 2 m)

TABLA 2. (7)

1.9 TRATAMIENTO

1. Inhibidores de canales iónicos M2.

La entrada celular del virus de influenza es por medio de endocitosis, y el bajo pH del endosoma celular es necesario para la fusión entre las membranas virales y las endosómicas; con la subsecuente liberación del virus dentro del citoplasma.

Las proteínas virales M2, forman un canal iónico el cual es fundamental para el flujo de radicales libres H^+ hacia la partícula viral. Los medicamentos bloquean este canal y así se evita la unión transmembranas y por ende la entrada del virus a las células del huésped.

Dentro de estos medicamentos tenemos:

Adamantanos: Rimantadina y Amantadina.

a) Amantadina: desde 1966

b) Rimantadina : desde 1993

Históricamente se han utilizado con alta eficacia como profilaxis durante diferentes brotes, o, también para disminuir la duración del cuadro clínico de la influenza; solo en los casos no complicados. Aunque se haya iniciado el tratamiento 48hrs después de iniciados los síntomas. (3, 9)

Ambos tratamientos confieren hasta un 80-90% de protección en contra del contagio y disminuyen la transmisión del mismo.

Actualmente de los 2, la Rimantadina es el manejo de elección, debido a los efectos adversos que la amantadina causa a nivel del tracto gastrointestinal y del Sistema Nervioso central. Sin embargo; en los últimos años se han visto cada vez más brotes resistentes a Amantadanos, por lo que su uso cada vez está más obsoleto.

Durante el brote de influenza H3N2 en Asia y Estados Unidos; se observó que la cepa presentaba >90% de resistencia, en Europa de 50%; lo mismo se ha reportado para H1N1 aunque en mucho menor porcentaje.

La cepa H5N1 tuvo la misma resistencia a Amantadanos; y el virus actual H1N1 tiene esta mutación que confiere la resistencia. Por lo tanto volviéndose estos medicamentos, obsoletos para las nuevas cepas. (2, 9)

2. Inhibidores de Neuroaminidasa;

La Neuroaminidasa (NA) es fundamental desde el inicio hasta el final de la infección. Al entrar al huésped, la NA es causante de la liberación de grandes cantidades de ácido siálico a partir de la fragmentación de Mucina; grupo de glicoproteínas que se encuentran en las vías aéreas e impiden el acceso a las membranas celulares blancas.

Además, a la salida del virus; la NA retira todos los fragmentos del ácido siálico que se encuentran dentro del virus; con éstos, envuelven las células del huésped, así, evitan la agregación de nuevas partículas de viriones. (9, 19)

Dentro de ésta clasificación tenemos:

- a) Zanamivir
- b) Oseltamivir

Estos se adhieren de manera eficaz en el sitio activo de la NA. Ambos medicamentos han sido aprobados por la FDA desde 1999, como profilaxis y tratamiento para la influenza. (19)

Para que el Oseltamivir se una al sitio activo, se necesitan hacer cambios estructurales para acomodar su sitio hidrófobo; así que estas mutaciones mencionadas (5) al presentarlas las cepas; no son capaces de realizar estos cambios en su estructura. Y el Zanamivir, al tener una estructura más parecida al sitio activo estas mutaciones no le llegan a afectar.

En el estudio de Govorkova EA (18); reportaron que una infección altamente patógena de H5N1 no es susceptible a dosis estándar de Oseltamivir; sin embargo estudios subsecuentes (2, 20, 21) demuestran que la dosis depende del grado de virulencia y el tiempo de inicio del cuadro. (9)

Como ya hemos comentado, cada vez hay más cepas resistentes al Oseltamivir. H3N2 y H5N1 continúan siendo sensibles a los inhibidores de NA. Sin embargo la cepa de influenza 2009 ha reportado casos de resistencia a nivel mundial con más casos en Asia y en Norteamérica, lo que nos indica que estos virus seguirán propagándose debido al gran uso del Oseltamivir. En contraste con esto, con el Zanamivir se ha reportado muy baja resistencia. (2, 9) Anteriormente los análisis genéticos han indicado que la nueva cepa de

Influenza A (H1N1) era susceptible a Oseltamivir y Zanamivir y resistente a los Amantadanos, incluyendo a Rimantadina y Amantadina. Ahora se sabe que en la actual cepa, mencionada en este trabajo, se presentó la mutación His274Tyr. Que en Estados Unidos es 100% resistente. (13)

En el estudio de Lackenby A, et.al, reportó esta resistencia, la cual fue detectada por primera vez entre Noviembre del 2007 y Enero del 2008 en 9 estados Europeos. La mutación H274Y; la que presentan en los huéspedes resistentes al Oseltamivir; se presentó en 70% de los casos estudiados. Sin embargo Tamura, et.al, reportaron que en Japón entre el brote del 2007-2008; la prevalencia de esta mutación era solo del 1.5%

En Diciembre del 2008 la CDC recomendó el Zanamivir o la combinación del Oseltamivir con Rimantadina, como tratamiento para Influenza A; actualmente en las cepas resistentes del virus Influenza A H1N1 recomiendan este manejo. (5, 13, 19) Sin embargo, en los pacientes con riesgo alto de complicaciones, los virus resistentes a Oseltamivir han reportado la retención de gran patogenicidad y letalidad.

En conclusión, la efectividad clínica del Oseltamivir para el virus de Influenza A H1N1 ha disminuido en el periodo de 2008-2009 en comparación al de 2007-2008. Esta reducción en su efectividad se debe considerar en siguientes brotes especialmente en pacientes inmunocomprometidos. (1) Los anteriores son los tratamientos del manejo principal; los siguientes son medicamentos que se han mencionado como de soporte o adyuvantes del cuadro.

3. Esteroides

No hay mucha evidencia acerca de la eficiencia que tienen estos medicamentos en los Síndromes de distress respiratorios secundario al virus de la influenza H1N1 cepa actual. En algunos estudios en animales, inoculados con H5N1 se administró dexametasona, sin demostrar una disminución en la mortalidad.

Se observó que no mejora la hipoxemia, ni los cambios patológicos a nivel pulmonar; así mismo la dexametasona no inhibe la infiltración celular ni la liberación de citocinas (IL 6, TNF- α).

Sin embargo se han utilizado en algunos casos de Síndrome de distress respiratorio agudo secundario a H5N1, para frenar las complicaciones causadas por la Tormenta de citocinas; ninguno presentó ningún efecto adverso. Hay debate sobre su uso; ya que como se ha mencionado no tiene una disminución en los porcentajes de mortalidad, pero si ha mejorado los datos de inflamación. (10)

4. Vacunas

Los resultados indican que la vacunación contra Influenza H1N1 estacional no genera anticuerpos que reaccionen contra la actual cepa de Influenza A H1N1. Sin embargo la exposición de las personas mayores de 60 años a las epidemias pasadas, por lo menos antes de 1950 o antes; han generado anticuerpos. (22)

En el estudio realizado en Canadá en la revista CMAJ en Agosto del 2009 durante el brote; se reporta sobre una escuela local; en donde el 100% de los estudiantes vespertinos y 15% de la escuela matutina fueron vacunados contra la Influenza A H1N1 estacional Brisbane, a pesar de las diferencias en el porcentaje de vacunación, observaron similares resultados y presentaciones clínicas en los 2 grupos. Sus resultados sugieren que la vacuna para la Influenza estacional no ofrece una substancial protección cruzada contra el virus de la Influenza A H1N1 California.

La Influenza estacional continua presentándose a nivel mundial en igual o menor porcentaje que años anteriores, y no se sabe que llegue a ser suplantada por el virus de Influenza A H1N1 California. Ya que el cuadro clínico es muy similar entre ambas, es necesario confirmar el diagnóstico con el subtipo. (12)

2.0 TRATAMIENTO DURANTE EL EMBARAZO

La Amantadina se había utilizado tanto como tratamiento como profilaxis; sin embargo la cepa actual ya se menciona anteriormente es resistente. Por esto el Oseltamivir se ha utilizado durante este brote en pacientes embarazadas con éxito. Al igual que el Zanamivir, el cual últimamente ha sido el manejo de elección. (12)

Estos 2 fármacos tienen su mayor beneficio cuando se inicia su toma dentro de las primeras 48hrs de inicio de los síntomas.

Además de manejo de soporte como en cualquier otro paciente; sin embargo en las pacientes embarazadas se debe de evitar la hiperventilación ya que la Alcalosis respiratoria produce vasoconstricción uterina. (12)

En la mayoría de los casos ILI's o confirmados, se necesitará de apoyo con estudios de gabinete, se deben de evitar en el primer trimestre del embarazo, pero de ser necesario hay muchos tipos de protección y la exposición fetal a la radiación es mínima por lo que es mayor el beneficio de estos estudios si es que el cuadro clínico lo amerita. (12)

HISTORIA DE LAS PANDEMIAS A NIVEL MUNDIAL

Las primeras descripciones clínicas de la influenza fueron en 1551 por el médico inglés Claus. Describiéndola como una "Enfermedad diaforética", caracterizada por fiebre, cefalea y mialgias, la cual tenía alta mortalidad y tenía una evolución corta en los que sobrevivían. Estos escritos no fueron muy específicos y no se parecían a los cuadros reconocidos por influenza que se presentaron en Alemania, Inglaterra e Italia en 1173. Posteriormente en 1323 y 1387 se presentó una epidemia en rancia e Italia. Villaini y Segui fueron los primeros en acuñar el nombre de "Influenza" refiriéndose a una "Influenza celestial", lo creían ser la causa de esta infección. (2)

La primera epidemia importante ocurrió en Europa en 1510. Sydenham en 1679 reportó las primeras reconocidas descripciones clínicas del virus de influenza. La gran pandemia de influenza entre 1918 y 1919 se debió a la cepa H1N1. En 1997 y, todavía a la fecha, hay brotes de H5N1, influenza aviar, la cual se ha reportado como letal y con alta mortalidad afectando en más del 60% a adultos jóvenes sanos. Afortunadamente ésta ha tenido mínima diseminación de persona a persona. (2)

Sin embargo, tanto H5N1 como H1N1 de 1918 y 1919 tienen potencial pandémico dependiendo si se presenta o no una mutación.

Esta cepa de 1918, influenza H1N1, no tuvo precedente, desde su mortalidad hasta su virulencia; además de que se dieron 2 secuelas jamás descritas, encefalitis y Enfermedad de Parkinson postinfluenza. De la misma manera que en la aviar, se afecta en la mayoría a adultos jóvenes sanos. Esto fue secundario a Neumonía por influenza y en otros casos complicada con Neumonía bacteriana. (2)

La primera pandemia bien recordada ocurrió en 1580, se cree se inició en Asia, propagándose a África y Europa. La mortalidad fue alta y, en algunas ciudades estuvo incrementada ya que se practicaban las sangrías como medida para disminuir la fiebre. (8)

Desde esta época se menciona que la posibilidad de algunas de las muertes fue, en primer lugar la falta de cuidados o de las comorbilidades de las personas. Pero se habla de complicaciones bacterianas, Neumonías. Lo cual

actualmente está bien definido y por esto mismo debe de aplicar el doble esquema; antibióticos e inhibidores de Neuroaminidasa. (8)

En algunos estudios (8, 22); se comprobó la eficacia de los antivirales inhibidores de la Neuroaminidasa; que al iniciar tratamiento en las primeras 36-48hrs de inició de los síntomas; reduce el cuadro a 1-2 días máximo. Y se ha aseverado que el manejo con Oseltamivir en pacientes hospitalizados o ambulatorios; reduce las complicaciones, días de estancia y la muerte; así como aumenta la sobrevida hasta un 95%. (8)

En está época las fuerzas armadas americanas fueron fuertemente afectadas, cerca del 80% de los enviados murió.

- 1918 – 1919: Influenza A H1N1. Denominada Gripe española y considerada la más mortífera, con en torno a 40 millones de fallecidos. Se detectó por primera vez en Fort Riley, Kansas (Estados Unidos) en marzo de 1918. De origen aviar.
- 1933- 1935: Influenza A H1N1, epidemia ligera.

En 1933 Smith aisló por primera vez el virus de la Influenza A. 3 años más tarde Burnette cultivó el virus en huevos embrionicos. 1941 Hearst describió la reacción de Hemmaglutinación. Frances en 1939 aisló al virus Influenza B y Taylor el virus C en 1950. (2)

- 1946-47: Influenza H1N1.
- 1957-58: Influenza H2N2, que produjo una pandemia intensa. Denominada Gripe asiática, detectado inicialmente en Pekín. También de origen aviar.

- 1968-69 por H3N2, que dio una pandemia moderada. Denominada como Gripe de Hong Kong. De origen aviar.
- 1976 episodio de brote de gripe porcina H1N1 en Estados Unidos en una población hacinada, en un campamento militar, que no se diseminó.
- 1977-78: Influenza A H1N1. Denominada Gripe rusa.
- 1997: Influenza A H5N1, la Gripe aviaria aparecida en Hong Kong produjo casos esporádicos en humanos en ese año y otros en los años 2000 sin llegar a extenderse, que llevó en el 2006 a que la Organización Mundial de la Salud (OMS) mantuviera un nivel de alerta tres en el riesgo de pandemia hasta el 2009.
- 2009 iniciada en marzo, por cepa H1N1, la Gripe A (H1N1). Nombre inicial *Gripe porcina*, aunque pronto la Organización Mundial de la Salud Animal propuso llamarla *Gripe Norteamericana*,⁷ dado su origen geográfico y la Unión Europea por el coyuntural *Nueva gripe*.⁸

Desde 1930 a 1990, el virus de la Influenza humana H1N1 presentó muy pocas mutaciones genéticas; sin embargo a finales de 1990 las cepas H1N1, H3N2, y H1N2 del virus de Influenza A triple recombinante, emergieron en Estados Unidos principalmente en regiones donde se encuentran criaderos de cerdos, y los afectados eran las personas que estaban en contacto; pero eran reportados muy pocos casos anualmente. (4) Antes de Abril del 2009 no se habían reportado casos de contagio humano – humano del virus de la Influenza porcina.

JUSTIFICACIÓN

Debido al número de casos de Influenza tipo A H1N1 que se presentaron a finales de Marzo del 2009 en regiones de la República Mexicana y a la gran morbilidad y mortalidad; 18 de abril se activó la alerta epidemiológica en la Ciudad de México. En 1 semana la OMS elevó el nivel de alerta epidemiológica de 3 a 5, *cuando se ha comprobado la transmisión de un patógeno en más de 2 países*. El 22 de Abril la CDC (Centro de control de Enfermedades), activó operaciones de emergencia de salud pública.

El 11 de Junio se declaró oficialmente Pandemia. Llegando al nivel máximo de alerta epidemiológica; fase 6; *propagación del virus de persona a persona al menos en 2 países de una región de la OMS y la aparición en un tercer país en una región distinta*.

Por lo anterior realizamos un estudio prospectivo, observacional y descriptivo, de todos los pacientes con cuadro similar a Influenza que asistieron al Hospital Español durante éste periodo.

Un estudio que ayuda a dar a conocer la presentación clínica de la nueva cepa de Influenza A H1N1 dentro del Hospital Español.

OBJETIVO

- I. Estudiar la incidencia de casos confirmados de influenza A H1N1, que se presentó en el Hospital Español durante 1 año de estudio.

- II. Determinar las características clínicas, así como las co-morbilidades asociadas con complicaciones de casos confirmados de Influenza A H1N1 California (Swineflu) y co-circulación con virus de influenza A H1N1 Brisbane (estacional) durante el periodo de Abril 2009 a Marzo del 2010, en el Hospital Español de la Ciudad de México.

- III. Describir los factores asociados a mal pronóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

a) Tipo de estudio.

La presente investigación es un estudio de tipo prospectivo, observacional y descriptivo, tomamos en cuenta 2 factores en un momento determinado cada uno.

b) Muestra de estudio.

Criterios de inclusión. Se incluyeron en la muestra a todos los pacientes que llegaron con caso sospechoso de influenza (personas con tos ó fiebre sin otra causa probable, ó cefalea, mialgias, dolor ocular y odinofagia; que ingresaron al servicio de urgencias (1672), durante el periodo comprendido entre el 15 de abril del 2009 y el 31 d marzo del 2010. Se dividió a la población en pacientes tratados ambulatoriamente (1474) y hospitalizados (198), de estos únicamente se incluyó en el análisis estadístico a los pacientes con diagnóstico confirmado de influenza por medio del método de PCR-RT (215).

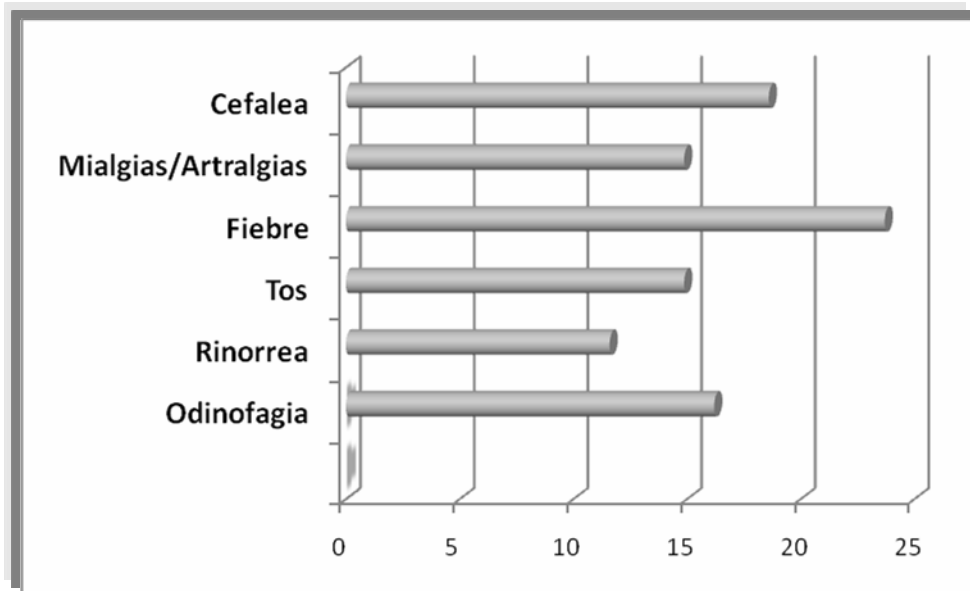
La prueba rápida de influenza se utilizó como método diagnóstico de apoyo únicamente durante los primeros dos meses del brote; ya que aún teniendo resultado negativo se incluyeron si el cuadro clínico era compatible con la enfermedad.

Los datos clínicos de presentación para catalogar a un paciente como caso sospechoso se resumen en la siguiente figura.

TABLA 3

SINTOMA	# PACIENTES	
Odinofagia	35	16.2%
Rinorrea	25	11.6%
Tos	32	14.9%
Fiebre	51	23.7%
Mialgias/Artralgias	32	14.9%
Cefalea	40	18.6%

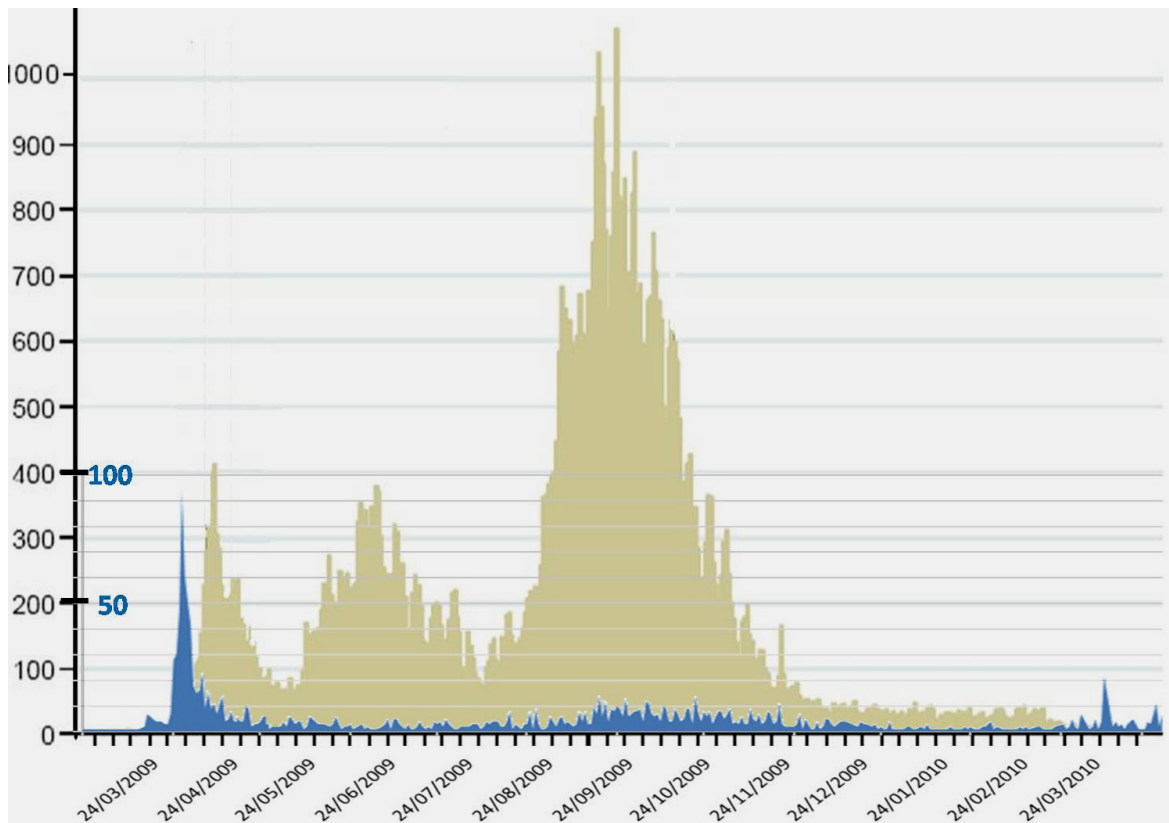
FIGURA 1



Criterios de exclusión. Se excluyeron a todos aquellos pacientes con resultado negativo para influenza con la prueba PCR.

RESULTADOS

El total de pacientes confirmados para influenza A H1N1 con método de PCR-RT en el periodo comprendido entre Abril 2009 a Marzo del 2010 en el Hospital Español fueron 215; en comparación a nivel nacional, donde se confirmaron en total 72,529 casos.



Para fines de este estudio y lograr los objetivos presentados se incluyeron únicamente a los pacientes con resultado confirmado a través del método de Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR-RT). Los cuales fueron un total de

215 para Influenza A H1N1 California y solo 28 para la estacional o Brisbane. Durante este periodo, 198 requirieron hospitalización; 5 con manejo en unidad de terapia intensiva y ventilación mecánica invasiva, 4 de éstos fallecieron.

Los 198 pacientes requirieron hospitalización; ya que presentaban datos de alarma, ya sea:

- Datos radiológicos de neumonía intersticial
- Linfopenia
- Trombocitopenia
- Saturación de O₂ por debajo de 90%.
- Taquicardia en las pacientes embarazadas.

La edad promedio en los pacientes hospitalizados fue de 36.49 años, de estos el 97% no presentaban antecedentes de importancia ni factores de riesgo que precipitaran estas condiciones.

De los 198 pacientes hospitalizados; en 51 se confirmó el diagnóstico de influenza A H1N1 California.

De los 5 pacientes que requirieron ingresarse a Terapia intensiva, 2 eran hombres mayores de 60 años con comorbilidades asociadas, tales como hipertensión arterial sistémica y uno de ellos enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Una mujer de 48 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 descontrolada. Un factor compartido entre los 3 pacientes fue la obesidad.

Del resto de los pacientes, uno era un hombre de 32 años con insuficiencia renal aguda secundaria a rhabdomiólisis y una mujer de 25 años de edad sin ningún factor de riesgo, pero que a su ingreso presentó sangrado de tubo digestivo y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

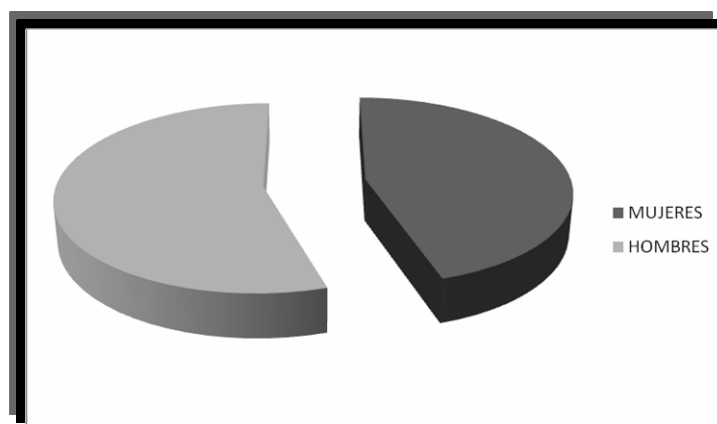
Un factor común asociado al ingreso a la unidad de terapia intensiva fue la demora en recibir atención médica desde el inicio de los síntomas.

De los 5 pacientes hospitalizados en terapia intensiva, 4 tuvieron desenlace fatal.

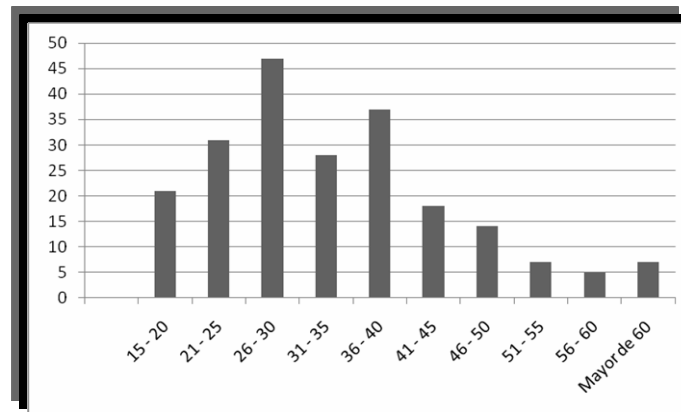
La mortalidad dentro de los casos confirmados fue de 1.8%.

En los casos confirmados, se obtuvo en total de 97 mujeres (45.1%) y 118 hombres (54.9%); de 15 a 73 años de edad; con promedio de edad de 36.49 años. El mayor porcentaje de casos se observó entre los 26-35 años (47.4%) y el menor en mayores de 50 años de edad (9.7%).

SEXO

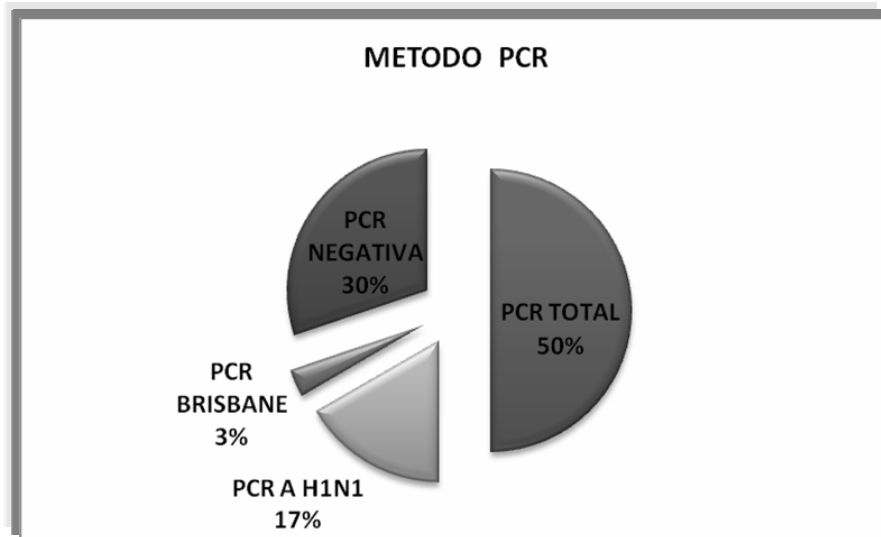
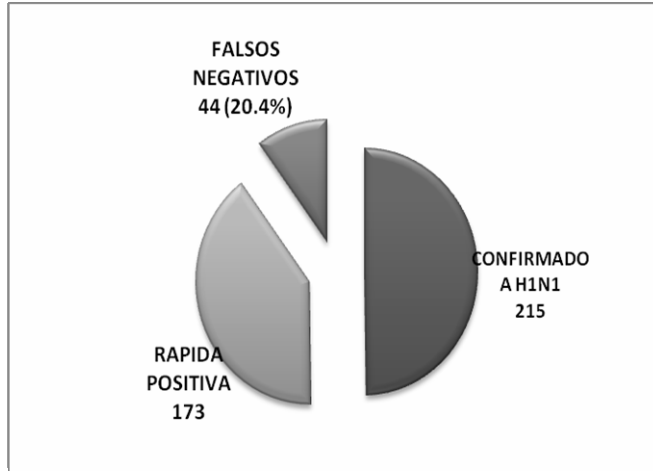


EDADES

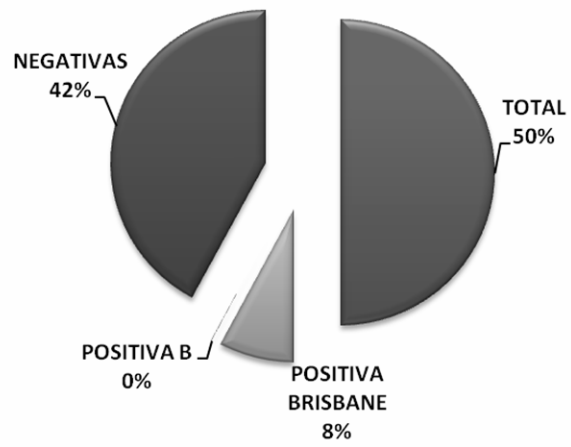


Se realizó la Prueba rápida (RIDT's) a partir del día 24 de Abril. En total, en este periodo se realizaron 1090 pruebas rápidas y 635 pruebas con el método de Reacción de Polimerasa en Tiempo Real (PCR-RT).

Se obtuvieron 171 Pruebas rápidas positivas para influenza A; 1 para influenza B y 918 dieron un resultado negativo. De los 215 casos confirmados por PCR, 113 (52%) obtuvieron pruebas rápidas positivas para influenza A y en 44 con prueba negativa (20.4% falsos negativos). De los 44 falsos negativos, 28 fueron identificados como influenza A Brisbane.



PRUEBAS RÁPIDAS



CONCLUSIONES

1. La presentación clínica típica que se estableció en el Hospital Español, de influenza A H1N1, en orden de presentación fue fiebre (23.7%), cefalea (18.6%), odinofagia (16.2%), tos (14.9%), mialgias o artralgias (14.9%), rinorrea (11.6%).
2. Como factores de riesgo o comorbilidades que determinaron un mal pronóstico fueron: Obesidad (IMC mayor de 30) diabetes mellitus, embarazo, tabaquismo y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
3. Dentro de las complicaciones que presentaron fueron neumonía, insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular diseminada, falla orgánica múltiple y la muerte.
4. El factor que compartieron los pacientes con evolución tórpida y más desenlace, además de los ya mencionados fue el tiempo prolongado entre el inicio de sus síntomas y la atención médica.
5. Como hallazgo en nuestros pacientes fue que la sensibilidad de la prueba rápida es subóptima en comparación con el método de PCR.
6. Relacionado a la prueba rápida, se obtuvieron 24.1% falsos positivos dentro de los casos confirmados (215) para influenza A H1N1 con el método de PCR.

7. Para nuestro estudio y el manejo de nuestros pacientes consideramos más importante el diagnóstico clínico para iniciar tratamiento temprano.

8. El virus de Influenza A H1N1 California, demostró en esta pandemia, la rapidez de la enfermedad para progresar hasta un Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, principalmente en pacientes jóvenes y sanos. Esta característica es la semejanza con el H5N1.

REFERENCIAS

1. Lapinsky Stephen E. MB, BCh, MSc, et al; H1N1 novel influenza A in pregnant and immunocompromised patients, *Critical Care Medicine* 2010, Volumen 38, No. 4
2. Cunha Burke A. MD, MACP; Swine influenza (H1N1) pneumonia: clinical consideration; *Infectious disease Clin N Am*, Vol 24, 2010, 203-228.
3. Mandell, Douglas, and Benett's, *Principles and practice of infectious diseases*; 7° ed.; 2009
4. Shinde Vivek M.D,M.P.H, Bridges Carolyn M.D et.al; "Triple Reassortant Swine Influenza A (H1) in humans in the United States, 2005 – 2009", *NEJM*, May 2009; 361.
5. Evaluation of Rapid Influenza Diagnostic Tests for detection of Novel Influenza A (H1N1 Virus, United States 2009, *MMWR*, Agosto 2009/58(30); 826 – 829.
6. Miller A. Mark et al; The signature features of Influenza pandemics – Implications for policy, *NEJM*, May 12, 2009.
7. Sabetta JR, Smardin J, Burns L, et al: Performance of rapid influenza diagnostic tests during two school outbreaks of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection—Connecticut 2009. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 58. 1029-1032.2009;
8. Global Transmission of Oseltamivir – Resistant Influenza, *NEJM* 360; 10. Marzo 5, 2009.
9. Maunier Isabelle, MSc, Pillet Stéphanie PhD, et.al; Influenza pathogenesis: lessons learned from animal studies with H5N1, H1N1 Spanish and pandemic H1N1 2009 influenza; *Critical Care*; 2010, Volumen 38, No. 4
10. Napolitano Lena M, MD, et al; Nonventilatory strategies for patients with life-threatening 2009 H1N1 influenza and severe respiratory failure; *Critical Care Med* 2010 Vol. 38, No 4 (Suppl.)
11. B.A. Cunha, V. Thekkel, et.al.; Nosocomial swine Influenza (H1N1) pneumonia; lessons learned from an illustrative case;; *The Journal of Hospital Infections*; Volume 4, Issue 3, Marzo 2010.

12. Cutler Jennifer MHCs, Schlehauf MAE, et al; Investigation of the first cases of human to human infection with the new swine origin influenza A (H1N1) virus in Canada, Research CMAJ; Agosto 4, 2009, 181(3-4)
13. Tuite Ashleigh R. M.H.Sc et al; Estimated epidemiologic parameters and morbidity associated with pandemic H1N1 influenza; Research CMAJ, Febrero 9, 2010, 182(2)
14. Bogglid Andrea K., MD; McGeer Allison MD; Laboratory diagnosis of 2009 H1N1 influenza A virus; Critical care Medicine 2010 Vol. 38, No 4.
15. Stevens Vasoo S., Singh K; Rapid antigen tests for diagnosis of pandemic (swine) influenza A/H1N1. Clin Infect Dis 2009; 49; 1090-1093.
16. Interim guidance for Influenza surveillance: prioritizing RT-PCR testing in laboratories; CDC; Octubre 9, 2009.
17. Harrison, Internal Medicine, 17.ed.,
18. Ledford Heidi; Old seasonal flu antibodies target swine flu virus; Centres for Disease Control and prevention. Morb. Mortal. 58, 521 – 524 (2009).
19. Kawai Naoki, Ikematsu Hideyuki, et.al; Clinical effectiveness of Oseltamivir for influenza A (H1N1) virus with H274Y Neuroaminidasa mutation, Elsevier, Journal of Infection, 2009, (59): 207-212.
20. Govorkova EA, Ilyushina NA, et.al; Efficacy of Oseltamivir therapy in ferrets inoculated with different clades of H5N1 influenza virus; Antimicrob agents Chemother 2007; 51; 1414-1424.
21. Zarychanski Ryan MD, Stuart Tammy PhD; Correlates of severe disease in patients with 2009 pandemic Influenza A H1N1 virus infection, CMAJ, Febrero 23, 2010. 257-64.
22. White Nicholas J., Webster Robert G. et al; What is the Optimal Therapy for patients with H5N1 Influenza?, Plos Medicine; June 2009, Volume 6, Issue 6.
23. Rebmann Terri, PhD; Wagner William ScD, CHCM. Infections preventionist's experience during the first months of the 2009 novel H1N1 Influenza A pandemic; American Journal Of Infections control; Volume 37, Diciembre 2009.

24. Kawai N, Ikematsu H, et al; A comparison of the effectiveness of Oseltamivir for the treatment of influenza A and influenza B: Japanese multicenter study of the 2003-2004 and 2004-2005 influenza seasons. *Clin Infect Dis* 2006; 43; 439-444.
25. Andrew R. Lai, MD, MPH, et al; Severe H1N1 associated acute respiratory distress syndrome: a case series. *The American journal of medicine*, Elsevier, 2010.
26. Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, et al; Pandemic versus epidemic influenza mortality; a pattern of changing age distributing; *J Infect Disease* 1998; 178: 53-60.
27. De Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, et al; Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytonemia. *Natural Medicine* 2006; 12: 1203-1207.
28. Munster VJ, de Wit E, van den Brand JM et al; Pathogenesis and transmission of swine origin 2009 A (H1N1) influenza virus in ferrets, *Science* 2009; 325: 481-483.
29. Itoh Y, Shinya K, Kiso M, et al, In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 2009; 460; 1021-1025.
30. Maines TR, Jayaraman A. Belser JA, et al; Transmission and pathogenesis of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses in ferrets and mice. *Science* 2009; 325: 484-487.
31. Wolstenholme AJ, Hay AJ, et al; The molecular basis of the specific anti-influenza action of amantadine, *EMBO J*, 1985; 4: 3021-3024
32. Reichman Dolin R RC, et al; A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection, *NEJM*; 1982, 307: 580-584