

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA "DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ"
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

**"FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MUERTE EN PACIENTES
CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA
INFLUENZA HUMANA AH1N1"**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

PATOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

DRA. CLAUDIA ANGÉLICAVÁSQUEZ MOTA VELASCO

ASESOR DE TESIS:

DR. JOSÉ ANTONIO MATA MARÍN

CO-ASESORES

DR. JESÚS ENRIQUE GAYTÁN MARTÍNEZ

MÉXICO, D.F. Agosto de 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.

AGRADECIMIENTOS

A mi madre y a mi padre: que hoy puedo compartir este momento de orgullo para agradecerles su apoyo, comprensión, paciencia y amor incondicional que han tenido conmigo, por su ejemplo para guiarme en este camino y sobre todo por darme la vida y la alegría de vivirla plenamente.

A Mis Hermanos: gracias por estar en mi vida, acompañarme hombro a hombro en este camino, por amarme incondicionalmente y regalarme el don del perdón.

A Mi Amor Salvador: gracias por llegar a mi vida, compartir buenos momentos, enseñarme lo que es amar y sobre todo abrir el hermoso ser que llevas. Eres un padre genial y una pareja maravillosa.

A Mi Bernardo: Eres la magia de la transformación, el poder mas grande de mi vida, el amor mas noble y puro, gracias por generarte en mi vida, de ser ese sabio de saber cuando llegar a mi vida, por enseñarme día a día el don de dar, de incondicionalidad y de felicidad. Te amo y estaré en tu camino hombro a hombro.

A mis amigos GAP: gracias por estar en mi camino, apoyándome sin cansancio para reencontrarme con el ser que llevo, y sobre todo gracias por las grandes experiencias de vida que me dieron.

A Mi Asesor: gracias por apoyarme en este paso, de guiarme, del tiempo tan valioso para su enseñanza y su incondicionalidad.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Número De Registro: R-2010-35021-2

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
Directora de Educación e Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" CMN "La Raza"

DRA. VERÓNICA A. GAONA FLORES
Coordinadora de Educación e Investigación en Salud
Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández" CMN "La Raza"

DRA. NOHEMÍ PATRICIA CASTILLO TORRES
Profesora Titular de la Especialidad en Patología Clínica
IMSS - UNAM

DRA. GUADALUPE CARRILLO MONTES
Profesora titular del curso de Patología Clínica
Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" CMN "La Raza"

DR. JOSÉ ANTONIO MATA MARÍN
Asesor de Tesis
Médico Adscrito al servicio de Infectología del Hospital de Infectología
"Dr. Daniel Méndez Hernández", Centro Médico Nacional La Raza

DRA. CLAUDIA ANGÉLICA VÁSQUEZ MOTA VELASCO
Médico Residente del Tercer Año de Patología Clínica
Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" CMN "La Raza"



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 35021

FECHA 30/04/2010

Estimado JOSE ANTONIO MATA MARIN

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle que, el protocolo de investigación en salud presentado por usted, cuyo título es:

Factores de riesgo asociados a muerte en pacientes con infección por el Virus de la Influenza Humana AH1N1

fue sometido a consideración del Comité Local de Investigación en Salud, quien de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores consideraron que cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes, por lo que el dictamen emitido fue de: **AUTORIZADO**.

Habiéndose asignado el siguiente número de registro institucional

No. de Registro
R-2010-35021-2

Atentamente

Dr(a). Manuel Pacheco Ruélas

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud Núm 35021

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INDICE

1. Resumen	6
2. Marco teórico	7
3. Planteamiento del problema	12
4. Pregunta de Investigación	12
5. Justificación	13
6. Objetivos	14
7. Hipótesis	15
8. Metodología	16
9. Análisis Estadístico	23
10. Aspectos éticos	24
11. Recursos materiales y financieros	25
12. Cronograma de actividades	27
13. Resultados	28
14. Discusión	32
15. Bibliografía	37
16. Anexos	40

1. Resumen

Antecedentes. A comienzos del mes de abril del 2009, las unidades de cuidados médicos fueron alertadas porque el número de casos de influenza estacional no había disminuido a lo esperado; y a finales del mes se confirmó que el brote se debía a un nuevo virus de influenza tipo A H1N1; el cual, para finales de septiembre se confirmaban 146 muertes en toda la República Mexicana. Debido a esta pandemia, se considero evaluar a nuestros pacientes con un estudio propio que corrobore y/o revele aquellos factores de riesgo asociados a influenza A H1N1 que se presentan con mayor frecuencia en la población de pacientes que se manejan en hospitales de de 3er nivel del IMSS.

Objetivo. Identificar los factores que predicen mortalidad en pacientes con influenza A H1N1 atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Material y Métodos. Estudio longitudinal retrospectivo, realizado con 33 pacientes confirmados con influenza A H1N1, del Hospital de Infectología del CMN “La Raza”. Se incluyeron todos aquellos pacientes que se confirmó el diagnóstico con PCR-RT, mayores de 18 años y que presentaron alta por mejoría o defunción por el virus de influenza A H1N1.

Resultados: Se incluyeron un total de 33 pacientes con infección por Influenza AH1N1 confirmada por RT-PCR de los cuales 11 fueron casos (pacientes fallecidos) y 22 controles (pacientes que se egresaron por mejoría). Los factores de riesgo asociados a mortalidad fueron: el sexo masculino (OR 5.95, IC95% 1.22 - 28.95, $p = 0.004$), hospitalización en UCI (OR 11.5, IC95% 5.42 – 244, $p < 0.001$), necesidad de intubación orotraqueal (OR 11.5, IC95% 5.42 – 244, $p < 0.001$), atención médica tardía (> 3 días) (OR 6.94, IC95% 1.29 – 37.03, $p = 0.018$), inicio de tratamiento antiviral con oseltamivir (> 3 días) (OR 10.0, IC95% 1.07- 93.43, $p = 0.039$) y creatinina sérica al ingreso > 1.0mg/dL (OR 11.2, IC95% 1.05 – 120.32, $p = 0.004$).

Conclusión: La detección temprana de los signos y síntomas de esta enfermedad, la atención médica inmediata, el tratamiento antiviral y la terapia respiratoria, permiten disminuir la progresión de la enfermedad y la tasa de mortalidad.

2. Marco teórico

La influenza es una enfermedad común de origen viral, de tipo respiratorio, aguda y altamente contagiosa, se transmite de persona a persona, principalmente por medio de aerosoles que contienen este virus y que se generan por la tos y el estornudo de individuos enfermos, e infectan a las células superficiales del epitelio respiratorio del receptor. Este virus pertenece a la familia Orthomyxoviridae y se distribuye en tres géneros: Influenzavirus A, Influenzavirus B e Influenzavirus C, la diferencia principal entre ellos radica en las variaciones antigénicas en la proteína de la matriz y de la nucleoproteína y son específicas para cada género. Estos se dividen a su vez en subtipos de acuerdo a las características antigénicas de la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA) y de acuerdo al subtipo al que pertenece se les conoce como por ejemplo H1N1.(1)

De acuerdo a lo estudiado en el comportamiento clínico de las pandemias pasadas y brotes de los subtipos de virus de influenza tipo A, se ha conocido que presentan un periodo de incubación de entre dos y cuatro días con un rango de hasta ocho días; y que la mayoría de los pacientes que se estudiaron presentaron fiebre (mayor 38°C), y resultados de laboratorio con *leucopenia* en particular linfopenia con ligera a moderada trombocitopenia, y elevación moderada de aminotransferasas, con hiperglucemia y creatinina elevada (2, 3).

El sistema inmune juega un papel crucial para el autocontrol de la infección; durante el proceso infeccioso, la invasión viral es reconocida por células especializadas que involucran los ácidos nucleicos o proteínas virales y activan significativamente los pasos dentro de la célula infectada, estos procesos culminan con la producción de moléculas del sistema inmune innato. En algunos estudios se ha concluido que la infección con el virus H1N1 actual provoca activación efectiva de la respuesta inmune, ya que existe memoria a infecciones previas(4).

En **1918**, después de la primera guerra mundial se desato una pandemia con el virus subtipo H1N1 la cual broto en dos oleadas donde la segunda tuvo un comportamiento más agresivo, los individuos enfermaban por la mañana, se agravaban en la tarde y morían por la noche, concluyo con 40 millones de muertes en todo el mundo, a esta epidemia se le conoció como “influenza española”; después de esto las pandemias más importantes han sido las de**1957**con el subtipo H2N2 y se identifico como “influenza asiática” que causo una elevada morbilidad y mortalidad y la de**1997** con el subtipo de origen aviar H5N1 con 33% de mortalidad. Para 1994 en México comenzó a circular el subtipo H5N2. Al hacer el seguimiento de estas pandemias se pudo predecir sobre un probable nuevo brote con una nueva cepa, y esta fue la que le toco vivir a México con el subtipo H1N1 (5).

Actualmente le tocó a México vivir el nuevo brote por el virus de la influenza tipo A H1N1 y para el 27 de septiembre más de 4100 muertes fueron asociados a la pandemia en todo el mundo, con 3020 muertes ocurridas en América, principalmente ocurridas en Estados Unidos, Argentina, México, Brasil y Canadá. México presentó una de las cifras más elevadas de muertes asociadas por esta pandemia, con 146 casos, de los cuales 63 fueron reportados en el IMSS; de 63479 pacientes que se registraron en el IMSS con síntomas de sospecha de influenza (tos, fiebre y dolor de cabeza) solo 6945 (11%) resultaron positivos para influenza tipo A H1N1, confirmada por PCR RT y de este grupo 63 (1%)enfermos murieron; de este grupo de muertes se encontró que el tiempo de retardo en la atención, las enfermedades crónicas, el embarazo son un factor de riesgo de muerte y que la vacunación contra la influenza estacional confiere cierta protección. Los factores propios del huésped como, función inmunológica, estado nutricional, antecedente de vacunación para influenza; y factores propios de las comunidades como densidad de población, calidad y acceso a la atención medica, pueden explicar las variaciones en la mortalidad entre las comunidades; por lo que en

nuestro países necesario estar alerta debido a sus características demográficas, las cuales podrían contribuir potencialmente a la mortalidad por H1N1 (6, 7).

Para el 11 de Junio del 2009 la OMS elevó la alerta a fase 6, lo que se traduce en una pandemia global; en EUA los 2 primeros casos de influenza pandémica fueron encontrados en California, donde se sugirió a través de estos primeros informes que la enfermedad por influenza A H1N1 2009 podría ser comparada con la pandemia por influenza en 1918; se observó que las personas con factores de riesgo para complicaciones severas son las enfermedades crónicas pulmonares, inmunosupresión y embarazo. En 1088 casos confirmados en California con influenza H1N1 se confirmó que estos pacientes tendían a presentar complicaciones, incluso la muerte en aquellos con obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, retardo en la atención médica desde el inicio de los síntomas (2 días o más) y síntomas comunes entre ellos como fiebre, tos y escalofríos (8). Un estudio en Bangladesh mostro que la aplicación de la vacuna contra influenza inactivada reduce la posibilidad de enfermarse por influenza en un 63% en niños mayores de 6 meses de edad y que la inmunización materna contra influenza es una estrategia que confiere protección tanto a madres como a niños después del nacimiento. La inmunización de mujeres embarazadas con la vacuna trivalente ha sido recomendada por la OMS durante más de una década, sin embargo pocas mujeres reciben la vacuna y también ha sido recomendada para niños de entre 6 y 23 meses, porque su efectividad de protección ha sido demostrada (9); otro estudio realizado en Princeton, EUA., informó que es necesaria una selección adecuada para su aplicación y la realización de más estudios que analicen la inhibición de hemaglutinina para la mejora en su elaboración y su correcta utilización (10).

En un estudio realizado en California durante los meses del 2009, se analizaron 3 grupos de pacientes con influenza A tipo H1N1, uno de mujeres no embarazadas en edad reproductiva, otro de embarazadas y uno mas de mujeres en postparto; hospitalizadas o que habían muerto; se encontró que la actual influenza H1N1 puede causar enfermedad severa y muerte, en los grupos de mujeres

embarazadas y en postparto, sin embargo la atención oportuna y el inicio temprano del antiviral puede disminuir la severidad de la enfermedad y el riesgo a la muerte (11, 12).

En Sudáfrica, se confirmaron para octubre del 2009, 12,331 casos de influenza H1N1 y 91 muertes, donde la edad media de las muertes fue de 33.5 años y los factores de riesgo asociados, fueron infección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y embarazo, posteriormente se agregaron enfermedades metabólicas (especialmente obesidad y diabetes mellitus), este pico de mayor número de casos en Sudáfrica fue durante los meses de invierno entre mayo y septiembre (13). La vigilancia en China en el 2009, y un estudio similar en Taiwán, mostraron que la mayoría de las personas infectadas con influenza H1N1 tuvieron una enfermedad menos agresiva y el periodo en el que se detectó al virus por RT-PCR fue de 6 días en ausencia o no de fiebre; además, se encontró que el curso de la enfermedad se acortó debido al uso oportuno en la administración del oseltamivir(14, 15).

En la población militar de San Diego California, se estudiaron a 96,258 militares, de estos 761 pacientes presentaron síntomas sugestivos de influenza, 97 fueron confirmados con H1N1 de los cuales solo 1 paciente fue hospitalizado y no murió; donde se concluyó que la mayoría de la población afectada fueron los más jóvenes con una edad media de 21 años; junto con otros estudios concluyen que el actual brote presenta como debut de la enfermedad y casi en todos los casos una infección respiratoria febril que da como una autolimitación a la severidad de la enfermedad. (16-17)

En México, el instituto nacional de enfermedades respiratorias (INER), presentó en el periodo de marzo a abril 214 consultas con enfermedad sugestiva a influenza de los cuales 98 se hospitalizaron y de estos 18 pacientes se les confirmó por medio de PCR RT con S-OIV, a estos 18 pacientes se les estudió retrospectivamente sus características clínicas y epidemiológicas; donde se concluye 8 pacientes presentaron enfermedades

crónicas (HTA, DM, ASMA y apnea obstructiva del sueño), 3 pacientes tenían vacunación previa contra la influenza estacional del 2008 al 2009, todos concordaron con los síntomas de fiebre >38C, tos, disnea y distres respiratorio; 16 presentaron DHL elevada, 10 creatinina elevada y 11 linfopenia; 14 recibieron oseltamivir durante la hospitalización; 11 necesitaron ventilación mecánica de los cuales 7 murieron después de los 10 a 23 días de iniciados los síntomas. (18).

El análisis de las características del virus de la influenza y de la enfermedad desde perspectivas históricas y contemporáneas es fundamental para definir estrategias adecuadas para la prevención y control, ya que por sus características de distribución y variación genética la influenza no es una enfermedad que se pueda erradicar; además, la mayoría de nuestra población, la cual se atiende en sectores de salud pública, es susceptible de padecer, y requiere una adecuada preparación ante una posible amenaza de epidemia.

México se encuentra clasificado como un país en vías de desarrollo, el cual cuenta con diferentes sistemas de salud pública; pero en todos la población que maneja es de estrato socioeconómico medio bajo, en el cual hay condiciones propicias para la adquisición y diseminación del virus de influenza; el control sanitario es un factor importante a pesar de las medidas preventivas de salud, México es de los países con altos índices de crecimiento demográfico, altas tasas de enfermedades crónico degenerativas y poca educación hacia la actividad física lo que ha provocado una tasa alta de obesidad debido al sedentarismo; estas poblaciones son más susceptibles como ya se menciono y son las que se encuentran en centros de alta concentración como en el Hospital de Infectología del IMSS, por lo que manejamos población con factores de riesgo alto para contraer la enfermedad y desarrollar complicaciones.

En nuestro medio es necesario conocer el manejo crucial de las complicaciones y la detección adecuada y certera de los factores de riesgo de mortalidad, lo que contribuirá a que estos brotes sean cada vez menos fatales, además mejorar la detección de

grupos de riesgo en forma oportuna, disminuir costos y aumentar los beneficios del paciente.

El objetivo de este estudio es evaluar los factores que predicen mortalidad en los pacientes que se presentan con influenza H1N1 en el hospital de Infectología del centro médico nacional “La Raza”, el cual fue el hospital del IMSS donde se concentro la mayor parte de pacientes con este diagnóstico.

3. Planteamiento del Problema

La influenza H1N1 constituye una enfermedad infecciosa de alta mortalidad en nuestro medio, con una letalidad estimada de alrededor 3%.

Los factores que predicen mortalidad en pacientes mexicanos con esta infección se desconocen con precisión. Estudios sugieren asociación con el retardo en la atención médica y la presencia de enfermedades crónicas, sin embargo otros factores no se han establecido. Amerita evaluarse la mortalidad en el hospital de Infectología y establecer factores que puedan predecir mortalidad en nuestra población.

4. Pregunta de Investigación

¿Cuáles son los factores predictores de mortalidad en pacientes con influenza H1N1 atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”?

5. Justificación

El Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS, es uno de los principales hospitales con mayor captación de pacientes con influenza H1N1 referidos de hospitales generales de zona y respectivas clínicas de medicina familiar, además de ser una institución pública donde se atiende población cuyas características permiten analizar factores de riesgo asociados a mortalidad con influenza AH1N1.

El conocimiento de los factores predictivos de mortalidad en pacientes con infección por el Virus de la Influenza Humana AH1N1 permitirá identificar individuos hospitalizados con alto riesgo de fallecer. Dicho conocimiento tiene podrá utilizarse para realizar acciones de atención que permitan controlar la mortalidad.

6. Objetivo

OBJETIVO GENERAL

Identificar los factores que predicen mortalidad en pacientes con influenza A H1N1 atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Identificar si el sexo predice mortalidad en los pacientes con influenza A H1N1 atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Identificar si la edad predice mortalidad en los pacientes con influenza A H1N1 atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Identificar si la creatinina sérica predice mortalidad en los pacientes con influenza A H1N1 atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Identificar si la obesidad predice mortalidad en los pacientes con influenza A H1N1 atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Identificar si el embarazo predice mortalidad en los pacientes con influenza A H1N1 atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Identificar si la aplicación previa de la vacuna contra la influenza estacional predice mortalidad en los pacientes con influenza A H1N1 atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Identificar si el presentar alguna enfermedad concomitante crónico-degenerativa antes del adquirir la infección predice mortalidad en los pacientes con influenza A H1N1 atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Identificar si el tiempo de inicio de tratamiento antiviral predice mortalidad en los pacientes con influenza A H1N1 atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Identificar si el tiempo de atención médica predice mortalidad en los pacientes con influenza A H1N1 atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Identificar si el presentar necesidad de intubación orotraqueal predice mortalidad en los pacientes con influenza A H1N1 atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Identificar si la necesidad de ser atendido en la unidad de cuidados intensivos predice mortalidad en los pacientes con influenza A H1N1 atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”.

7. Hipótesis

Factores como necesidad de intubación, ingreso a la terapia intensiva, enfermedades crónico-degenerativas, embarazo e incremento en la creatinina sérica pueden predecir mortalidad en los pacientes con influenza A H1N1 atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”.

8. Material y Método

7.1 CARACTERÍSTICAS DEL LUGAR:

El estudio se realizará en el Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” del Centro Médico Nacional “La Raza” perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social, en donde los pacientes son enviados de Hospitales Generales de Zona y Hospitales Regionales, para manejo y tratamiento de casos sospechosos y confirmados de influenza.

7.2 DISEÑO DEL ESTUDIO

Casos y controles

- a) Por el control de la maniobra experimental por el investigador:
OBSERVACIONAL
- b) Por la medición del fenómeno en el tiempo: LONGITUDINAL
- c) Por la presencia de un grupo control: COMPARATIVO
- d) Por la dirección del análisis: RETROSPECTIVO

7.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

CASOS

Criterios de Inclusión

- Pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado de infección por influenza AH1N1 mediante RT-PCR

- Con defunción como motivo de egreso hospitalario
- Edad mayor a 18 años

Criterios de Exclusión

- Expediente con datos incompletos.
- Paciente con fallecimiento por causa diferente a influenza.

Criterios de Eliminación

- No aplican

CONTROLES

Criterios de Inclusión

- Pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado de infección por influenza AH1N1 mediante RT-PCR
- Con “Alta por mejoría” como motivo de egreso hospitalario
- Edad mayor a 18 años

Criterios de Exclusión

- Expediente con datos incompletos.

Criterios de Eliminación

- No aplican

7.4 CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

No se realizó cálculo del tamaño de la muestra, ya que se recurrirá a los expedientes de pacientes que estuvieron hospitalizados bajo el diagnóstico de probable influenza del hospital de Infectología del CMN “La Raza” entre enero del 2009 y marzo del 2010.

7.5 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE

Variable: **Mortalidad.**

Definición operativa: Evolución del cuadro del paciente que tuvo como desenlace la defunción.

Tipo de variable: cualitativo

Categoría: nominal dicotómica

Unidades de medición: si/no.

VARIABLES INDEPENDIENTES

Variable: **Sexo**

Definición operativa: femenino o masculino

Tipo de variable: cualitativa

Categoría: dicotómica

Unidad de medición: femenino o masculino.

Variable: **Edad**

Definición operativa: diferencia en años entre la fecha de nacimiento y la fecha de inicio de síntomas del paciente.

Tipo de variable: cuantitativa

Categoría: continua

Unidad de medición: 18 a 65 años

Variable: **Tabaquismo**

Definición operativa: Fumador actual o previo, referido por el paciente.

Tipo de variable: cualitativa

Categoría: nominal dicotómica

Unidad de medición: Si/No

Variable: **Obesidad**

Definición operativa: Índice de masa corporal $\geq 25\text{kg/m}^2$

Tipo de variable: cualitativa

Categoría: nominal dicotómica

Unidad de medición: Si/No

Variable: **Enfermedades concomitantes.**

Definición operativa: Antecedente de enfermedad crónico degenerativa. (EPOC, diabetes, hipertensión arterial sistémica, asma, neoplasias) reflejada en el expediente o referida por el paciente

Tipo de variable: cualitativa

Categoría: nominal politómica

Unidad de medición: si/no

Variable: **Embarazo**

Definición operativa: serán aquellas mujeres que al momento del contacto o de presentar los síntomas y ser confirmado para influenza A H1N1 se encuentren embarazadas sin importar el trimestre en el que se encuentre.

Tipo de variable: cualitativa

Categoría: nominal dicotómica

Unidad de medición: si/no

Variable: **Antecedente devacunación contra influenza estacional**

Definición operativa: serán aquellas personas las que al momento del contacto o debut de los síntomas ya se encontraban vacunadas reciente o en algún momento de su vida contra el virus de la influenza estacional.

Tipo de variable: cualitativa

Categoría: nominal dicotómica

Unidad de medición: si/no

Variable: **Tiempo de inicio del tratamiento antiviral**

Definición operativa: Diferencia de días entre el inicio de síntomas referido por el paciente y el día en el que inicio con el tratamiento antiviral.

Tipo de variable: cuantitativa

Categoría: numérica

Unidades de medición: Días

Variable: **Tiempo de inicio de la atención medica**

Definición operativa: Días transcurridos desde la aparición de dos o mas síntomas hasta el primer contacto con el servicio medico y el inicio de su tratamiento.

Tipo de variable: cuantitativa

Categoría: continua

Unidades de medición: Días

Variable: **necesidad de intubación**

Definición operativa: aquellos pacientes los que debido a la exacerbación de los síntomas con insuficiencia respiratoria, y considerando los parámetros en la gasometría arterial, ameritaron intubación orotraqueal con asistencia mecánica ventilatoria.

Tipo de variable: cualitativa

Categoría: nominal dicotómica

Unidad de medición: si/no

Variable: **necesidad de ingreso a terapia intensiva**

Definición operativa: serán aquellos pacientes que a criterio del médico tratante y el médico de terapia intensiva requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

Tipo de variable: cualitativa

Categoría: nominal dicotómica

Unidad de medición: si/no.

7.6 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El investigador principal y los colaboradores realizaron el análisis de pacientes hospitalizados con el diagnóstico de probable influenza en el Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” Centro Médico Nacional “La Raza”, entre enero del 2009 y marzo del 2010.

A los pacientes a su ingreso se les realizó la prueba confirmatoria para detección del antígeno por PCR (polymerase chain reaction). Las muestras se recolectaron del exudado nasofaríngeo con hisopos de punta sintética (polyester o dacrón) y la base de aluminio o plástico, posterior a la toma se colocaron en un tubo con medio de transporte viral, previamente identificado con el nombre completo del paciente, número de afiliación y número de folio asignado por SINOLAVE. La muestra se envió a la Unidad de Investigación Biomédica en Inmunología e Infectología del Hospital de Infectología La Raza, donde el proceso de la muestra constó de 4 pasos, el primer paso fue la inactivación del virus donde le confirió protección al RNA estabilizándolo; el segundo paso fue la extracción de ácidos nucleicos; en el tercero se adicionaron 4 “primers”, que son sondas previamente diseñadas con secuencias conocidas de 4 diferentes tipos de virus de influenza (RNA humano, estacional, A H1N1 pandémica y A H1N1 mutada) y por último se amplificó por medio de la técnica de RT PCR (reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real), un tipo de PCR que se analiza solo una vez o en punto final. La PCR es una amplificación directa de un gen o un fragmento de DNA o

indirecta de un RNA (DNA complementario), donde es imprescindible que se conozca la secuencia de una parte del DNA o RNA que se requiere amplificar; la amplificación consta de 3 pasos: desnaturalización, hibridación y replicación. Así podremos interpretar con la amplificación de sus respectivas sondas, en caso de ser positivo y reconocer el primer, a que tipo de influenza pertenece.

-Al tiempo en el que se realizó el estudio confirmatorio se hizo el análisis por medio del interrogatorio con el instrumento de captura para analizar los factores de riesgo de los pacientes así como el debut y evolución de sus síntomas.

- Se visitó a los pacientes ya confirmados para el registro de la evolución de los síntomas y complicaciones, así como de revisión de los exámenes de laboratorio y estudios de gabinete.

- Se complemento con la revisión del expediente clínico.

- Se recolecto los datos basales de manera diaria hasta su alta, ya sea por mejoría o defunción.

- El análisis se realizó en el paquete estadístico SPSS versión 15.

- Al finalizar la captura y análisis se procederá al escrito del documento final.

- Se finalizara el trabajo con su redacción para publicación.

9. Análisis Estadístico

A. Forma de captura y validación de la información en la computadora.

La recolección de los datos se realizará mediante el interrogatorio y revisión del expediente clínico del paciente, se evaluarán los resultados de laboratorio tomando en cuenta la evolución diaria del paciente (Hoja de recolección de datos – Anexo 1).

La información de las encuestas será capturada y codificada en una base de datos

B. Forma en que se describirán los datos:

Las variables se describirán como continuas y cualitativas nominales. Las pruebas estadísticas a utilizar serán:

- **Análisis descriptivo:** Frecuencias simples, medidas de tendencia central y de dispersión.
- **Análisis univariado:** Para el análisis de riesgo se realizara el cálculo de razón de momios (OR) y calculo de valor de p por χ^2 o prueba exacta de Fisher según el caso.
- **Análisis Multivariado:** Se realizara un análisis de regresión logística con todas aquellas variables que repercutan directamente sobre las concentraciones del resultado del pronóstico del paciente.

Se considerarán como significativos los valores de $p < 0.05$

C. Se utilizará el paquete estadístico SPSS versión 17

10. Aspectos Éticos

El desarrollo del protocolo estará regido por los principios especificados en la Declaración de Ginebra con su corrección más reciente en la 46ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, en Estocolmo, Suecia, realizada en septiembre del 2004; y la Declaración de Helsinki enmendada en la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia en octubre del 2000, con nota de clarificación del párrafo 30 realizada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial realizada en Tokio del 2004.

Según los criterios del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo “De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos”, capítulo Único, Artículo 17, inciso I, el protocolo se considera como *Investigación con Riesgo Mínimo*.

Por lo tanto, “La Comisión de Ética, por razones justificadas, podrá autorizar que el consentimiento informado se obtenga sin formularse escrito”, según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo “De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos”, Capítulo Único Artículo 23.

Finalmente, según la Norma que establece las disposiciones para la Investigación en Salud en el Instituto Mexicano del Seguro Social, “el personal que realiza actividades de Investigación en salud en el IMSS deberán de efectuarlos con apego a los códigos de ética nacionales e internacionales”

11. Recursos

10.1 RECURSOS HUMANOS.

1. Investigador principal: Dr. José Antonio Mata Marin.

Médico Adscrito al servicio de Infectología del Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”, Centro Médico Nacional La Raza

2. Tesista: Dra. Claudia Angélica Vásquez Mota Velasco

Médico residente del servicio de Patología Clínica del Hospital General “DR. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza”.

3. Co-asesor: Dr. Jesús Gaytán Martínez.

Médico Jefe del servicio de Infectología adultos del Hospital de Infectología “. Daniel Méndez Hernández”, Centro Médico Nacional La Raza.

4. Investigadores asociados: Dr. Iván de Jesús Ascencio Montiel y Dr. Rafael Arias Flores: Médicos residentes de Epidemiología.

10.2 RECURSOS MATERIALES:

1. Hojas de recolección de datos.
2. Bolígrafos y lápiz
3. Una computadora
4. Hojas blancas

10.3 RECURSOS FINANCIEROS.

1. Este estudio no requiere de financiamiento externo, debido a que se realizara con los recursos proporcionados por la unidad y por lo mismos investigadores.

12. Cronograma de Actividades

MES	Diciembre 2009	Enero 2009	Febrero 2009	Marzo 2009	Abril 2009	Mayo 2010	Junio 2010	Julio 2010	Agosto 2010
Recuperación y revisión bibliográfica.									
Elaboración de protocolo									
Presentación del protocolo al comité de investigación									
Recolección de información									
Análisis de resultados									
Escritura e informe de resultados									
Presentación de la versión final									

13. Resultados

Características de la población

Se incluyeron un total de 33 pacientes con infección por Influenza AH1N1 confirmada por RT-PCR de los cuales 11 fueron casos (pacientes fallecidos) y 22 controles (pacientes que se egresaron por mejoría).

El promedio de edad de los participantes del estudio fue de 35 ± 12.5 años siendo similar entre los casos y los controles (36.2 ± 13.8 vs. 34.4 ± 12.2 años, $p=0.688$).

El 36.2% fueron varones, siendo mayor la proporción en los casos que en los controles (63.6% vs. 22.7% , $p=0.035$).

El 100% de los casos y el 13.6% de los controles, requirieron hospitalización en Unidad de Cuidados intensivos ($p<0.001$).

De igual forma, los casos presentaron mayor tiempo medio en días del cuadro al momento en que recibieron la primera atención médica (4.8 ± 3.8 días vs. 2.3 ± 2.1 días, $p=0.032$), días del cuadro hasta que se hospitalizaron (8.4 ± 2.8 vs. 5.2 ± 4.3 , $p=0.035$), día de iniciado el cuadro hasta iniciar tratamiento con oseltamivir (8.5 ± 3.0 vs. 5.0 ± 4.5 , $p=0.034$) y menor duración de estancia en la unidad de cuidados intensivos (1.6 ± 4.9 vs. 13 ± 7.2 , $p=0.007$) [Tabla 1].

Tabla 1. Características basales de los pacientes con infección por virus de la Influenza A/H1N1

Característica	Casos n= 11 (%)	Controles n= 22 (%)	Valor de <i>P</i>
Sexo masculino	7 (63.6)	5 (22.7)	0.035 *
Edad	36.2 ±13.8	34.2 ±12.2	0.688
Ausencia de vacunación anti-influenza en el año previo	11 (100)	15 (78.9)	0.674
Consumo de tabaco actual o previo	5 (45.5)	10 (45.5)	0.999
Sobrepeso u obesidad	7 (63.6)	13 (59.1)	0.604
Diagnóstico de enfermedad crónica†	5 (45.5)	4 (18.2)	0.097
Hospitalización en UCI	11 (100)	3 (13.6)	>0.001 *
Tratamiento con oseltamivir	10 (90.9)	20 (90.1)	0.999
Días del cuadro a la primera atención médica	4.8 ± 3.8	2.3 ± 2.1	0.032 *
Días del cuadro a la hospitalización en Infectología	8.4 ± 2.8	5.2 ± 4.3	0.035 *
Días del cuadro al inicio de oseltamivir	8.5±3.0	5.0 ± 4.5	0.034 *
Días del cuadro a su ingreso en UCI	9.4 ± 2.8	7.7 ± 3.2	0.378
Duración de la hospitalización(días)	4.7 ± 3.5	4.5 ± 3.4	0.848
Duración de la hospitalización en UCI(días)	1.6 ± 4.9	13 ± 7.2	0.007 *

Los datos se presentan en número (%) o promedio ± DE. Valor de p, prueba t-Student, χ^2 ó prueba exacta de Fisher. * p<0.05. † Diabetes tipo 2, hipertensión, asma o infección por VIH. UCI, unidad de cuidados intensivos.

Factores de riesgo asociados a mortalidad.

Los factores de riesgo asociados a mortalidad fueron: el sexo masculino (OR 5.95, IC95% 1.22 - 28.95, $p= 0.004$), hospitalización en UCI (OR 11.5, IC95% 5.42 – 244, $p<0.001$), necesidad de intubación orotraqueal (OR 11.5, IC95% 5.42 – 244, $p<0.001$), atención médica tardía (> 3 días) (OR 6.94, IC95% 1.29 – 37.03, $p= 0.018$), inicio de tratamiento antiviral con oseltamivir (> 3 días) (OR 10.0, IC95% 1.07- 93.43, $p=0.039$) y creatinina sérica al ingreso > 1.0mg/dL (OR 11.2, IC95% 1.05 – 120.32, $p=0.004$).

Tabla 2. Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con infección por influenza A/H1N1. Análisis bivariado.

Factor de riesgo	Análisis bivariado	
	OR (IC 95%)	Valor de <i>P</i>
Sexo masculino	5.95 (1.22 - 28.95)	0.004*
Ausencia de vacunación anti-influenza en el año previo	11.12 (0.57 - 215.3)	0.057
Consumo de tabaco actual o previo	0.88 (0.18 - 4.38)	0.885
Sobrepeso u obesidad	0.62 (0.09 - 3.91)	0.609
Diagnóstico de enfermedad crónica†	3.12 (0.62 – 15.79)	0.160
Hospitalización en UCI	11.5 (5.42 – 244.0)	<0.001*
Necesidad de intubación orotraqueal	11.5 (5.42 – 244.0)	<0.001*
Inicio de atención médica >3 días	6.94 (1.29 – 37.03)	0.018*
Inicio de oseltamivir >3 días	10.0 (1.07- 93.43)	0.039*
Creatinina >1.0mg/dL	11.2 (1.05 – 120.32)	0.004*

†Diabetes tipo 2, hipertensión, asma ó infección por VIH. OR, razón de momios; IC95%, intervalo de confianza 95%. * $p<0.05$

No se encontró asociación entre la mortalidad y la ausencia de vacunación anti-influenza en el año previo, el sobrepeso u obesidad, el consumo de tabaco actual o previo ni con el diagnóstico previo de enfermedad crónica. [Tabla 2]

Al realizar el análisis multivariado, la atención médica tardía (> 3 días) permaneció estadísticamente significativo después de ajustar por sexo, edad, tabaquismo y presencia de enfermedad crónica (aOR 11.02, IC95% 1.59 – 76.25, $p=0.015$) [Tabla 3].

Tabla 3. Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con infección por influenza A/H1N1. Análisis multivariado.

Factor de riesgo	Análisis multivariado	
	aOR (IC 95%)	Valor de <i>P</i>
Inicio de atención médica >3 días	11.02 (1.59 – 76.25)	0.015*
Sexo masculino	2.73 (0.52 – 14.28)	0.233
Edad	1.02 (0.95 – 1.01)	0.549
Consumo de tabaco actual o previo	1.19 (0.16 – 8.92)	0.867
Diagnóstico de enfermedad crónica†	4.91 (0.58 – 41.42)	0.144

aOR, razón de momios ajustada; IC95%, intervalo de confianza 95%. * $p<0.05$

14. Discusión

A comienzos del mes de abril del 2009, las unidades de cuidados médicos fueron alertadas porque el número de casos de influenza estacional no había disminuido a lo esperado; ya a finales de mes se confirmó que el brote se debía a un nuevo virus de influenza tipo A H1N1; el cual, ya para finales de septiembre se confirmaban 146 muertes en toda la República Mexicana. Debido a esta pandemia, se considera evaluar a nuestros pacientes con estudios propios que nos corrobore y/o nos revele aquellos factores de riesgo asociados a influenza A H1N1 que se presentan con mayor frecuencia en pacientes de hospitales de 3er nivel del IMSS.

Describimos un estudio de casos y controles en pacientes con diagnóstico confirmado de infección del virus de la influenza tipo A H1N1, hospitalizados en el Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” de Centro Médico Nacional “La Raza”.

Las características que se asociaron en los pacientes con infección por el virus de la influenza A H1N1 fueron el sexo masculino, el cual se describe en todos los estudios realizados de este tipo, sin encontrar una diferencia marcada como principal característica de la población; sin embargo, del total de los pacientes captados el 63% fueron mujeres y para el grupo de casos fue significativo el sexo masculino; la hospitalización en UCI se maneja en todos los estudios revisados y este es una característica importante que presentan la mayoría de los pacientes estudiados además de ser un factor de riesgo de mortalidad y complicación de la enfermedad, los

pacientes que tuvieron necesidad de ingreso a la UCI y los días de estancia en este servicio estuvieron asociados con el incremento del riesgo de mortalidad con cada día de estancia; el retraso en acudir a la atención médica, y de iniciar tratamiento antiviral con oseltamivir, se asociaron también a incremento de mortalidad.

Encontramos que todos nuestros casos presentaron la necesidad de ingreso a la unidad de cuidados intensivos, con un promedio de días de estancia hasta su muerte de 1 a 5 días y de estos pacientes el 100% requirió intubación orotraqueal, con un promedio de 8 días de ingreso al hospital después de iniciado los síntomas; datos similares se dieron en 4 estudios realizados, 2 sobre pacientes con enfermedad crítica por influenza A H1N1 realizado por el Dr. Guillermo Domínguez Cherit en México y el del Dr. AnandKumar en Canadá, otro del Dr. Santiago EcheverríaZuno de México y el del Dr. Janice K. Louie hecho en California de diferentes centros de atención médica; donde coincidió que el 100% de sus pacientes que fallecieron estuvieron en el servicio de UCI, pero se difirió sobre la necesidad de intubación para los pacientes fallecidos ya que en el artículo realizado en Canadá ninguno requirió intubación y del realizado en México solo 2 pacientes de 24 que fallecieron requirieron intubación. (6, 8, 19, 20)

De los 11 casos que evaluamos, 7 fueron del sexo masculino, pero no es un dato que se tomo en cuenta en la mayoría de artículos que hablan sobre factores de predicción de mortalidad y no hay cifras significativas que los relacione, aun así el estudio realizado en Canadá muestra que de 29 fallecimientos 8 eran hombres (27.6%) y 21 mujeres (72.4%); sin embargo, si se menciona en la mayoría de publicaciones como una

realizada en China sobre el sexo masculino como factor de riesgo para adquirir la infección por influenza A H1N1. (14, 20).

Una relación muy significativa fue la elevación de la creatinina sérica, pero solo en los pacientes que fueron confirmados con influenza A H1N1, hayan fallecido o no, sin ser este factor predictivo de mortalidad; en nuestro estudio la elevación de la creatinina sérica se presentó en los 11 casos y fue estadísticamente significativa (14, 18, 19).

El uso oportuno del antiviral oseltamivir en los primeros días de iniciados los síntomas de influenza, disminuye el riesgo de muerte y complicaciones, similar en algunos estudios realizados en China, México, Canadá y EUA, en los cuales se menciona como factor de riesgo para muerte el uso del antiviral después de 48 hrs de iniciado el cuadro clínico y el riesgo va aumentando según vayan aumentando los días de retardo en el inicio del tratamiento, especialmente en la población de embarazadas. Situación que también se confirma en los lineamientos de la OMS sobre el inicio oportuno del oseltamivir ante la sospecha de influenza principalmente en embarazadas; además, el riesgo de mortalidad también se incrementa por el retardo de los pacientes para acudir a atención médica posterior al primer día del inicio de la sintomatología (6, 8, 11, 14, 18, 19, 20).

Las principales limitaciones de nuestro estudio estriban en el tamaño de muestra de únicamente 33 pacientes y la selección de pacientes hospitalizados, que representan a pacientes de un hospital de un tercer nivel de atención médica. El primer aspecto explica la falta de precisión en el estimador de riesgo y la segunda podría limitar la

aplicabilidad de los resultados a pacientes hospitalizados de un segundo nivel de atención médica.

El estudio se inicio a finales del segundo brote epidemiológico, donde ya habían disminuido el número de casos, esto impacto en la recepción de pacientes, los cuales además de que eran en su mayoría referidos de otras unidades, traían iniciado el oseltamivir ante la sospecha.

Sin embargo, nuestro estudio presenta ventajas importantes como es el diseño de casos y controles, altamente eficiente para establecer asociaciones causales y el modelo de regresión logística multivariado realizado para establecer la independencia de los factores predictores encontrados. Los datos fueron tomados por interrogatorio directo con los pacientes, se pudo seguir la evolución de cada paciente hasta el deceso o la mejoría, llevar las pruebas de confirmación directamente, así como la revisión de expedientes.

Este tipo de estudio es útil en problemas de salud poco frecuentes, ocupa menor tiempo de estudio y menos costo que un estudio de cohorte, da características simultáneas de los efectos de una variedad de posibles factores de riesgo del problema de salud presente, requiere menor número de muestra y se estima cercanamente el riesgo relativo verdadero. La desventaja que presenta es ser susceptible a sesgo, no sirve para estimar otros posibles efectos de una exposición e inapropiado cuando se mide de forma continúa.

Con la experiencia de este estudio y todos los que se han ido presentando antes y después de la ultima pandemia nos amplía el panorama de la pandemia a la cual se

estuvo expuesto en México durante el 2009; deberán realizarse estudios semejantes con mayor número de pacientes, donde se puedan analizar más variables así como poder establecer mejores inferencias en algunos grupos vulnerables, tal es el caso de las embarazadas, obesos, con enfermedades concomitantes, etc.

Con estos datos, podemos inferir ahora sobre medidas de protección, así como insistir en la campañas de vacunación para influenza estacional e influenza A H1N1 hacia todas las edades de la población y en particular aquellas con mas factores de riesgo para contraer la enfermedad o de complicación como son mujeres embarazadas, varones y extremos de la vida. Como otro riesgo importante es el evitar las maniobras invasivas de intubación orotraqueal ya que este fue uno de los factores que aumento el riesgo de mortalidad probablemente debido a infecciones bacterianas agregadas. El realizar reservas preventivas para tener suficiente cantidad de oseltamivir ante un nuevo brote y contar con todo el equipo de protección para los trabajadores de las instituciones de salud o en riesgo de contagio, así como información adecuada.

En conclusión La detección temprana de los signos y síntomas de esta enfermedad, la atención médica inmediata, el tratamiento antiviral y la terapia respiratoria, permiten disminuir la progresión de la enfermedad y la tasa de mortalidad.

15. Bibliografía

1. Wenzel RP, Edmond MB. Preparing for 2009 H1N1 Influenza. *N Engl J Med* 2009; 361:1991-3.
2. Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, Lopez-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Hernandez M, Miller MAN. Division of Epidemiology and Population Studies, Fogarty International Center, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2009; 361:674-9.
3. Munster VJ, de Wit E, van den Brand JM, Herfst S, Schrauwen EJ, Bestebroer TM, van de Vijver D, Boucher CA, Koopmans M, Rimmelzwaan GF, Kuiken T, Osterhaus AD, Fouchier RA. Pathogenesis and transmission of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza virus in ferrets. *Science* 2009; 325:481-3.
4. Loo YM, Gale M Jr. Influenza: fatal immunity and the 1918 virus. *Nature* 2007; 445:267-8.
5. Juan Garcia-Garcia, Celso Ramos. La influenza un problema vigente de salud pública. *Sal Pub Mex* 2006; 48:244-267.
6. Echevarría-Zuno S, Mejía-Aranguré JM, Mar-Obeso AJ, Grajales-Muñiz C, Robles-Pérez E, González-León M, Ortega-Alvarez MC, Gonzalez-Bonilla C, Rascón-Pacheco RA, Borja-Aburto VH. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *Lancet* 2009; 374:2072-9.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: novel influenza A (H1N1) virus infection - Mexico, March-May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:585-9.

8. Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, Vugia D, Harriman K, Matyas B, Glaser CA, Samuel MC, Rosenberg J, Talarico J, Hatch D; California Pandemic (H1N1) Working Group. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009; 302:1896-1902.
9. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E, Omer SB, Shahid NS, Breiman RF, Steinhoff MC. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 2008; 359:1555-64.
10. Ndifon W, Dushoff J, Levin SA. On the use of hemagglutination-inhibition for influenza surveillance: surveillance data are predictive of influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 2009; 27:2447-2452.
11. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA; California Pandemic (H1N1) Working Group. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med* 2010; 362:27-35.
12. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, Lindstrom S, Louie JK, Christ CM, Bohm SR, Fonseca VP, Ritger KA, Kuhles DJ, Eggers P, Bruce H, Davidson HA, Lutterloh E, Harris ML, Burke C, Cocoros N, Finelli L, MacFarlane KF, Shu B, Olsen SJ. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009; 374:451-458.
13. Archer B, Cohen C, Naidoo D, Thomas J, Makunga C, Blumberg L, Venter M, Timothy G, Puren A, McAnerney J, Cengimbo A, Schoub B. Interim report on pandemic H1N1 influenza virus infections in South Africa, April to October 2009: epidemiology and factors associated with fatal cases. *Euro Surveill* 2009; 14: 1-5.
14. Cao B, Li XW, Mao Y, Wang J, Lu HZ, Chen YS, Liang ZA, Liang L, Zhang SJ, Zhang B, Gu L, Lu LH, Wang DY, Wang C. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med* 2009; 361:2507-17.
15. Chien YS, Su CP, Tsai HT, Huang AS, Lien CE, Hung MN, Chuang JH, Kuo HS, Chang SC. Predictors and outcomes of respiratory failure among hospitalized pneumonia patients with 2009 H1N1 influenza in Taiwan. *J Infect* 2009; 29:168-174.

16. Crum-Cianflone NF, Blair PJ, Faix D, Arnold J, Echols S, Sherman SS, Tueller JE, Warkentien T, Sanguineti G, Bavaro M, Hale BR. Clinical and epidemiologic characteristics of an outbreak of novel H1N1 (swine origin) influenza A virus among United States military beneficiaries. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1801-10.
17. Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, Gubareva LV, Xu X, Bridges CB, Uyeki TM. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360:2605-15.
18. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, Ramirez-Venegas A, Rojas-Serrano J, Ormsby CE, Corrales A, Higuera A, Mondragon E, Cordova-Villalobos JA. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361:680-689.
19. Domínguez-Cherit G, Lapinsky S, Macias A, Pinto R, Espinosa-Perez L, de la Torre A, Poblano-Morales M, Baltazar-Torres JA, Bautista E, Martinez A, Martinez M, Rivero E, Valdez R, Ruiz-Palacios G, Hernández M, Stewart T, Fowler R. Critically Ill Patients With 2009 Influenza A(H1N1) in México. *JAMA* 2009; 302:1880-1887.
20. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook D, Marshall J, Lacroix J, Stelfox T, Bagshaw S, Choong K, Lamontagne F, Turgeon A, Lapinsky S, Ahern S, Smith O, Siddiqui F, Jouvett P, Khwaja K, McIntyre L, Menon K, Hutchison J, Hornstein D, Joffe A, Lauzier F, Singh J, Karachi T, Wiebe K, Olafson K, Ramsey C, Sharma S, Dodek P, Meade M, Hall R, Fowler R. Critically Ill Patients With 2009 Influenza A(H1N1) Infection in Canada. *JAMA* 2009; 302:1872-1879.
21. White D, Angus D. Preparing for the Sickest Patients With 2009 Influenza A(H1N1). *JAMA* 2009; 302:1905-1906.

16. Anexos

INSTRUMENTO DE CAPTURA

Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández"
Cuestionario Hospitalización por Influenza A H1N1

Nombre _____ FECHA [_ . _] dd [_ . _] mm
[_ . _] aa

Sexo: M F Edad _____

Cama _____ Afiliación _____

Antecedentes Personales

- Ocupación actual [_____]
- En el último año ¿recibió la vacuna contra la influenza? Si No
Fecha de ultima dosis [_ . _] dd [_ . _] mm [_ . _] aa
¿Ha recibido la vacuna contra la influenza en años previos? 2005 2006
2007 2008

Tabaquismo

- ¿Fuma actualmente? Si No
- ¿Alguna vez en su vida, ha fumado tabaco? Si No
- En toda la vida ¿ha fumado más de 100 cigarrillos(5 cajetillas)? Si No
¿A que edad comenzó a fumar? _____ años
¿Cuánto tiempo lleva fumando? [_ . _] dd [_ . _] mm [_ . _] aa
¿Cuánto cigarrillos fumas(fumabas) al día? [_____]
- ¿En tu escuela, hogar o trabajo, hay personas que fumen cerca de ti? Si No
- ¿Cuánto tiempo has estado expuesto al cigarrillo de estas personas? [_ . _] mm
[_ . _] aa

Consumo Alcohol

- ¿Consume bebidas alcohólicas actualmente? Si No
- ¿Con que frecuencia consume usted alcohol? [_ . _] dd [_ . _] ss [_ . _] mm [_ . _] aa
- ¿Qué cantidad de alcohol consume usted? [_____] copas

Obesidad

- En el último mes, ¿realizo usted ejercicio o deporte por lo menos 30 minutos por semana, que te hiciera sudar y respirar más rápido? Si No ¿Cuántos días? [_____] horas/semana

▪ Somatometría Peso [_____] kg Medido Referido Talla [_____]cm Medido
 Referido

Enfermedades concomitantes

Diabetes tipo 2 Hipertensión Asma EPOC TB
 Pulmonar
 VIH/SIDA Consumo esteroides Embarazo SDG: _____
 Otra _____

Final de evolución

Alta Fecha: [_.]dd [_.]mm [_.]aa
 Mejoría Resolución Traslado
 Voluntaria Administrativa

Defunción Fecha: [_.]dd [_.]mm [_.]aa

Causas de defunción: _____

Contacto con casos de influenza y uso de precauciones

▪ En el último mes, ¿estuvo usted en contacto con persona con síntomas de vías respiratorias? Si No
 Donde [_____] Fecha de ultimo contacto [_.]dd [_.]mm
 [_.]aa

Resultado de las pruebas

▪ **Prueba rápida** Fecha: [_.]dd [_.]mm
 [_.]aa
 Resultado: Negativa Influenza A Influenza B

▪ **Prueba confirmatoria (RT-PCR)** Fecha: [_.]dd [_.]mm
 [_.]aa
 Resultado: Negativa Influenza Aestacional Influenza
 AH1N1

Estudio de Convivientes

Relación	Edad	Fecha de Cuadro de IVRS
_____	_____	[_.]dd [_.]mm [_.]aa
_____	_____	[_.]dd [_.]mm [_.]aa
_____	_____	[_.]dd [_.]mm [_.]aa
_____	_____	[_.]dd [_.]mm [_.]aa

Evolución

Síntoma	Evolución a partir de la fecha de Inicio																									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	
Fiebre																										
Cefalea																										
Ataq Edo General																										
Tos																										
Odinofagia																										
Dolor Abdominal																										
Rinorrea Hialina																										
Escalofríos																										
Disfonía																										
Mialgias																										
Artralgias																										
Lumbalgia																										
Conjuntivitis																										
Congestión Nasal																										
Diarrea																										
Dolor Torácico																										
Disnea																										
Hemoptisis																										
Crepitaciones																										
Rx																										
Otro																										
Atención Primaria																										
HGZ																										
Antibiotico1																										
Antibiotico2																										
Antibiotico3																										
Antiviral																										
Ingreso Infecto																										
Ingreso UCI																										
Intubación																										
Leucos#																										
Neutro#																										
Linfo#																										
Mono#																										
Eosino#																										
Hb																										
Hto																										
VCM																										
HCM																										
Plaq#																										
VPM																										
Gluc																										
Úrea																										
Cr																										
AST																										
ALT																										
TP																										
TTP																										
Na ⁺⁺																										
K																										
Cl																										
pH																										
PCO ₂																										
PO ₂																										
HCO ₃																										