



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO**



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**EFFECTOS TEMPORALMENTE ASOCIADOS A LA
ADMINISTRACION DE LA VACUNA H1N1, EN LOS
TRABAJADORES DEL H.G.Z. No 8 "DR. GILBERTO FLORES
IZQUIERDO"**

T E S I S
QUE REALIZÓ PARA OBTENER EL TITULO DE POSTGRADO EN
LA ESPECIALIDAD DE:

MEDICINA FAMILIAR

P R E S E N T A
DR. ISRAEL MUÑOZ LOBATO

ASESORES:
DR. ESPINOZA ANRUBIO GILBERTO

DR. ESPINOZA ANRUBIO GILBERTO
ENCARGADO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL H.G.Z. CON UMF No 8
GILBERTO FLORES IZQUIERDO I.M.S.S.

CD. DE MEXICO, D. F. FEBRERO 2011.



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.

CONOCER LOS EFECTOS TEMPORALMENTE ASOCIADOS A LA ADMINISTRACION DE LA VACUNA H1N1, EN LOS TRABAJADORES DEL H.G.Z. No 8 "DR. GILBERTO FLORES IZQUIERDO" Y PUBLICARLOS

MATERIALY METODOS:

Tipo de investigación: Prospectivo, Transversal, Descriptivo, Observacional. Criterios de inclusión: Trabajadores de Base del H.G.Z. No 8, que se hayan aplicado la vacuna, sin distinción de sexo y edad. Criterios de exclusión: Pacientes que no firme carta de consentimiento informado. Tamaño de la muestra: 250 pacientes con intervalo de confianza de 90%, proporción 0.30, amplitud total del intervalo de confianza 0.10. Variables: Nombre, edad, sexo, estado civil, área de trabajo, ocupación, síntomas relacionados, tiempo de presentación y duración, haber sufrido Sx de Guillain Barre, Esclerosis Multiple, problemas sanguíneos, opinión acerca de la pandemia, país de origen de la vacuna .

RESULTADOS

Los efectos temporalmente asociados a la vacuna tuvo una prevalencia del 21%, no podrá determinarse la frecuencia de un sexo u otro ya que de 250 pacientes 62% son femeninos y 38% son masculinos y en todos los análisis la prevalencia mayoritaria es femenina. Por edad la mayoría estuvo entre 21 a 30 años, con el 33.6%, no se encontró una relación con el estado civil, en relación a la ocupación el 45.2% pertenecen al área de enfermería y el 30.8% al área médica. La distribución por áreas fue que el: 34.4% fue de urgencias, la mayoría de los pacientes, fueron del turno matutino con el 42%. No se encontró una relación significativa de las alergias con efectos asociados a la vacuna.

Llama la atención que la obesidad como enfermedad crónica si tuvo un relación importante con efectos asociados a la vacuna ya que por lo menos hasta el 4.8% tuvo algún efectos asociado, los efectos mas comúnmente reportados a la en asociación a la vacuna fueron: mialgias con el 41.2%, reacción local de la vacuna con el 35.2%, y cuadro gripal con el 28.8%, se buscaron otros efectos no mencionados en la encuesta y se encontró que: 1.6% reporto artralgiyas diversas, se encontró además que la presentación de los efectos fue hasta la segunda y quinta semana después de la aplicación de la vacuna y que la duración de los efectos asociados fue hasta de 40 días.

CONCLUSIONES:

Los efectos asociados a la vacuna H1N1 han sido poco estudiados fue realmente difícil encontrar estudios con una prevalencia confiable. Considero que un estudio mayor debería tener la misma cantidad de mujeres y de hombres para poder determinar su frecuencia por genero, afortunadamente no tuve evidencia de que las alergias tuvieran relación a un efecto mas grave.

Los efectos en su mayoría se relacionaron con síntomas de cuadro gripal, sin mayor evidencia de complicaciones graves, el seguimiento de los pacientes que presentaron síntomas con una duración a treinta días debería ser más vigilado con un seguimiento individualizado.

**EFFECTOS TEMPORALMENTE ASOCIADOS A
LA ADMINISTRACION DE LA VACUNA H1N1,
EN LOS TRABAJADORES DEL H.G.Z. No 8
GILBERTO FLORES IZQUIERDO.**

AUTORIZACIONES

DR. FRANCISCO XAVIER PADILLA DEL TORO
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA/ UMF # 8
“GILBERTO FLORES IZQUIERDO”

DR. GILBERTO ESPINOZA ANRUBIO
ENCARGADO DE LA COORDINACION CLINICA DE EDUCACION E
INVESTIGACION EN SALUD
DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA/ UMF # 8
“GILBERTO FLORES IZQUIERDO”

**TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA FAMILIAR
DR. GILBERTO ESPINOZA ANRUBIO
DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA/ UMF # 8
“GILBERTO FLORES IZQUIERDO”**

**ASESOR CLINICO Y METODOLOGICO DE TESIS
DR. GILBERTO ESPINOZA ANRUBIO
ENCARGADO DE LA COORDINACION CLINICA DE EDUCACION E
INVESTIGACION EN SALUD**

INDICE

ANTECEDENTES
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
JUSTIFICACION
OBJETIVOS
HIPOTESIS
MATERIALES Y METODOS
TIPO DE ESTUDIO
DISEÑO DEL INVESTIGACION
POBLACION, LUGAR Y TIEMPO
MUESTRA
CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION Y
ELIMINACION
VARIABLES
DISEÑO ESTADISTICO
INSTRUMENTOS DE RECOLECCION DE DATOS
METODOS DE RECOLECCION DE DATOS
MANIOBRAS PARA EVITAR Y CONTROLAR SESGOS
CRONOGRAMA
RECURSOS HUMANOS, MATERIALES, FISICOS Y
FINANCIAMIENTO DEL ESTUDIO
CONSIDERACIONES ETICAS
RESULTADOS
DISCUSION
CONCLUSIONES
BIBLIOGRAFIA
ANEXOS

ANTECEDENTES:

La gripe, gripa o influenza es una enfermedad infecciosa de aves y mamíferos causada por un tipo de virus de ARN de la familia de los Orthomyxoviridae. Las palabras *gripe* y *gripa* proceden de la francesa *grippe* (procedente del suizo-alemán *grupi* (acurrucarse), mientras que *influenza* procede del italiano. En los seres humanos afecta a las vías respiratorias, inicialmente puede ser similar a un resfriado y con frecuencia se acompaña de síntomas generales como fiebre, dolor de garganta, debilidad, dolores musculares (mialgias), dolor estomacal, articulares (artralgias), y de cabeza (cefalea), con tos (que generalmente es seca y sin mucosidad) y malestar general.^[1] En algunos casos más graves puede complicarse con pulmonía (neumonía), que puede resultar mortal, especialmente en niños pequeños y sobre todo en ancianos. Aunque se puede confundir con el resfriado (catarro) común, la gripe es una enfermedad más grave y está causada por un tipo diferente de virus. También puede provocar, más a menudo en niños, náuseas y vómitos, que al ser síntomas de gastroenteritis hace que se denomine gripe estomacal o abdominal.^[2]

La gripe se transmite desde individuos infectados a través de gotas en aerosol cargadas de virus (procedentes de saliva, secreción nasal y bronquial), que son emitidas con la tos o los estornudos o sólo al hablar. Ya mucho más raramente, a través de las heces de pájaros infectados. También es transmisible por la sangre^[3] y por las superficies u objetos contaminados con el virus, que se denominan fomites.

Los virus de la gripe resisten más en ambiente seco y frío. Pueden conservar su capacidad infectiva durante una semana a la temperatura del cuerpo humano, durante 30 días a 0 °C y durante mucho más tiempo a menores temperaturas.^{[4] [5]} Puede ser fácilmente inactivado mediante detergentes o desinfectantes.^{[6] [7] [8]}

La gripe se distribuye en epidemias estacionales que provocan cientos de miles de defunciones, que pasan a ser millones en los años de pandemia (epidemia global). Durante el siglo XX se produjeron cinco pandemias de gripe debido a la aparición por mutación de diferentes cepas del virus. A menudo estas nuevas cepas han surgido a partir del trasvase de cepas típicas de animales al ser humano, en lo que se denomina salto de especie o heterocontagio. Una variante mortal del virus de la gripe aviar denominada H5N1 pasó por ser la principal candidata para la siguiente pandemia de gripe en humanos desde que traspasó la barrera de especie en los años 1990 y provocó decenas de defunciones en Asia, hasta la aparición de la neogripe A (H1N1) en 2009. Afortunadamente aquella variante aviar no mutó y no puede transmitirse de persona a persona, pues sólo afectó a humanos desde aves contagiadas y ese contagio no es fácil pues requiere unas condiciones muy especiales.^[9]

En los países desarrollados se han establecido campañas de vacunación anual frente a la gripe para las personas con mayor riesgo de contraer la enfermedad o que son más vulnerables a sus complicaciones,^[10] así como controles estrictos a las aves de corral.^[11] La vacuna humana habitual es la trivalente, que contiene proteínas purificadas e inactivadas de las tres cepas se consideran van a ser más comunes en la siguiente epidemia: dos subtipos del virus A de la gripe y uno del virus B.^[12] Una vacuna elaborada un año puede no ser

eficaz al siguiente debido a las frecuentes y rápidas mutaciones (cambios en sus antígenos) que sufre el virus, y a la dominancia variable de las diferentes cepas.

El tratamiento es sólo sintomático y en los casos graves y hospitalarios es sólo de mantenimiento de constantes, pues los fármacos antivirales tienen una eficacia muy limitada (los más eficaces son los inhibidores de la neuraminidasa) y no carecen de toxicidad. Los antibióticos sólo son útiles si hay infección bacteriana asociada.

El pronóstico es bueno con recuperación parcial a la semana y total a los quince días, siendo, en las epidemias habituales, los *exitus letalis* consecuencia de la patología o del deficiente estado inmunitario, previos a la infección gripal.

En España la gripe es de declaración obligatoria, no nominal y no urgente. Todos los viernes ha de remitirse a las autoridades sanitarias el número de casos nuevos atendidos durante la semana. Antes de 2009 nunca se requería encuesta epidemiológica, dada su alta morbilidad (cantidad porcentual de afectados) pero está sí debe realizarse actualmente en los casos de neogripe A, incluso antes de la confirmación por el laboratorio.

Historia

Los síntomas de la gripe en humanos fueron descritos por Hipócrates hace unos 2.400 años.^{[13] [14]} Desde entonces el virus ha causado, además de la epidemia anual, numerosas pandemias. Los datos históricos sobre la gripe son difíciles de interpretar porque los síntomas pueden ser similares a los de otras enfermedades, como la difteria, la neumonía, el dengue o el tifus. Desde 1510 se han descrito unas 31 pandemias. El primer registro detallado de una pandemia gripal se produjo en 1850. Comenzó en Asia y se extendió a Europa y a África. Las pandemias se sucedieron durante los siglos XVII y XVIII, siendo la de 1830–1833 especialmente virulenta y de gran morbilidad, ya que infectó aproximadamente una cuarta parte de la población expuesta.^[15]

La pandemia más letal y conocida fue la denominada gripe española (virus A, subtipo H1N1), que duró desde 1918 a 1919. Se denomina así porque España era el país que publicaba más datos sobre el desastre sanitario que estaba ocasionando pues muchos los censuraban con motivo de la primera guerra mundial en la cual estaban inmersos. Las estimaciones más antiguas hablaban de unos 40 ó 50 millones de muertos causados por ella,^[16] aunque las aproximaciones más actuales sitúan la cifra entre 50 y 100 millones de personas fallecidas por aquella gripe en todo el mundo.^[17] Esta pandemia ha sido descrita como el mayor holocausto médico de la historia, y causó al menos tantos muertos como la peste negra.^[15] Esta gran mortalidad fue debida a la gran tasa de infectividad (hasta el 50% de la población expuesta) y a la gravedad de los síntomas causados por la producción masiva de citoquinas (tormenta de citoquinas).^[16] A esto hay que sumar que los primeros síntomas, en 1918, fueron atribuidos a otras enfermedades como dengue, cólera, o la fiebre tifoidea. Un observador escribía que "una de las peores complicaciones es la hemorragia de las mucosas, especialmente la nasal, la del estómago o la intestinal. También son frecuentes el sangrado de oídos y las petequias".^[17] La mayor parte de las muertes ocurrieron por neumonía bacteriana, una infección secundaria provocada por la gripe, pero el virus también mató, directamente, a consecuencia de las hemorragias masivas y el edema pulmonar.^[18]

La pandemia de la gripe española tuvo un origen geográfico aún dudoso y se extendió por todo el planeta incluso al Ártico y a remotas islas del Océano Pacífico. La gravedad inesperada de la enfermedad produjo la muerte de entre el 2 y el 20% de todos los infectados, (frente a la tasa habitual de mortalidad de la gripe común, que está en torno al

0,1%).^[17] ^[18] Otra característica diferencial de esta pandemia fue que la mortalidad afectó sobre todo a adultos jóvenes, con un 99% de las muertes en personas por debajo de los 65 años, y más de la mitad en adultos entre los 20 y los 40 años.^[19] La gripe común tiene sus mayores tasas de mortalidad, por el contrario, en los estratos de población más joven (menores de dos años) y sobre todo entre los mayores de 70. La mortalidad total real de la pandemia de gripe de 1918–1919 no se conoce con certeza pero se estima que en torno al 2.5% al 5% de la población mundial murió por su causa (unos 25 millones de personas sólo en las primeras 25 semanas). Fue la pandemia más mortífera de la historia de la humanidad, superando a la de la peste negra. Valga como comparación que el virus del sida ha causado esa misma cantidad de muertes en sus primeros 25 años de existencia.^[17]

Las pandemias posteriores de gripe (la gripe asiática (tipo A, subtipo H2N2) y la de 1968 o gripe de Hong Kong (tipo A, subtipo H3N2) no han sido tan devastadoras pero también provocaron millones de defunciones. En las últimas pandemias, la disponibilidad de antibióticos ha servido para controlar las infecciones oportunistas y esto ayudó a reducir la tasa de mortalidad con respecto a la de la gripe española del 18.^[18]

Anexo 1 Tabla de pandemias de gripe mas conocidas

La familia de virus Orthomyxoviridae es la causante (etiología) de la gripe, y fue descrita por primera vez en cerdos por Richard Schope en 1931.^[21] Este descubrimiento fue seguido en breve por el aislamiento del virus en humanos por un grupo de investigación dirigido por Patrick Laidlaw y el **Medical Research Council** del Reino Unido en 1933.^[22] Sin embargo, hubo que esperar hasta 1935 para que Wendell Stanley estableciera la verdadera naturaleza no celular de los virus.

El primer paso significativo hacia la prevención de la gripe fue el desarrollo de una vacuna de virus muertos por Thomas Francis, Jr en 1944. Posteriormente Frank Macfarlane Burnet demostró que los virus pierden virulencia al ser cultivados en proteína de huevo, posibilitándose así las vacunas de virus inactivados, mucho más eficaces.

La aplicación de esta observación permitió a un grupo de investigadores de la Universidad de Míchigan desarrollar la primera vacuna empleada en población,^[23] con la colaboración del ejército de los Estados Unidos.^[24] La decisión del ejército de participar en el desarrollo de esta vacuna se debió a su experiencia con la gripe durante la Primera Guerra Mundial, cuando miles de soldados murieron por el virus en cuestión de pocos meses.^[17]

Aunque se desataron algunos temores con la gripe del cerdo de New Jersey en 1976, en 1977 con un rebrote de la gripe rusa y en Hong Kong y otros países asiáticos en 1997 (con la variante H5N1 de la gripe aviar), no ha habido ninguna pandemia de importancia desde la gripe de Hong Kong de 1968. La inmunidad adquirida con las pandemias previas y las campañas de vacunación parecen haber limitado la extensión del virus y pueden ayudar a prevenir futuras pandemias.^[20]

Etiología: virología

Tipos de virus de la gripe

Orthomyxoviridae, H5N1.

El virus de la gripe es un virus ARN de la familia de los Orthomyxoviridae, que comprende cinco géneros:^[25]

- Influenzavirus A
- Influenzavirus B
- Influenzavirus C
- Isavirus
- Thogotovirus

Sólo los tres primeros (*influenzavirus*) son causantes de gripe. La nomenclatura general de los virus de la gripe como tipos A, B o C se basa en características antigénicas de la nucleoproteína (NP) y los antígenos proteínicos de la matriz (M) para cada género. Cada género a su vez, se subtipifica y las cepas o subtipos se designan siguiendo este criterio:^[26]

- Tipo del virus gripal
- Lugar de origen
- Número de cepa
- Año de aislamiento
- Subtipo según estructura H/N (Por ejemplo: «A/Hong Kong/5/68 (H3N2)»)

Influenzavirus A

Este género posee una especie, el *Influenza A virus*.^[27] Las aves acuáticas salvajes son los huéspedes naturales de sus muchos subtipos. En ocasiones los virus pueden transmitirse a otras especies lo que puede provocar graves epidemias en la población de aves para consumo humano, o saltar directamente al hombre con la consiguiente pandemia.^[28] Los virus de tipo A son los patógenos más agresivos de los tres géneros que pueden provocar la enfermedad. En función del anticuerpo dominante pueden ser divididos en varios serotipos diferentes.^[29] Los serotipos que han sido confirmados en humanos, ordenados por el número conocido de muertes en pandemia son:

H1N1, causante de la gripe española en 1918

H2N2, responsable de la gripe asiática en 1957

H3N2, que causó la gripe de Hong Kong en 1968

H5N1, responsable de la amenaza de pandemia en 2007–08.

H7N7, que tiene un inusual potencial zoonótico^[30]

H1N2, endémico en humanos y cerdos.

Influenzavirus B

Este género comprende a la especie *Influenza B virus*.^[27] Infecta casi en exclusiva a humanos^[29] y es menos frecuente y menos agresivo que el tipo A. Además del hombre, el

único animal susceptible de ser infectado por este tipo de virus es la foca.^[31] Este virus tiene una tasa de mutación de 2 a 3 veces más baja que el tipo A^[32] por lo que es genéticamente menos diverso, conociéndose solamente un serotipo del grupo B.^[29] A consecuencia de esta carencia de variabilidad antigénica un cierto grado de inmunidad frente a este tipo se adquiere normalmente desde la infancia. Sin embargo, presenta el suficiente grado de mutación como para impedir la inmunidad completa y definitiva.^[33] Está reducida tasa de cambios antigénicos, en combinación con su limitado rango de huéspedes posibles determina la inexistencia de pandemias de virus tipo B.^[34]

Influenzavirus C

Este género posee una especie: el *Influenza C virus*,^[27] que infecta a humanos y a cerdos, y que puede causar cuadros graves y epidemias locales en animales.^[35] El tipo C es menos frecuente que los otros dos tipos, y parece ser responsable con cierta frecuencia de cuadros banales en niños.^[36] ^[37]

Estructura y propiedades

Los Influenzavirus A, B y C poseen una estructura muy parecida.^[38] Las partículas víricas alcanzan un diámetro de entre 80 y 120 nanómetros con una forma más o menos esférica, aunque en ocasiones pueden verse algunos ejemplares de tipo filamentosos.^[39] Aunque inusual para un virus su genoma no es un fragmento único de ácido nucleico sino que contiene siete u ocho fragmentos de ARN inverso. El genoma del tipo A codifica 11 proteínas: Hemaglutinina (HA), Neuraminidasa (NA), Nucleoproteína (NP), M1, M2, NS1, S2(NEP), PA, PB1, PB1-F2 y PB2.^[40]

HA y NA son grandes cadenas glicoproteicas que se proyectan del exterior de la partícula vírica. HA es una lectina mediadora de la fijación del virus a la célula diana y de la entrada del material genético en ella, mientras que NA está involucrada en la liberación de la progenie viral desde las células infectadas al exterior, mediante la ruptura de azúcares que ligan a las partículas virales maduras.^[41] Estas proteínas son objetivos para los fármacos antivirales.^[42] Además cumplen una función de antígeno al que los anticuerpos pueden fijarse. Los influenza virus A están clasificados en subtipos basándose en la respuesta antigénica a HA y NA, dando lugar a la nomenclatura *H* y *N* como se mencionó más arriba.

Patogenia

Infección

Los virus de la gripe se fijan mediante hemaglutininas a los azúcares de ácido siálico de la membrana celular de las células epiteliales mucosas de las fosas nasales, garganta y pulmones (más en nasofaringe y tráquea pues la afectación bronquiolar y alveolar se da sólo en los casos graves), en los mamíferos, y del intestino, en las aves. (Paso 1 de la imagen anexo 2).^[43]

Replicación

La célula importa el virus mediante endocitosis. Los ciclos de replicación duran entre 4 y 6 horas. En el endosoma así formado, parte de las proteínas de hemaglutinina fusionan la cubierta viral con la membrana vacuolar, liberando las moléculas de ARN vírico, proteínas accesorias y de ARN polimerasa al citoplasma (Paso 2).^[44] Estas proteínas y el ARN forman un complejo que es transportado al núcleo celular, donde la ARN polimerasa comienza a transcribir copias complementarias positivas del ARN inverso (antisentido). (Pasos 3a y b).^[45] El ARN vírico puede ser devuelto al citoplasma y transcrito (Paso 4), o permanecer en el núcleo. Las proteínas víricas recién creadas son también secretadas mediante el aparato de Golgi hacia la superficie celular (en el caso de la neuraminidasa y la hemaglutinina, Paso 5b) o transportadas de vuelta al núcleo para fijarse al ARNv y formar nuevas partículas víricas (Paso 5a). Otras proteínas víricas tienen múltiples acciones en la célula huésped, incluyendo la propia degradación del ARN celular con el fin de emplear los nucleótidos resultantes para la síntesis de más ARNv e inhibiendo la transcripción del ARN celular.^[46] El genoma vírico está compuesto por ocho segmentos de ARN de una sola cadena (monocatenario).

El ARN inverso formado dará lugar al genoma de futuros virus, ARN polimerasa y otras proteínas virales que se ensamblarán en un nuevo virión con capacidad infectante. Las moléculas de hemaglutinina y neuraminidasa se agrupan formando protuberancias en la membrana celular. El ARN vírico y las proteínas de la nucleocápside salen del núcleo y entran en estas protuberancias de la membrana (Paso 6). Los virus maduros se abren al exterior de la célula en una esfera de fosfolípidos de membrana, adquiriendo hemaglutinina y neuraminidasa junto con esta cubierta membranosa. (Paso 7).^[47] De nuevo, las partículas víricas así formadas se adherirán a nuevas células huésped mediante las hemaglutininas transportadas; los virus maduros se liberan entonces una vez que las neuraminidasas rompen los residuos de ácido siálico de la célula huésped.^[43] Tras la liberación de la nueva generación de partículas víricas, la célula huésped muere.

Mutaciones antigénicas

Aproximadamente una vez cada diez mil nucleótidos (la longitud del ARN del virus), la ARN polimerasa comete un error en la inserción de un nucleótido (debido a la ausencia de enzimas de prueba de lectura de ARN) lo que ocasiona que casi cada nuevo virus creado porta al menos una mutación.^[48] Esas mutaciones provocan la variación antigénica de los virus y las dificultades del sistema inmunitario para identificarlos como tales y eliminarlos.

La separación del genoma en ocho fragmentos diferentes permite recombinar los cambios si más de una estirpe viral infecta a la misma célula. El recambio rápido resultante en el material genético produce cambios antigénicos y permite al virus infectar nuevas especies huésped y superar rápidamente los mecanismos de defensa inmunitaria.^[20] Esto tiene trascendencia en la fase de emergencia de las pandemias como se discutirá en la sección de epidemiología.

Daño periférico

La viremia es excepcional y el virus habitualmente sólo es localizable en las vías respiratorias, pero en casos graves en la autopsia se han encontrado virus en hígado, bazo, corazón, riñones y ganglios linfáticos. Los síntomas, distales al aparato respiratorio y habituales de la gripe (como la fiebre, la cefalea o la astenia) tienen su origen en las enormes cantidades de citoquinas y quemoquinas (como el interferón o el factor de necrosis tumoral) producidas y liberadas por las células infectadas por el virus.^{[2] [49]} Pero en contraste con el rinovirus, causante del catarro común, la gripe causa un cierto grado de daño tisular, por lo que los síntomas no son exclusivamente debidos a la respuesta inflamatoria.^[50]

Respuesta inmune

En la defensa inmune contra el virus se implican 5 mecanismos:

- Inmunidad celular específica, muy temprana, con multiplicación de los linfocitos T citotóxicos.
- respuesta inflamatoria inespecífica.
- Producción de interferón.
- Inmunidad humoral con aparición de anticuerpos circulantes con un máximo hacia la segunda semana que se detectan mediante IHA (inhibición de la hemoaglutinación), neutralización, fijación del complemento, ELISA (inmunoabsorción por enzimas) etc.
- Inmunidad humoral con aparición de anticuerpos locales (IgA).

La eliminación del virus (hacia el 8º día) seguramente es debida a los 3 primeros mecanismos pues los 2 últimos, con producción de anticuerpos, son tardíos.

Anatomía patológica

Las células de la mucosa que forma el epitelio respiratorio presentan cambios inflamatorios (tumefacción) del núcleo y en el espacio intracelular (citoplasma) se forman vacuolas ("burbujas") fruto de dichos cambios. Finalmente la célula se necrosa (muere) y se desprende dejando la capa basal del epitelio expuesta: esta capa es mucho más sensible, es incapaz de retener el moco y su exposición es la causa de la mayor parte de los síntomas respiratorios del cuadro.

Cinco días después se inicia la regeneración que inicialmente tiene aspecto metaplásico (células atípicas) pero que a las dos semanas adquiere un aspecto totalmente normal.

Si se produce una neumonía vírica se puede producir la pérdida de epitelio ciliado en la tráquea, bronquios y bronquiolos. Los alveolos pulmonares se ven con las paredes engrosadas por edema (líquido en su interior) e infiltración y con un revestimiento

membranoso hialino (de tejido conectivo en respuesta a la inflamación). Con ello el intercambio de oxígeno entre el pulmón y la sangre se ve comprometido y el déficit de oxígeno en sangre puede ocasionar una disminución global de oxígeno disponible para los tejidos (hipoxia tisular), con el consiguiente deterioro funcional.

Epidemiología

Variaciones estacionales

La incidencia global se calcula en 10-20% pero la selectiva, en determinados grupos poblacionales, puede llegar al 40-50%.

La gripe alcanza sus picos de mayor prevalencia durante el invierno, y debido a que el hemisferio norte y el hemisferio sur atraviesan esta estación en diferentes momentos existen, de hecho, dos temporadas de gripe cada año: de octubre a abril en el hemisferio norte y de mayo a septiembre en el hemisferio sur. Este es el motivo por el que la OMS (asesorada por los Centros Nacionales para la Gripe) hace recomendaciones para dos formulaciones vacunales cada año: una para cada hemisferio.^[51] Además del clima y la humedad, el estilo de vida de las poblaciones y otros factores están asociados a la aparición de la gripe.^[52]

No está completamente claro por qué las epidemias de gripe ocurren de esta forma estacional y no de manera más uniforme a lo largo de todo el año. Una posible explicación es que el contacto interpersonal es más estrecho en invierno debido a un mayor tiempo de vida en el interior de domicilios y edificios, y esto facilitaría una transmisión del virus de persona a persona. Otra explicación es que las temperaturas más altas de los meses de verano y la mayor sequedad del aire limitaría la expulsión del moco por deshidratación del mismo, dificultando la transmisión a través del mecanismo de aerosol que se da durante la tos o el estornudo. El virus también puede sobrevivir mucho más tiempo en los fomites (objetos y superficies transmisores como pomos de puertas, encimeras...) cuando el ambiente es más frío. Los desplazamientos poblacionales durante las vacaciones de Navidad en el hemisferio norte también podrían jugar algún papel.^[53] Un factor que puede contribuir al fenómeno estacional es que la transmisión a través del aerosol mucoso es mayor en ambientes fríos (por debajo de 5 °C) y escasa humedad relativa.^[54] Sin embargo, los cambios estacionales en las tasas de infección se dan también en regiones tropicales y estos picos de infección pueden verse principalmente durante la temporada de lluvias.^[55] Los cambios estacionales en las tasas de contacto durante los períodos escolares parecen jugar un rol más importante que en otras enfermedades escolares como el sarampión y la tos ferina. Una combinación de estos pequeños factores estacionales puede verse amplificada por fenómenos de resonancia dinámica con los ciclos endógenos de enfermedades regionales.^[56]

No se conoce el mecanismo por el cual el virus subsiste entre los brotes epidémicos y se han sugerido dos hipótesis:

- El reservorio es humano y hay una prevalencia interepidémica tan escasa que no es detectable y por ello no se puede actuar contra él.
- El reservorio es animal, probablemente en los cerdos hacinados.

Pandemias

En las pandemias, y así se definen, la epidemia progresa hasta afectar a todo el planeta. Las cinco últimas, del siglo XX, han sido causadas por virus de la cepa A, con la aparición de los subtipos:

- 1900-1901: A(H3N8)
- 1918-1919: A(H1N1) (gripe española) con 50 a 100 millones de muertes
- 1957-1958: A(H2N2) (gripe asiática) con 70.000 fallecimientos
- 1968-1969: A(H3N2) (gripe de Hong Kong) 47.000 fallecimientos
- 1977: A(H1N1) (gripe rusa).
- 2009- : A(H1N1) (gripe A).

Las tres últimas pandemias se originaron en Asia, avanzaron hacia occidente y pasaron a América.

Las pandemias tienen características comunes:

- aparición de un nuevo virus gripal de cepa A (en lo que corresponde a los antígenos hemaglutinina, neuraminidasa o ambos)
- existencia de población mundial sin inmunidad previa por ser un virus nuevo.
- alta capacidad infectiva (transmisión) de la cepa.

La letalidad acumulada de las epidemias supera, en mucho, a la de las pandemias.

Diagnóstico

Síntomas y signos

La infección con virus de influenza puede ser asintomática y subclínica sin interferir en la capacidad laboral pero con plena infectividad. Son casos en los que el portador, y también transmisor, no es consciente de la enfermedad. Esto es muy frecuente en la gripe por virus C y mucho más raro en los tipos A y B.

En los humanos los síntomas de la gripe tienen una aparición más brusca, y son más graves y más duraderos que los síntomas del resfriado común. La recuperación completa se logra en una o dos semanas. En ocasiones puede ser mortal, especialmente en pacientes debilitados (por ser ancianos o enfermos crónicos) o con deficiencia inmunológica.^[20] La gripe puede agravar patologías crónicas previas: pacientes con enfisema, bronquitis crónica o asma pueden presentar episodios de disnea durante la fase aguda de la gripe y también puede agravarse una patología coronaria previa o descompensarse un cuadro de insuficiencia cardíaca.^[57] El tabaco es otro factor de riesgo que se asocia con cuadros más graves y un incremento de la mortalidad, pero no por su acción directa en la patogenia sino por las lesiones enfisematosas y bronquíticas, previas y subyacentes por él motivadas.^[58]

Los síntomas de la gripe comienzan de manera brusca (por ello se suele recordar incluso la hora exacta de aparición): entre 18 o 72 horas (visto que poseen periodos de incubación extremadamente cortos, que es cuando son proclives los contagios) tras el contacto con el virus y la infección. Los primeros síntomas suelen ser estornudos con sensación de resfriado, fiebre alta de hasta 39 °C, cansancio intenso (astenia), con dolores musculares y articulares. El malestar general suele provocar el encamamiento del paciente durante dos o tres días, con dolores musculares generalizados (de mayor intensidad en espalda y piernas) y con persistente dolor articular, más intenso en ambas rodillas.

Los síntomas (lo que refiere el paciente en la anamnesis) más habituales son:

- Dolor, especialmente en las articulaciones (de más a menos en rodillas, codos y hombros), y en la musculatura dorsolumbar y de las extremidades (es el "tranco").
- Odinofagia (dolor faríngeo sólo con deglutir saliva) con sensación de sequedad en la garganta.
- Tos generalmente seca o no productiva. La abundante mucosidad sugiere complicación traqueal o parenquimatosa.
- Congestión nasal con estornudos y rinorrea (producción de mucosidad transparente).
- Fiebre con escalofríos. Es alta (38 °C llegando a 41 °C) y dura entre uno y siete días, siendo sólo 3 lo habitual (se denomina V gripal a la gráfica térmica bifásica en la que tras un brusco descenso vuelve a subir en los días cuarto y quinto en ausencia de complicación).
- Cefalea fija, no pulsátil, que es sólo consecuencia de la fiebre.
- La epiforia (lagrimeo) es habitual.
- Dolor retroocular que no suele referir espontáneamente el paciente, pero que le aparece al pedirle que lateralice la mirada (este síntoma es muy característico de la gripe).
- Disnea que sólo suele producirse si hay patología respiratoria previa.
- Expectoración pero generalmente solamente al final del periodo febril y parte de la convalecencia.
- Dolor retroesternal leve relacionado con la necrosis del epitelio traqueal.
- Dolor abdominal (más habitual en niños con infección por virus del tipo B).^[59]

Los signos (que se evidencian con los 5 pilares de la exploración física: inspección, palpación, percusión, olfatación y auscultación) más frecuentes son:

- Irritación ocular

- Congestión de la mucosa orofaríngea
- Enrojecimiento de la piel, especialmente en la cara.
- Los ganglios linfáticos cervicales están sensibles pero sin agrandamiento.
- Olor a cetona del aliento por la lipólisis, tras fiebre intensa y mantenida.
- Auscultación torácica generalmente normal pero ocasionalmente (8-40%) hay roncus y sibilancias y pocas veces estertores crepitantes.
- Bradicardia relativa, menos frecuente que en la fiebre tifoidea.

Dado que los fármacos antivirales son más eficaces en los primeros estadios de la enfermedad (primeras 48 horas) es importante el diagnóstico precoz de la gripe. La evaluación combinada de los diferentes síntomas listados más arriba puede mejorar la eficacia del primer diagnóstico.^[61] No obstante incluso evaluando la aparición combinada de síntomas se producen errores en el diagnóstico, por lo que en ocasiones se recurre al teorema de Bayes como herramienta estadística para afinar el diagnóstico, aunque hay que tener en cuenta que su aplicabilidad varía con la prevalencia de la gripe en el momento de su aplicación: es decir, durante una epidemia de gripe o en pleno invierno es más probable que determinada combinación de síntomas apunten a una gripe que, por ejemplo, en pleno verano y sin casos de gripe en la comunidad.^[62] Usando los datos de los CDC (Centros para el Control de Enfermedades-Centers for Disease Control-), anexo 3 muestra como la probabilidad de gripe varía con su prevalencia:

Dos estudios de análisis de decisiones^{[64] [65]} h

Dos estudios de análisis de decisiones^{[64] [65]} han sugerido que durante epidemias locales de gripe, la prevalencia estaría en torno al 70%,^[65] y por lo tanto, los pacientes con alguna de las combinaciones de síntomas mencionadas más arriba deberían, (si estuviesen inmunodeprimidos, que es muy improbable), ser tratados con inhibidores de la neuraminidasa sin necesidad de la aplicación del test. Incluso en ausencia de una epidemia local, el tratamiento estaría justificado (según algunos pocos pues el tratamiento sintomático y de sostén suele preferirse dada la escasa eficacia y la toxicidad de los antivirales actuales, salvo en la neogripe A de 2009), en la población anciana durante la temporada "alta" de gripe ya que la prevalencia estaría por encima del 15%.^[65]

Diagnóstico diferencial

- Resfriado común: puede ser difícil diferenciarlo en sus primeras fases,^[2] pero normalmente los síntomas de la gripe son de presentación más brusca (es característico que el paciente recuerde incluso la hora exacta en que aparecieron) y son más intensos y duraderos que sus equivalentes en el cuadro catarral.
- Faringitis estreptocócica: su clínica inicial puede ser similar pero pronto aparecen los exudados purulentos típicos.
- Adenovirus: sus procesos tienen un inicio progresivo y el dolor faríngeo es mayor

La mayor dificultad diagnóstica, si la epidemia aún no está establecida, puede darse con:

- Enterovirus y arbovirus: tienen un cuadro clínico apenas distinguible pero por el contrario sin tos. Ambos tipos de virus son, con frecuencia, responsables de la llamada gripe abdominal.
- Dengue: tiene una clínica (conjunto de síntomas y de signos) muy similar a la de la gripe.

Laboratorio

Analítica general

La VSG está poco acelerada en contraste con la intensidad de los síntomas.

Los leucocitos pueden aumentar al inicio pero lo característico es la leucopenia con linfopenia a partir del segundo día. Una leucocitosis superior a 15000 sugiere complicación bacteriana.

Tests diagnósticos

La disponibilidad de tests de laboratorio para el diagnóstico de la gripe continúa mejorando. Los CDC de los Estados Unidos publican actualizaciones de los test de laboratorio disponibles.^[66] De acuerdo con los CDC, el diagnóstico rápido mediante los test de laboratorio disponibles tienen una sensibilidad del 70–75% y una especificidad del 90–95% en comparación con los cultivos del virus. Estos test pueden ser especialmente útiles durante las temporadas de gripe (prevalencia=25%) pero no en ausencia de epidemias locales o en temporada baja (prevalencia=10%).^[65]

Los métodos serológicos (los antígenos virales se detectan con inmunofluorescencia o con ELISA) son poco útiles en clínica (pero sí son muy útiles en epidemiología) pues se requiere una valoración y cuantificación evolutivas y obtener suero de la fase de convalecencia (cuando ya cesó el peligro y se retiró el tratamiento), de manera que es positiva si hay cuadruplicación de las tasas de anticuerpos entre una cuantificación y la siguiente. Se prefiere la prueba de anticuerpos fijadores del complemento a la de la inhibición de la hemaglutinación porque esta última depende de las variaciones de cepa o subtipo.

El test de la PCR en tiempo real (RT-PCR) positivo en la neogripe A determina el paso desde diagnóstico de sospecha a diagnóstico de probabilidad.

El diagnóstico de certeza sólo es posible con la identificación del virus mediante la inoculación de las secreciones faríngeas en cultivos celulares de riñón de mono, o más habitualmente en la cavidad amniotica de embriones de pollo.

Tratamiento Habitual

Los consejos generales para una persona afectada de gripe son reposo, ingesta abundante de líquidos, evitar el consumo de alcohol (licor) y tabaco (en el caso improbable de que le apetezca al paciente, al menos los primeros días) y un fármaco que alivie los síntomas,

como el paracetamol, que siendo antitérmico y también analgésico alivia simultáneamente la fiebre y el dolor. Se puede asociar con codeína (salvo en pacientes respiratorios crónicos pues deprime el centro respiratorio) para así evitar la tos pues es improductiva y por lo tanto su supresión no es problemática ya que no provoca acumulo de secreciones. La asociación comercial de paracetamol con codeína no sirve pues la dosis de esta sólo tiene efecto analgésico y no antitusígeno.

La aspirina no está indicada en niños y adolescentes (y el tratamiento previo parece aumentar la susceptibilidad de padecerla) con síntomas de gripe (y tampoco en cualquier otra situación febril) para evitar la aparición del síndrome de Reye, una complicación infrecuente pero grave del hígado y del cerebro que puede afectarles cuando toman este antiinflamatorio en el contexto de algunas enfermedades víricas (especialmente la infección por Influenzavirus B).^[67]

La neumonía vírica en su fase grave suele requerir ingreso en cuidados intensivos y requerir medidas de mantenimiento como oxigenoterapia, fluidoterapia, fisioterapia y neumoterapia.

Antibióticos

Dado que la gripe es una infección vírica los antibióticos (fármacos antibacterianos, pero inactivos frente a virus) no mejoran el cuadro, salvo que se prescriban por la aparición de una infección bacteriana secundaria, situación en la que suele ser útil la tinción de Gram y un antibiograma para elegir el antibiótico adecuado.

No se deben administrar con fines profilácticos (preventivos), pues además de su inutilidad, así se seleccionan cepas microbianas multiresistentes.

Antivirales

Los fármacos antivirales tienen una eficacia limitada, tienen toxicidad y los virus pueden desarrollar resistencias a las drogas antivirales más empleadas. Son especialmente útiles en pacientes de alto riesgo cuando la epidemia ya está presente y no hay tiempo para vacunar, así como en brotes nosocomiales.

Los dos tipos principales de antivirales son los inhibidores de la neuraminidasa y los inhibidores M2 (derivados del adamantano).

Inhibidores de la neuraminidasa

Son de primera elección en la infección por el virus de la gripe, aunque el CDC estadounidense recomendó el uso de inhibidores M2 durante la temporada de gripe 2005–06.^[68]

Lamentablemente un estudio demostró que la administración del tratamiento antiviral en pacientes con gripe provoca la aparición de resistencia durante la terapia, alterando el pronóstico de la enfermedad. Ello tiene importancia en el impacto que lleva el tratar masivamente a una comunidad (~20% de la población) durante una pandemia, lo cual puede provocar la desastrosa aparición de cepas resistentes durante el período de administración del tratamiento.^[69]

El oseltamivir (de nombre comercial Tamiflu) y el zanamivir (Relenza) son inhibidores de la neuraminidasa que han sido diseñados para detener la propagación del virus en el organismo humano.^[70] Tienen un rango alto de efectividad tanto frente a Influenzavirus A como B.^[71] El grupo colaborativo Cochrane para la gripe ha realizado estudios sobre estos fármacos concluyendo que ayudan a reducir los síntomas y las complicaciones derivadas de la infección.^[72] Las diferentes cepas de virus de la gripe presentan resistencias variables a su acción por lo que es imposible predecir qué grado de resistencia se encontrará en una futura pandemia.^[73]

Se sabe que el oseltamivir es mucho más vulnerable al desarrollo de resistencias que lo es el zanamivir, debido a la diferencia en su modo de acción.^[69] Sin embargo, el zanamivir es un medicamento inhalado, de modo que puede no ser adecuado para el tratamiento de una infección sistémica puesto que las concentraciones del zanamivir, aunque muy buenas en el tracto respiratorio, no alcanzan un efecto sistémico adecuado.^[69]

El oseltamivir (de nombre comercial Tamiflu) se usa a dosis profiláctica en los casos sospechosos de neogripe A para pasar a dosis terapéutica cuando el laboratorio confirma el diagnóstico.

Inhibidores M2 (adamantanos)

Los antivirales amantadina y rimantadina han sido diseñados para bloquear un canal iónico (proteína M2) y prevenir así la entrada del virus a las células huésped. Estos fármacos son en ocasiones eficaces frente a Influenzavirus A si se administran precozmente, pero son siempre ineficaces frente al grupo B.^[71] La resistencia medida a amantadina y rimantadina en cepas americanas aisladas de H3N2 se ha incrementado hasta un 91% en el 2005.^[74] La actividad de los adamantanos parece ser poco eficaz contra las cepas H5N1.^[69]

Complicaciones

Las complicaciones de la gripe ocurren más a menudo en pacientes mayores de 64 años de edad, así como en aquellos con ciertos trastornos crónicos, como enfermedades cardíacas y pulmonares, diabetes mellitus, hemoglobinopatías, disfunción renal e inmunodepresión.^[26] La pulmonía es la complicación más grave de la gripe y puede presentarse como neumonía gripal "primaria", neumonía bacteriana secundaria o neumonía mixta, vírica y bacteriana.

Neumonía vírica: Neumonía

Es la menos frecuente pero la más grave de todas las complicaciones neumónicas.^[26] Actualmente sólo aparece en pacientes con bronquitis crónica, enfisema, cardiopatías—generalmente con estenosis mitral—, en deficiencias inmunológicas—como en la diabetes mellitus, sida, etc.—y ya más raramente en el embarazo, frecuente en la pandemia de 1918.

Aparece como cuadro gripal que no se resuelve y en el que hay aumento de la fiebre, expectoración escasa pero sanguinolenta, taquipnea con dificultad respiratoria intensa y, finalmente, cianosis central.

El paciente tiende a sentarse en la cama por la aparición de ortopnea, pues respira mejor sentado que estando incorporado.

Como en todas las neumonías atípicas virales no hay consolidación pulmonar completa, los alveolos siguen ventilando y por ello la exploración auscultatoria puede ser anodina, con murmullo vesicular normal.

Contrastando con lo anterior las radiografías de tórax muestran infiltrados muy difusos que son generalmente bilaterales y centrales (perihiliares). Es conveniente pedir la radiografía anteroposterior y también la lateral izquierda para así evaluar mejor la extensión neumónica. La gasometría arterial muestra intensa hipoxia.

El curso suele ser muy grave y el *exitus letalis*, a pesar de todas las terapias, suele sobrevenir a los 7 días.

Neumonía bacteriana

Las bacterias patógenas más frecuentes son *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*, que probablemente están previamente en la faringe y causan la infección por disminuir las defensas broncopulmonares durante el cuadro gripal.

La neumonía bacteriana suele comenzar cuando ya hay franca mejoría del cuadro gripal, unos 2-3 días tras el inicio de la enfermedad.^[26]

El esputo se hace purulento, la auscultación es de evidente consolidación pulmonar y las radiografías de tórax muestran los signos habituales de la neumonía.

Las bacterias pueden identificarse por hemocultivo y menos frecuentemente por cultivo de esputo, pero el virus gripal ya no se puede identificar por haber transcurrido más de una semana desde el inicio de la enfermedad.

El pronóstico es mucho mejor que el de la neumonía vírica dada la habitual eficacia de los antibióticos si se aplican rápidamente, salvo que el germen responsable sea resistente a ellos.

Neumonía mixta

Es un cuadro clínico mezcla de los dos anteriores pues hay empeoramiento en la fase aguda y posteriormente los síntomas son los típicos de la neumonía bacteriana y, quizás, la más frecuente de las complicaciones neumónicas.

La extensión suele ser menor que la habitual en la neumonía vírica y responde bien a los antibióticos, lo que induce a pensar que las bacterias son el agente patógeno predominante.

Síndrome de Reye

Artículo principal: Síndrome de Reye

En este síndrome hay encefalopatía y degeneración grasa del hígado. Aparece ocasionalmente en la infección por el virus B de la gripe y menos en la infección por el A.^[26] También aparece a veces con el virus varicela zoster (VVZ).

Al parecer está relacionado con la administración de aspirina en niños y adolescentes prepuberales (hasta 16-18 años) para el tratamiento de algunas viriasis.

Hay náuseas y vómitos durante uno o dos días, seguidos de trastornos mentales, desde letargia a coma, con hepatomegalia (aumento del tamaño del hígado) y elevación de los niveles en el suero sanguíneo de las enzimas aspartato aminotransferasa (GOT), alanina aminotransferasa (GPT) y LDH en sangre, pero permaneciendo la bilirrubina normal y sin presentar ictericia.

La mortalidad, que antes era del 40%, actualmente ha descendido al 10%. En las autopsias de pacientes fallecidos del síndrome de Reye no se suele encontrar el virus ni en cerebro ni en hígado.

Otras

Otras complicaciones menos frecuentes descritas en asociación con la gripe incluyen:

- Traqueitis.
- Exacerbación de bronquitis crónica, que con frecuencia evoluciona a descompensación e insuficiencia respiratorias.
- Sinusitis y otitis media, que tienen la sintomatología y requieren el tratamiento habitual.
- Musculares, como la miositis, rabdomiólisis y como consecuencia mioglobinuria.

Ya más raramente, pero que sí fueron frecuentes en la pandemia de 1918, pueden presentarse:

- Miocarditis
- Pericarditis.

Otras complicaciones neurológicas, de presentación muy ocasional, son parálisis de pares craneales, mielitis, sordera, afasia, hemiplejía, síndrome de Guillain-Barré y psicosis, pero la relación con el proceso gripal no está totalmente demostrada.^[26]

Pronóstico

La mayoría de las personas que contraen la gripe se recuperan en una o dos semanas (una de enfermedad y otra de convalecencia), pero algunas desarrollan complicaciones graves como neumonía.^[52] Según la OMS: "Cada invierno, diez millones de personas contraen la gripe. La mayoría sólo enferman y se ausentan del trabajo durante una semana, pero la población anciana presenta un mayor riesgo de complicaciones mortales. Sabemos que la cantidad de fallecimientos anuales es de unos cientos de miles de individuos, pero incluso en los países desarrollados las cifras son inciertas porque las autoridades médicas no suelen verificar quién muere realmente a consecuencia de la gripe y no de otros cuadros parecidos".^[75] Incluso la población sana puede verse afectada y a cualquier edad pueden producirse complicaciones graves. El grupo de población de personas por encima de los 50

años, los niños pequeños y la población de cualquier edad con patología crónica tienen mayor riesgo de padecer esas complicaciones, como neumonía, bronquitis, sinusitis u otitis.^[76]

Prevención

Los suplementos vitamínicos se han demostrado inútiles tanto los de vitamina C (inocua pues la sobrante se suele eliminar por orina) como de vitamina D, con la que hay que llevar más cuidado pues al ser liposoluble y no hidrosoluble puede acumularse y provocar intoxicación si se dan dosis altas.

Vacunación

Se han realizado varios estudios con el objetivo de demostrar la inmunogenicidad de la vacuna inactivada contra la gripe. En 1976 se encontró que dicha inmunidad persistía al cabo de tres años posterior a la vacunación del tipo monovalente A.^[77] Un año después se reportó que los individuos vacunados durante una epidemia de influenza tipo A presentaban inmunidad a partir del octavo o noveno día después de la vacunación y persistía al cabo de un año. En 1982 se comprobó la eficacia de la vacuna trivalente en 75 reclutas del ejército italiano y cientos de otros voluntarios de otros países.^[77]

Esta próxima temporada la epidemia de gripe se prevé intensa por haber sido leve las dos anteriores dadas las enormes campañas de vacunación de hace dos años cuando se temió una pandemia desde la gripe aviar. Por ello es un año en que se recomienda especialmente la vacunación. En España se espera vacunar al 25% de la población pues están disponibles 10 millones de vacunas de administración preferentemente intradeltaoidea.

La vacunación antigripal está ampliamente recomendada para grupos de alto riesgo,^[52] que son aquéllos en los que las complicaciones de la gripe pueden ser graves:

- Mayores de 60 años
- Menores de 5 años
- Inmunodeprimidos (diabetes, sida, trasplantados, etc.).
- Con enfermedad grave previa especialmente respiratoria (enfisema, bronquitis etc) o cardíaca (infarto de miocardio, valvulopatías, insuficiencia, etc.).

Además de los grupos de riesgo es habitual la vacunación anual del personal de servicios sociales básicos como médicos, docentes, bomberos o militares.

En general la vacuna se administra a todo aquel con mayor indefensión ante las complicaciones por déficit inmunitario y también a todo aquel que lo solicite dadas sus escasas contraindicaciones (hipersensibilidad o alergia a las proteínas de huevo o a los antibióticos usados en el cultivo de los virus), a fin de dificultar la transmisión todo lo posible.

Las vacunas frente al virus de la gripe pueden fabricarse siguiendo diferentes procesos: el más habitual es el cultivo de virus en proteínas de huevo de gallina. Tras su purificación el

virus es inactivado (mediante el uso de agentes químicos (detergentes) o físicos para producir una vacuna que pueden ser de virus íntegros o fraccionados, estas últimas son de elección en niños por ocasionar menor número de reacciones febriles. También pueden realizarse cultivos de virus en proteínas de huevo hasta que pierden su virulencia generando así vacunas.

Las de virus vivos atenuados^[20] para administración nasal son menos aconsejables en inmunodeprimidos.

La eficacia de estas vacunas es variable y no se encuentran grandes diferencias entre las vacunas de virus fraccionado (subvirones) y las vacunas de subunidades, en términos de inocuidad, reactogenicidad e inmunidad en adultos y ancianos.^[78]

Debido a la alta tasa de mutación del virus una formulación vacunal concreta confiere inmunidad durante no más de unos pocos años. Cada año la OMS realiza una predicción sobre qué cepa del virus es más probable que sea la causante de la siguiente oleada, permitiendo así a la industria farmacéutica el desarrollo de las vacunas más apropiadas contra esas cepas.^[51] Las vacunas también se pueden desarrollar para proteger a las aves de corral de consumo humano de la gripe aviar. Estas vacunas pueden ser eficaces contra múltiples cepas y son usadas junto con el sacrificio selectivo de los animales con mayor riesgo de transmisión de cepas mutadas, como parte de una estrategia de prevención con objeto de evitar o reducir las posibles epidemias y pandemias en humanos.^[79]

Es posible estar vacunado y aun así contraer la gripe (uno de cada 5 casos) pues la vacuna tiene una eficacia de alrededor del 80%. La vacuna se elabora antes de cada temporada de gripe para unas cepas específicas pero puede suceder que se produzca la propagación de alguna cepa no prevista o mutada. Se tarda en torno a seis meses en formular y fabricar masivamente una nueva vacuna; en ocasiones una nueva o imprevista cepa se propaga durante ese período y consigue infectar a mucha gente antes de disponer de los millones de dosis vacunales necesarias (como sucedió en la epidemia de gripe Fujian (H3N2) en la temporada de gripe 2003–2004).^[80] También es posible infectarse justo antes de la vacunación y enfermar con la cepa supuestamente cubierta por la vacuna, ya que la vacuna tarda unas dos semanas en lograr su máxima efectividad.^[76]

La temporada 2006–2007 fue la primera en la que el CDC recomendó la vacunación anual de los niños menores de 5 años.^[81]

Las vacunas contra la gripe son seguras y rara vez se reportan efectos adversos. Los efectos secundarios más frecuentes son dolor, enrojecimiento y leve edema en el sitio de la inyección (20%), dolor de cabeza, malestar y debilidad generalizada. Con menos frecuencia se han observado mareos e hipotensión. En 1-2% de los casos hay fiebre y síntomas constitucionales. Puede causar también reacciones inmunitarias que se asemejan a una infección real por el virus, o a síntomas generales de infección (muchos síntomas catarrales o gripales son, en realidad, síntomas generales inespecíficos de infección), aunque de una manera leve y transitoria.

Los casos más graves incluyen reacciones alérgicas y broncoespasmo.^[78] por reacción frente a alguno de los componentes de la vacuna (residuos de las proteínas del huevo o de

los antibióticos empleados para su elaboración); no obstante este tipo de reacciones son extremadamente infrecuentes.^[82]

Higiene y asepsia en el control de la infección

Unos adecuados hábitos personales de higiene son eficaces también para la prevención de la infección. Las personas que han contraído la gripe son más infectivas durante el segundo y tercer día tras haberla contraído y su capacidad infectiva se prolonga durante unos diez días.^[83] Los niños son especialmente infectivos (más que los adultos) y pueden propagar partículas víricas desde antes incluso de la aparición de sus síntomas, y hasta dos semanas después.^{[83] [84]}

Dado que la gripe se contagia a través de las gotas emitidas en aerosol con la tos, el estornudo e incluso con el habla, y a través del contacto con superficies contaminadas, es de especial importancia recomendar a la población que se cubra la cara cuando tosan o estornuden, así como el lavado frecuente de manos.^[81]

La desinfección de superficies está recomendada en las zonas en las que pueda depositarse el virus.^[85] El alcohol es un eficaz desinfectante del virus de la gripe y si se usa junto con sales cuaternarias de amonio se incrementa notablemente su eficacia.^[86] En los hospitales las sales cuaternarias de amonio y diversos compuestos halogenados, como el hipoclorito de sodio son habitualmente empleados para la desinfección de zonas sanitarias y equipamiento médico que han sido ocupados o usados por pacientes con síntomas de gripe.^[86]

En anteriores pandemias el cierre de colegios, iglesias y teatros ralentizó la propagación del virus pero no parece haber tenido una influencia significativa en la disminución de la tasa de mortalidad.^{[87] [88]}

Investigación

Científico del CDC trabajando con virus de la gripe bajo fuertes medidas de seguridad biológicas.

Las investigaciones sobre el virus de la gripe se están centrande en estudios de virología molecular, acerca de cómo el virus desencadena los mecanismos patogenéticos de la enfermedad, en la respuesta inmunológica del huésped, en la genómica viral y en la manera en que el virus se propaga provocando oleadas epidémicas. Estos trabajos están ayudando a desarrollar medidas de lucha más eficaces contra el virus; por ejemplo, un mejor conocimiento de la respuesta inmunitaria del organismo ayuda al desarrollo de mejores vacunas, y un conocimiento detallado de cómo el virus penetra en las células diana mejora el diseño de los nuevos fármacos antivirales. Un importante programa básico de investigación es el Influenza Genome Sequencing Project (Proyecto de Secuenciación del Genoma del virus de la Gripe), que está creando una base de datos de secuencias genéticas del virus; esta base de datos ayudará a clarificar qué factores influyen en la mayor mortalidad o virulencia de una cepa determinada frente a otra, qué genes están involucrados en la mayor o menor inmunogenicidad y cómo el virus evoluciona en el tiempo.^[89]

La investigación de nuevas vacunas es especialmente importante, ya que las actuales son lentas y caras de producir y deben ser reformuladas cada año. La secuenciación del genoma del virus de la gripe y el uso de la tecnología de recombinación genética pueden acelerar la aparición de la siguiente generación de cepas vacunales, permitiendo a los científicos colocar nuevos antígenos en cepas de vacunas previamente desarrolladas.^[90] Nuevas tecnologías están siendo también desarrolladas para permitir el crecimiento de virus directamente en cultivos celulares, mejorando las vacunas y disminuyendo los costes.^[91] La búsqueda de una vacuna universal para el tipo A, dirigida contra la superficie externa de la proteína transmembrana M2 (M2e), está siendo llevada a cabo en la Universidad de Gante por Walter Fiers, Xavier Saelens y su equipo^{[92] [93] [94]} y ha concluido con éxito la Fase I para ensayos clínicos.

El virus de la gripe puede infectar a numerosas especies animales y producirse una transferencia de cepas virales entre ellas. Las aves son el principal reservorio animal del virus.^[95] Se han identificado hasta dieciséis variedades de hemaglutinina y nueve de neuraminidasa. Todos los subtipos conocidos (HxNy) pueden aislarse en pájaros, pero muchos subtipos son endémicos de otras especies como humanos, perros, caballos y cerdos; en poblaciones de camellos, hurones, gatos, focas, visones y ballenas también se ha demostrado la existencia de infección o exposición al virus.^[33] Algunas variedades del virus se nombran en función de la especie a la que la cepa está adaptada o de la que es endémica. Las principales cepas nombradas usando esta convención son la gripe aviar, la gripe humana, la gripe del cerdo, la gripe del caballo y la gripe del perro. Con el nombre de gripe del gato se hace referencia normalmente a un tipo de rinotraqueitis vírica propia de los felinos o a la infección por calicivirus, pero exactamente a la infección por alguna de las variantes del influenzavirus. En los cerdos, los caballos y los perros los síntomas suelen ser similares a los humanos, con tos, fiebre y pérdida del apetito.^[33] La existencia de pandemias en animales no está tan bien estudiada como en humanos pero está registrada una epidemia de gripe en una población de focas de la costa de New England, causando aproximadamente unas 500 muertes en 1979–1980.^[96] Por otra parte, las epidemias en cerdos son habituales y no suelen provocar gran mortandad.^[33]

Los síntomas de la gripe en las aves son variables y pueden ser inespecíficos.^[97] Los síntomas de una infección poco patógena pueden ser tan leves como algunas plumas encrespadas, una pequeña reducción en el número de los huevos de cada puesta o una discreta pérdida de peso con algunos leves síntomas respiratorios.^[98] Estos síntomas leves e inespecíficos dificultan el diagnóstico de campo, siendo necesaria la realización de test de laboratorio para el diagnóstico de aves infectadas. Algunas cepas como la asiática H9N2 son extremadamente virulentas con las aves de corral y pueden causar síntomas más graves y mayor mortalidad.^[99] En sus variantes más patógenas, la gripe en los pollos y los pavos provoca la aparición repentina de un cuadro grave con una mortalidad cercana al 100% en cuarenta y ocho horas.^[100] Dado que el virus se propaga con mucha rapidez en condiciones de hacinamiento propias de las granjas intensivas de estas aves, estas epidemias pueden causar grandes pérdidas económicas.

Una cepa muy patógena de H5N1 adaptada a las aves (llamada HPAI A(H5N1), de las siglas en inglés "Highly Pathogenic Avian influenza virus tipo A, subtipo H5N1": Virus de la gripe aviar tipo A altamente patogénico) provoca la gripe aviar, endémica de muchas

poblaciones de pájaros, especialmente en el sudeste asiático. Esta cepa asiática de HPAI A(H5N1) se está extendiendo por todo el mundo. Es epizootica (epidémica en animales) y panzootica (puede causar epidemias en múltiples especies animales y en amplias áreas geográficas), matando decenas de millones de aves y provocando el sacrificio de cientos de millones más para controlar la extensión de la enfermedad. La mayoría de las referencias en los medios de comunicación sobre la gripe aviar y la variante H5N1 son sobre esta cepa específica.^{[101] [102]}

Por el momento HPAI A(H5N1) provoca una enfermedad en las aves, y no existen evidencias de transmisión de humano a humano. En casi todos los casos de infección en humanos se había producido un estrecho contacto físico con aves infectadas.^[103] Se desconoce si en el futuro esta cepa podrá mutar hacia una estirpe capaz de transmitirse entre humanos. Debido a su gran virulencia y letalidad, a su presencia endémica y su extensa distribución en el reservorio biológico aviar, el virus H5N1 disparó las alarmas de pandemia en la temporada de gripe 2006–07, y se está invirtiendo una gran cantidad de recursos económicos en prepararse para una potencial pandemia de gripe a nivel mundial.^[104]

Brote de gripe A (H1N1) de 2009

Un brote extremadamente virulento, pues inicialmente se informó una elevada tasa de mortalidad (del 10 al 20% en México, cuando en la gripe estacional suele ser de solo el 0,1%) fue reportado el 22 de abril de 2009, con la sorprendente característica de afectar predominantemente a jóvenes sanos, y no a ancianos o niños como había sido lo habitual en esta enfermedad, salvo en la pandemia de la gripe española de 1918, la cual afectó también más a los jóvenes.

En tan sólo una semana la cepa recién identificada se confirmó en USA, Canadá, Reino Unido, España, Nueva Zelanda e Israel y también se confirmaron casos de contagio interhumano, ya fuera de México.

Inicialmente se le denominó gripe porcina por su probable origen genético, pero tal denominación se ha evitado ya que induciría a pensar que el cerdo o los productos porcinos son transmisores del virus, cuando la realidad es que la gripe es solo transmisible por vía aérea (para lo cual se requiere cercanía inferior a 2 metros hasta el contagiado que tosa o estornude), por fomites (objetos contaminados como vasos, pomos de puertas, etc.) y por contacto íntimo (beso).

Etiopatogenia

Etiología

Una cepa viral recombinante de virus A subtipo H1N1 es la responsable de la primera pandemia gripal del siglo XXI, que ya era esperada en el transcurso de los últimos 10 años, según las predicciones estadísticas de la OMS.

Al parecer, tras los primeros análisis, se ha determinado que contiene material genético tanto de cepa porcina como de humana y también de cepa aviar, en una combinación totalmente novedosa. Hemos de recordar que el cerdo puede verse afectado tanto por las

cepas porcinas como por las humanas y las aviarias, por lo que una infección simultánea de las tres o de sus recombinantes, puede provocar una nueva recombinación genética, con un diferente grado de agresividad.

Un grupo de científicos, dirigido por Rebecca Garten, han secuenciado más de 50 muestras de virus, aislados en México y en los Estados Unidos, demostrando su escasa relación con las cepas previas, pues la combinación genética no se había descubierto antes entre los virus de la gripe porcina o humana. La interpretación más tranquilizadora, entre otras, es que sus genes han estado circulando durante un largo período en los animales, tal vez cerdos, sin haber sido nunca detectados.

El virus causante de la gripe española de 1917-1918, cuyo genoma se ha estudiado en virus extraídos de cuerpos de víctimas sepultados en zonas de hielo permanente [6], pertenecía también a subgrupo H1N1. El 6 de febrero de 2004 se publicó en la prestigiosa revista científica *Science* un artículo de dos grupos de investigadores sobre ADN obtenido del pulmón del cadáver de una mujer esquimal encontrado en la tundra de Alaska y de otras muestras tisulares preservadas de soldados americanos de la I Guerra Mundial y el 5 de octubre de 2005 también en *Science*, se publicó la reconstrucción del virus de la gripe de 1918 (H1N1). El virus fue totalmente reconstruido *in vitro* por el grupo de Jeffrey Taubenberger y su agresividad fue estudiada en embriones de pollo, en cobayas y en células pulmonares humanas para descubrir los elementos que lo hicieron tan mortífero y se concluyó que la virulencia era función de la mutación de unos pocos genes, con alteraciones en 25 o 30 aminoácidos de los 4.400 que componen el virus.

Por ello es incorrecto denominar al actual brote como gripe porcina o como gripe A (H1N1), pues también la pandemia de gripe española de 1918 y la epidemia de gripe rusa de 1977 fueron A (H1N1). La OMS recomienda, por ello, denominar al nuevo virus como nueva gripe A o neogripe A (H1N1).

Patogenia

Cursa como una gripe normal (tos, rinorrea, fiebre alta, cefalea, dolor ocular y faríngeo, artralgias y astenia) pero ocasionalmente puede evolucionar rápidamente (en unos 5 días) a neumonía atípica (neumonía vírica que presenta escasos signos en la exploración física pero que es muy evidente a RX) con dificultad respiratoria aguda fulminante en la mitad de los casos.

La neogripe A está afectando principalmente a los adultos jóvenes y sanos. Esto se ha querido interpretar como motivado por la existencia de inmunidad cruzada con alguna epidemia anterior, con la que habrían tenido contacto la población que ahora parece más protegida (los mayores de 55 años). Esta explicación es poco compatible con la escasa huella inmunológica que suele dejar el virus gripal, dada su mutabilidad, pero ha sido confirmada por el Dr. Daniel Jernigan, jefe de epidemiología gripal en el *Centers for Disease Control and Prevention* de USA tras demostrarse que gente mayor de esa edad posee anticuerpos que atacan el nuevo virus [7]. Es muy probable que haya inmunidad cruzada con la epidemia de gripe rusa de 1977 (no confundir con la pandemia rusa) que también fue del subgrupo A-H1N1 y que a su vez tenía inmunidad cruzada con cepas A-

H1N1 de los años cincuenta, pero ello no implica, en absoluto, que todos los mayores de 55 años sean inmunes al nuevo virus.

Al parecer la contagiosidad solo es de una semana, pero se ha reportado que los niños y los pacientes inmunodeficientes pueden propagar el virus durante más de 10 días.

La gripe estacional tiene una "tasa de ataque secundario", que es el porcentaje de contactos que la contraen desde una persona infectada, de entre el 5 y el 15 por ciento, según datos de la OMS, pero en la neogripe A la tasa es superior al 30% pues su contagiosidad es alta.

Diagnóstico (según el protocolo europeo)

De sospecha

Se sospechará ante (A o B o C) + (1 ó 2 ó 3) , es decir, ante:

- A) Fiebre (más de 38 °C) con signos y síntomas de infección respiratoria grave. o ante
- B) Neumonía o ante
- C) Fallecimiento por una enfermedad respiratoria aguda de etiología desconocida.

Ello, unido a uno de los 3 siguientes antecedentes obtenidos en la anamnesis, referidos a los 10 días previos:

1. Estancia, en zona donde se han reportado casos humanos A-H1N1.
2. Haber tenido contacto, con una persona ya diagnosticada de gripe A-H1N1 (en los viajes en avión se considerarán contactos a los pasajeros de las hileras de asiento anterior, posterior y contralateral).
3. Haber tenido contacto con animales sospechosos de infección por el A-H1N1 o trabajar en laboratorio manipulando muestras posiblemente contaminadas con el virus de la neogripe A.

De probabilidad

Cuando tras el diagnóstico de sospecha se realiza y resulta positivo el test diagnóstico de la PCR en tiempo real (RT-PCR).

De certeza

Los casos sospechosos se verificarán tras tomar muestras de:

- Aspirado o exudado nasofaríngeo, con hisopos sintéticos.
- Suero, tanto de la fase aguda como de la fase convaleciente (dos semanas después del inicio del cuadro).
- Biopsia o necropsia de pulmón.

Las muestras se analizarán en el centro de referencia previamente designado por las autoridades sanitarias.

Tratamiento

Profiláctico

En los casos sospechosos se procederá disponiendo:

- Habitación hospitalaria individual con total aislamiento y si el aislamiento es domiciliario permanecerá en su habitación el mayor tiempo posible y con mascarilla quirúrgica si hay convivencia.
- Reportación inmediata a las autoridades sanitarias.
- El personal sanitario deberá usar mascarillas protectoras (mascarilla con filtro FFP2), y si no están aún disponibles estas se utilizarán las quirúrgicas habituales. Son convenientes las gafas o protector facial completo.
- El tratamiento profiláctico se realizará, incluso sin confirmación diagnóstica del laboratorio, con oseltamivir, el cual es más eficaz si se administra en las primeras 48 horas tras la exposición. El tratamiento deberá prolongarse durante 10 días. La dosis dependerá del peso del paciente (menos de 15 kg, 15-23, 24-39, más de 40 kg).
- Hay que censar y localizar los contactos próximos recientes.

Resolutivo

Afortunadamente el virus es sensible al oseltamivir y al zanamivir pero es totalmente resistente a la amantadina, rimantadina y similares.

Determinar la dosis y la posología corresponde al personal médico pues son fármacos no exentos de efectos perniciosos como el síndrome de Steven Johnson que cursa con eritema polimorfo grave tanto en piel como en mucosas.

Pronóstico

En México el 5% cursa con neumonía vírica con congestión respiratoria y la letalidad está alrededor del 2 % (lejos de los primeros datos que la cifraban entre el 10 y el 20 por cien y que no fueron confirmados por los laboratorios, pero diez veces superiores a los de la gripe estacional), seguramente por ser una situación nueva y sorpresiva, pero la mortalidad ha sido prácticamente nula en el resto del planeta y la respuesta al tratamiento con inhibidores de la neuraminidasa está siendo satisfactoria.

Higiene

La gripe es una enfermedad que se transmite rápidamente tanto en la familia como en los centros de trabajo y de escolarización.

La contagiosidad se inicia 24 horas antes de aparecer los síntomas y se prolonga durante 7 días y en caso de persistir la sintomatología hasta la desaparición de esta, pero en menores de 12 años y en inmunodeprimidos puede prolongarse 3 semanas,

Las medidas profilácticas para la población en general son las higiénicas, las mismas que se describen en la gripe común dado que los mecanismos de transmisión de la neogripe A son muy similares: frecuente lavado higiénico de manos, decoro al toser y estornudar (nunca con la mano delante de la boca pues, no disponiendo de pañuelo grande y desechable, es preferible el antebrazo a la mano), no compartir vasos ni cubiertos, mantener limpios los objetos de uso compartido, evitar los enfermos respiratorios y los cambios bruscos de temperatura. En ausencia de desnutrición los suplementos vitamínicos no han demostrado utilidad alguna.

La vía principal de transmisión son las gotitas de Pflügge (mayores de 4 micras) que se originan al hablar, toser o estornudar y que no suelen alcanzar distancias superiores a metro y medio. En los fomites contaminados el virus puede vivir varias horas. Se recomienda su limpieza con lejía diluida o con alcohol.

Tras regresar de las zonas expuestas se recomienda que si se presenta fiebre, tos o dificultad respiratoria (disnea) se contacte inmediatamente con el servicio de emergencia pertinente (teléfono 112, de emergencias) y no acudir ni a hospitales ni a centros de salud donde se podría contagiar a personal altamente susceptible en pasillos y salas de espera. Ese es el único modo de obtener el antiviral en España pues se ha retirado de las farmacias para evitar su acaparamiento, lo cual se ha mostrado eficaz en la contención de la enfermedad pues obliga a los posibles enfermos a contactar con las autoridades sanitarias para obtener el antiviral, con lo cual el seguimiento epidemiológico se ve facilitado.

Aislamiento

Cuando se requiera cuarentena esta será, pese a su nombre de resonancia medieval, de solo diez días y no de cuarenta, tiempo suficiente para que el cuadro clínico se manifieste, pues la incubación de la enfermedad es muy corta.

Lo habitual, en Europa, es el aislamiento domiciliario salvo casos de evolución dudosa, con restricción de visitas, facilitándole mascarilla quirúrgica, solución hidroalcohólica y bata y pañuelos desechables. Los objetos de uso personal se reducirán al mínimo y la toma de temperatura será cada 12 horas.

Protocolo de interacción

a) Antes de entrar en la habitación de aislamiento:

Se seguirá estrictamente este orden:

- 1.- Hay que asegurarse de que el paciente tiene puesta la mascarilla.
- 2.- Ponerse gorro, calzas, gafas y bata desechable.
- 3.- Colocarse la mascarilla FFP2, ajustándola en nuca, nariz y barbilla.

- 4.- Poner bote de jabón hidroalcohólico en bolsillo de la bata.
- 5.- Colocarse los 2 guantes, el de látex y encima el de plástico.

b) Antes de salir de la habitación, al lado del contenedor de residuos y distando más de dos metros del paciente:

- 1.- Se quitan y arrojan al contenedor por este orden: Guantes de plástico, bata, guantes de látex, gorro y gafas.
- 2.- Lavar manos con gel hidroalcohólico.
- 3.- Quitarse mascarilla FFP2, que se guarda para posteriores usos.
- 4.- Lavar manos con gel hidroalcohólico.
- 5.- Hay que dejar bien cerrada la puerta al salir.

LA NUEVA PANDEMIA NACE EN MEXICO

La **gripe A (H1N1) surgida en 2009**, es una pandemia causada por una variante del *Influenzavirus A* de origen porcino (subtipo **H1N1**), conocido oficialmente por la Organización Mundial de la Salud como Virus H1N1/09 Pandémico. Esta nueva cepa viral es conocida como *gripe porcina* (nombre dado inicialmente), *gripe norteamericana* (propuesto por la Organización Mundial de la Salud Animal) y *nueva gripe* (propuesto por la Unión Europea), nombres que han sido objeto de diversas controversias. El 30 de abril de 2009 la Organización Mundial de la Salud (OMS) decidió denominarla **gripe A (H1N1)**. Ésta es una descripción del virus: la letra *A* designa la familia de los virus de la gripe humana y de la de algunos animales como cerdos y aves, y las letras *H* y *N* (Hemaglutininas y Neuraminidasas) corresponden a las proteínas.

El origen de la infección es una variante de la cepa H1N1, con material genético proveniente de una cepa aviaria, dos cepas porcinas y una humana que sufrió una mutación y dio un salto entre especies (o heterocontagio) de los cerdos a los humanos, y contagiándose de persona a persona. Según expertos (como el jefe del Departamento de Microbiología del Hospital Mount Sinai de Toronto, el doctor Donald Low), está por confirmarse la relación entre el virus de la gripe porcina H1N1 y el de los casos confirmados en México.

El 11 de junio de 2009 la Organización Mundial de la Salud (OMS) la clasificó como de nivel de alerta seis; es decir, pandemia actualmente en curso que involucra la aparición de brotes comunitarios (ocasionados localmente sin la presencia de una persona infectada proveniente de la región del brote inicial). Ese nivel de alerta no define la gravedad de la enfermedad producida por el virus, sino su extensión geográfica. La tasa de letalidad de la enfermedad que inicialmente fue alta, ha pasado a ser baja al iniciar los tratamientos antivirales a los que es sensible, sin embargo la futura evolución del virus es impredecible, como constata la directora general de la OMS Margaret Chan el 4 de mayo, ya que "*puede*

que en un mes este virus desaparezca, puede que se quede como está o puede que se agrave."

Origen y desarrollo en Mexico

A comienzos de marzo, una gripe que derivaba en muchos casos en problemas respiratorios afectó al 60% de los residentes de La Gloria, Veracruz, México. La Gloria está localizada cerca de una granja de cerdos que cría anualmente alrededor de un millón de estos animales. El propietario de la granja de cerdos declaró que no se han encontrado signos clínicos o síntomas de presencia de la gripe porcina en los animales (que son propiedad de la compañía) ni en sus empleados, y que la compañía administra rutinariamente la vacuna contra el Influenzavirus a su piara, además de la realización de análisis mensuales para detectar la presencia de la gripe porcina.

Las autoridades mexicanas atribuyeron este aumento a una "gripe de temporada tardía", la cual coincide normalmente con un ligero aumento del Influenzavirus B hasta el día 21 de abril, cuando los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos dieron la voz de alarma a los medios acerca de dos casos aislados de una nueva gripe porcina. Los dos primeros casos confirmados fueron dos niños residentes en los Estados Unidos (una niña de 9 años en el condado de Imperial, California y un niño de 10 años en el condado de San Diego) que enfermaron el 28 y 30 de marzo respectivamente, no habiendo tenido ningún contacto con cerdos ni antecedentes de haber viajado a México. La primera muerte debida a la gripe porcina ocurrió el 11 de Abril en una niña que enfermó desde el 19 de Marzo y fue atendida en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de México. Mas conocida es otra ocurrida el 13 de abril, cuando una mujer diabética natural de Oaxaca murió por complicaciones respiratorias. Se enviaron algunas muestras al CDC y a Winnipeg (Canadá) desde México el 21 de abril que dieron positivo en gripe porcina y se relacionaron rápidamente con el aumento de la gripe tardía. Algunos casos en México y los Estados Unidos fueron identificados por la Organización Mundial de la Salud como una nueva cepa del H1N1.

Los primeros casos de influenza en México se detectaron el 11 de abril en el estado de Veracruz. Al mes se extendió por varios Estados de México, Estados Unidos y Canadá, para exportarse a partir de entonces, con aparición de numerosos casos en otros países de pacientes que habían viajado a México y Estados Unidos. Se han constatado unos pocos casos de contagios indirectos, de personas que no han estado en dicha región, que se han dado en España, Alemania, Corea del Sur y Reino Unido. En marzo y abril de 2009, se detectaron más de 1000 casos sospechosos de gripe porcina en humanos de México y del Suroeste de Estados Unidos. También se notificaron casos en los estados de San Luis Potosí, Hidalgo, Querétaro y Estado de México, dentro de México central. El ministro de Sanidad mexicano José Ángel Córdova declaró lo siguiente el 24 de abril: "Estamos tratando con un nuevo virus de la gripe que constituye una epidemia respiratoria (aunque es controlable)".

El primer caso detectado en 2009 se detectó el 28 de marzo, esto de acuerdo a la conferencia de prensa del 23 de abril de 2009 de la Dra. Nancy Cox. De acuerdo al mensaje televisado del presidente de México Felipe Calderón el 29 de abril de 2009, la situación se confirmó el 21 de abril de 2009 y se comunicó al público el 23 de abril. Este brote se hizo

público el 22 de abril cuando el diario mexicano *Reforma*, alertó sobre los casos ocurridos en la Zona Metropolitana de la Ciudad de México. Inicialmente fueron afectadas tres áreas diferentes de México (Distrito Federal, Estado de México y San Luis Potosí) y Estados Unidos (estados de Texas y California), afectando a una población joven y sana. El 25 de abril se confirman casos en el estado de Nueva York y Kansas. Al 27 de abril de 2009, la nueva cepa fue confirmada en Ohio (EUA), Canadá, España y Reino Unido, y el 28 de abril se confirmaron tres casos en Nueva Zelanda y uno más en Israel. Esto impulsó a la OMS a elevar su nivel de alerta pandémica a 4, que se encontraba en el nivel 3 desde hacía años por la gripe aviar. En estos días se iban confirmando la extensión a otros países por casos de viajeros procedentes de México, excepto en el primer caso indirecto en España el día 29 de abril, en que se confirmó por primera vez un caso de un contagio entre humanos fuera de México, siendo la pareja de una mujer que había contraído la infección en su viaje a México, y que estaba asintomática. Posteriormente se produjeron otros casos en otros lugares como Alemania, Colombia, Corea del Sur y Reino Unido.

Inicialmente todos los decesos a causa del virus se produjeron en México hasta el 29 de abril, en que un niño mexicano de 23 meses falleció en EE. UU. tras acudir allí para su tratamiento. El número creciente de casos alrededor del mundo y la expansión de decesos por gripe porcina fuera de las fronteras mexicanas hizo que la OMS elevara nuevamente (el 29 de abril) el nivel de 4 a 5, que significa "pandemia inminente". El 11 de junio de 2009, la OMS declaró que ya era pandemia, el nivel 6 y que el virus se contagiaba persona-persona en varias regiones del mundo, algo que no indica mayor gravedad en su virulencia.

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico de influenza usualmente es sospechado basándose en las características clínicas encontradas, particularmente si la influenza ha sido reportada en la comunidad.

El virus puede ser aislado en frotis nasofaríngeos y de tráquea obtenidos dentro de los 3 días del inicio de la enfermedad. El cultivo es realizado por la inoculación del saco amniótico de embriones de pollo o cultivos en ciertas células que soportan la replicación viral. Un mínimo de 48 horas son requeridas para demostrar el virus, y 1 o 2 días adicionales para identificar el tipo de virus. Como resultado el cultivo es útil para definir la etiología de las epidemias locales.

La confirmación serológica de la influenza requiere la demostración de un significativo aumento en IgG. La muestra en la fase aguda debe ser tomada en menos de 5 días del inicio de los síntomas y la muestra en la fase convaleciente debe ser tomada de 10-21 días (preferentemente 21 días).

La fijación del complemento (CF) y la inhibición de la hemaglutinina (HI) son los exámenes serológicos más comúnmente usados. El examen clave es HI, el cuál depende de la habilidad del virus para aglutinar los eritrocitos de humano o de pollo y la inhibición de este proceso por el anticuerpo específico. El diagnóstico requiere al menos de 4 aumentos en los anticuerpos.

Recientemente, el exámen de diagnostico rápido para el antígeno de influenza A, se está haciendo disponible y permite valorar en la clínica la necesidad del uso de antiviral en pacientes infectados por influenza A en una forma más rápida.

En este sentido en México y específicamente IMSS llevo a cabo la compra de pruebas rápidas que identificaban influenza A o B con una dudosa especificidad y sensibilidad, y los cultivos se llevaron a cabo inicialmente en UMAE la Raza, con resultados tardíos y de difícil acceso, por lo que de manera inicial se clasificaba, como caso sospechoso quien tuviera los síntomas, caso probable, con prueba rápida positiva y caso confirmatorio con cultivo positivo, sin embargo la gran mayoría fueron manejados como casos probables.

EPIDEMIOLOGIA

La influenza ocurre alrededor del mundo. Etapa 6 según OMS

LA VACUNACION EN MEXICO DIO INICIO A FINALES DE NOVIEMBRE DEL 2009.

Después de una larga discusión e investigación por las autoridades de Salud en relación a la vacuna con mayor margen de seguridad y costo se decidió comprar la vacuna ofrecida por Sanofi Aventis Pasteur S.A. laboratorio de origen francés llamada Panenza, eliminando por criterios no especificados a las demás vacunas en especial a la de origen Chino, quien en un principio se había establecido que sería la vacuna de elección, quedando a cargo de su distribución por BIRMEX..

El problema prioritario era la falta de conocimiento en relación a los efectos asociados a la aplicación de la vacuna.

En el hospital donde llevaremos a cabo la investigación la vacunación se inició en la tercera semana de noviembre 2009, aplicando un total de 500 dosis, en el personal que había aceptado la aplicación del biológico, de un total de 1500 trabajadores registrados en nómina.

Información de prescripción de la vacuna.

INDICACIONES Y USO

La vacuna monovalente de Influenza A (H1N1) 2009, es una vacuna contra gripe, con virus inactivados indicada para la inmunización activa de personas mayores de 6 meses de edad contra la enfermedad de la influenza causada por la pandemia (H1N1) .

DOSIS Y ADMINISTRACION

Preparación para la administración.

Inspeccione la vacuna monovalente Influenza A (H1N1) 2009, visualmente para detectar partículas y / o decoloración antes de su administración. Si existe cualquiera de estas condiciones, la vacuna no debe administrarse.

Dosis y esquema recomendados

Los estudios clínicos están en curso para determinar la dosis óptima, el número de dosis y horario.

Los datos disponibles muestran que los niños de 9 años de edad y más, son en gran parte serológicamente isogénicos a la pandemia (H1N1).

Con base en estos datos de la Influenza A (H1N1) la vacuna debe ser administrada de la siguiente manera:

Niños de 6 a 35 meses de edad deben recibir dos dosis de 0,25 ml por vía intramuscular aproximadamente 1 mes de diferencia.

Niños de 36 meses hasta 9 años de edad deben recibir dos dosis de 0,5 ml por vía intramuscular aproximadamente 1 mes de diferencia.

Niños de 10 años de edad y mayores deben recibir una sola dosis de 0,5 ml por vía intramuscular. (1)

Las zonas preferidas para las inyecciones intramusculares son la cara anterolateral del muslo en lactantes o el músculo deltoides del brazo en lactantes y niños pequeños.

La vacuna no debe inyectarse en la región glútea o en áreas donde puede haber un gran tronco nervioso.

Adultos

Personas de 18 años de edad y mayores deben recibir una sola dosis de 0,5 ml por vía intramuscular.

En los adultos, el sitio preferido para la inyección intramuscular es el músculo deltoides.

La vacuna no debe inyectarse en la región glútea o en áreas donde puede haber un gran tronco nervioso.

CONTRAINDICACIONES

No administrar la vacuna monovalente Influenza A (H1N1) 2009, a cualquier persona con una hipersensibilidad conocida a las proteínas del huevo o cualquier componente de la vacuna o reacciones que amenazan la vida después de la administración anterior de cualquier vacuna contra la influenza.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Síndrome de Guillain-Barré

La recurrencia del síndrome de Guillain-Barré (SGB) ha sido temporalmente asociados a la administración de la vacuna contra la influenza. La decisión de dar la vacuna monovalente Influenza A (H1N1) 2009 a las personas que tienen un historial previo de síndrome de Guillain-Barré debe basarse en una cuidadosa consideración de los beneficios y riesgos potenciales.

Alteración Inmunocompetencia

Si la vacuna monovalente Influenza A (H1N1) 2009 es administrada a personas inmunodeprimidas, incluyendo aquellos que reciben tratamiento inmunosupresor, la respuesta inmunológica puede verse disminuida.

Prevención y gestión de la reacción alérgica

el tratamiento médico apropiado y vigilancia deben estar disponibles para gestionar posibles reacciones anafilácticas tras la administración de la vacuna.

Limitaciones de la eficacia de la vacuna

La vacunación con la vacuna monovalente Influenza A (H1N1) 2009. No puede proteger a todos los destinatarios.

REACCIONES ADVERSAS

La vacuna monovalente Influenza A (H1N1) 2009 de Sanofi Pasteur y trivalente estacional (Fluzone®) son fabricados por el mismo proceso.

Experiencia clínica de Primera Instancia

información de eventos adversos de los ensayos clínicos es la base para identificar los eventos adversos que parecen estar relacionados con el uso de vacunas y para la aproximación de los tipos de estos eventos. Sin embargo, porque los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de eventos adversos observados en los ensayos clínicos de una vacuna no se puede comparar directamente con los parecidos en el ensayo clínico de vacuna contra la otra, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos que se presentan a continuación resumen las frecuencias de las reacciones adversas que se registraron después de los ensayos clínicos de la vacuna utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), no conocidas (no puede estimarse con los datos disponibles).

Clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocidas
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea					
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia					

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción local: dolor en el lugar de la inyección	Malestar, escalofríos, fiebre Reacciones locales: eritema en el lugar de la inyección, inflamación				
---	---	---	--	--	--	--

Niños y adolescentes (de entre 3 y 17 años de edad):

En un estudio clínico abierto, se han administrado 2 dosis (0,5 ml) en un intervalo de 3 semanas en 51 niños de entre 3 y 8 años de edad y en 52 adolescentes de entre 9 y 17 años de edad. Se ha evaluado la seguridad después de cada administración.

Se produjeron reacciones locales y sistémicas durante los 7 días siguientes a la administración de cualquier vacuna. La intensidad de estas reacciones fue de grado 1 (leve) a grado 2 (moderada). Estas reacciones se resolvieron, por lo general, de forma espontánea en un plazo de 1 a 3 días después del inicio.

En niños de edades comprendidas entre los 3 y los 8 años de edad, las reacciones más frecuentes fueron dolor en el lugar de la inyección, cefalea y malestar.

En adolescentes de edades comprendidas entre los 9 y los 17 años de edad, las reacciones más frecuentes fueron dolor en el lugar de la inyección y cefalea.

En general, fueron más frecuentes en los niños y adolescentes que en los adultos y ancianos.

Los datos que se presentan a continuación resumen las frecuencias de las reacciones adversas que se registraron después de cualquier vacunación, utilizando la convención descrita anteriormente:

Clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocidas
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea					
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia					
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Malestar, escalofríos, Reacción local: dolor en el lugar de la inyección	fiebre Reacciones locales: eritema en el lugar de la inyección, inflamación				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						

Niños de 6 a 35 meses de edad:

En un estudio clínico abierto, se han administrado 2 medias dosis (0,25 ml) en un intervalo de 3 semanas en 61 niños de 6 a 23 meses de edad y en 40 niños de 24 a 35 meses de edad.

Se evaluó la seguridad después de la primera dosis.

Se produjeron reacciones locales y sistémicas 7 días después de la administración de una vacuna

En niños de 6 a 23 meses de edad, las reacciones más frecuentes fueron eritema e irritabilidad en el lugar de la inyección. En niños de 24 a 35 meses de edad, las reacciones más frecuentes fueron dolor en el lugar de la inyección y malestar.

Los datos a continuación resumen las frecuencias de las reacciones adversas que se registraron después de la primera dosis en 61 niños de 6 a 23 meses de edad, utilizando la convención descrita anteriormente:

Clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocidas
Trastornos del sistema nervioso	Mareos					
Trastornos psiquiátricos	Llanto anormal					
Trastornos gastrointestinales		Vómitos				
Trastornos metabólicos y nutricionales	Pérdida del apetito					
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Irritabilidad Reacción local: dolor en el lugar de la inyección, eritema	Fiebre Reacciones locales: inflamación en el lugar de la inyección, induración, equimosis				

Los datos a continuación resumen las frecuencias de las reacciones adversas que se registraron después de la primera dosis en 40 niños de 24 a 35 meses utilizando la convención descrita anteriormente:

Clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocidas
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia					

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Malestar, escalofríos Reacción local: dolor en el lugar de la inyección, eritema	Fiebre Reacciones locales: inflamación en el lugar de la inyección, induración, equimosis				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						

Reacciones adversas de la vigilancia post-comercialización No hay datos de seguridad disponibles derivados de la experiencia posterior a la comercialización de la vacuna.

Sin embargo, a partir de la vigilancia post-comercialización con vacunas monovalentes, se han comunicado las siguientes reacciones adversas en muy raros casos, aunque no se puede calcular con precisión la tasa exacta de incidencia:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Trombocitopenia transitoria, linfadenopatía transitoria

Trastornos del sistema inmunológico:

Reacciones alérgicas, que en raras ocasiones han conducido a shock y angioedema.

Trastornos del sistema nervioso:

Neuralgia, parestesia, convulsiones febriles, trastornos neurológicos tales como encefalomiелitis, neuritis y síndrome de Guillain-Barré.

Trastornos vasculares:

Vasculitis asociada en muy raros casos a afectación renal transitoria

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Reacciones cutáneas generalizadas incluyendo prurito, urticaria o rash no específico.

Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

Adultos y ancianos:

En un ensayo clínico, se ha evaluado la inmunogenicidad 21 días después de cada inyección en 101 adultos y 45 ancianos.

La tasa de seroprotección, la tasa de seroconversión y el factor de seroconversión (métodos de IH y SN) fueron los siguientes:

	Adultos (18 a 60 años) N= 101	Ancianos (más de 60 años) N=45
--	-------------------------------------	--------------------------------------

	21 días después de la 1ª dosis	21 días después de la 2ª dosis	21 días después de la 1ª dosis	21 días después de la 2ª dosis
Método de inhibición de la hemaglutinación (IH)				
Tasa de seroprotección* % [IC del 95%]	93,0 % [86,1; 97,1]	98,0 % [93,0; 99,8]	83,7 % [69,3; 93,2]	95,3 % [84,2; 99,4]
Tasa de seroconversión**% [IC del 95%]	92,0 % [84,8; 96,5]	96,0 % [90,2; 98,9]	81,4 % [66,6; 91,6]	90,7 % [77,9; 97,4]
Factor de seroconversión*** [IC del 95%]	48,7 [35,6; 66,5]	58,7 % [45,0; 76,7]	18,5 [11,7; 29,3]	28,1 % [18,5; 42,8]
Método de seroneutralización (SN)				
Aumento del cuádruple****% [IC del 95%]	96,0 % [90,1; 98,9]	97,0 % [91,5; 99,4]	88,6 % [75,4; 96,2]	86,4 % [72,6; 94,8]

Para anticuerpo anti-HA en adultos y en ancianos medido con el método IH

* Porcentaje de sujetos que obtuvo un título ≥ 40 (1/dil) después de la vacunación

** Para los sujetos con un título < 10 (1/dil) antes de la vacunación, el porcentaje de sujetos con un título ≥ 40 (1/dil) después de la vacunación, y para los sujetos con un título ≥ 10 (1/dil) antes de la vacunación, el porcentaje de sujetos con un aumento del \geq cuádruple entre el título antes de la vacunación y el título después de la vacunación

*** Media geométrica de cocientes individuales (títulos antes/después de la vacunación)

Para anticuerpo anti-HA en adultos y en ancianos medido con el método SN

**** Porcentaje de sujetos con un aumento del \geq cuádruple entre el título antes de la vacunación y el título después de la vacunación Niños y adolescentes (de entre 3 y 17 años de edad):

En un ensayo clínico, se ha evaluado la inmunogenicidad 21 días después de cada inyección de PANENZA en 52 niños de entre 3 y 8 años de edad y en 52 adolescentes de entre 9 y 17 años de edad.

El porcentaje de seroprotección, el porcentaje de seroconversión y el factor de seroconversión (métodos de IH y SN) fueron los siguientes:

	Niños (3 a 8 años) N= 52	Adolescentes (9 a 17 años) N=52		
	21 días después de la 1^a dosis	21 días después de la 2^a dosis	21 días después de la 1^a dosis	21 días después de la 2^a dosis
Método de inhibición de la hemaglutinación (IH)				
Tasa de seroprotección* % [IC del 95%]	94,0 % [83,5; 98,7]	100,0% [92,9; 100,0]	98,1 % [89,7; 100,0]	100,0 % [93,2; 100,0]
Tasa de seroconversión**% [IC del 95%]	94,0 % [83,5; 98,7]	100,0% [92,9; 100,0]	98,1 % [89,7; 100,0]	100,0 % [93,2; 100,0]
Factor de seroconversión*** [IC del 95%]	35 [24,0; 51,1]	163 [119; 223]	125 [81,9; 190]	238 [179; 316]
Método de seroneutralización (SN)				
Aumento del cuádruple****% [IC del 95%]	96,0 % [86,3; 99,5]	100,0 % [92,9; 100,0]	100,0 % [93,2; 100,0]	100,0 % [93,2; 100,0]
				100,0]

Para anticuerpo anti-HA en niños y en adolescentes medido con el método IH

* Porcentaje de sujetos que obtuvo un título ≥ 40 (1/dil) después de la vacunación

** Para los sujetos con un título < 10 (1/dil) antes de la vacunación, el porcentaje de sujetos con un título ≥ 40 (1/dil) después de la vacunación, y para los sujetos con un título ≥ 10 (1/dil) antes de la vacunación, el porcentaje de sujetos con un aumento del \geq cuádruple entre el título antes de la vacunación y el título después de la vacunación

*** Media geométrica de cocientes individuales (títulos antes/después de la vacunación)

Para anticuerpo anti-HA en niños y en adolescentes medido con el método SN

**** Porcentaje de sujetos con un aumento del \geq cuádruple entre el título antes de la vacunación y el título después de la vacunación Niños de 6 a 35 meses de edad:

En un estudio clínico abierto, se han administrado 2 medias dosis (0,25 ml) en un intervalo de 3 semanas en 101 niños de 6 a 35 meses de edad. Se ha evaluado la inmunogenicidad 21 días después de una media dosis (0,25 ml) La tasa de seroprotección, la tasa de seroconversión y el factor de seroconversión (métodos HI y SN) fueron los siguientes:

	Niños de 6 a 11 meses de Edad N= 51	Niños de 12 a 35 meses de Edad N= 50	Todos los grupos de Edades (Niños de 6 a 35 meses de edad) N= 101
Método de inhibición de hemaglutinina (HI)			
Tasa de seroprotección* % [IC de 95%]	32,7 [19,9; 47,5]	34,0 [20,9; 49,3]	33,3 % [24,0; 43,7]
Tasa de seroconversión** % [IC de 95%]	32,7 [19,9; 47,5]	34,0 [20,9; 49,3]	33,3 % [24,0; 43,7]
Factor de seroconversión *** [IC de 95%]	3,67 [2,82; 4,79]	5,66 [3,96; 8,08]	4,54 [3,64; 5,66]
Método de seroneutralización (SN)			
Incremento de 4-aumentos **** % [IC de 95%]	77,6 % [63,4; 88,2]	85,1 % [71,7; 93,8]	81,3 % [72,0; 88,5]

Para los anticuerpos contra HA en niños medidos por el método HI

* Porcentaje de sujetos que obtuvo un título ≥ 40 (1/dil) después de la vacunación

** Para los sujetos con un título < 10 (1/dil) antes de la vacunación, el porcentaje de sujetos con un título ≥ 40 (1/dil) después de la vacunación, y para los sujetos con un título ≥ 10 (1/dil) antes de la vacunación, el porcentaje de sujetos con un aumento del \geq cuádruple entre el título antes de la vacunación y el título después de la vacunación

*** Media geométrica de cocientes individuales (títulos antes/después de la vacunación)

Para anticuerpo anti-HA en adultos y en ancianos medido con el método SN

**** Porcentaje de sujetos con un aumento del \geq cuatro veces entre el título antes de la vacunación y el título después de la vacunación No existen datos comparativos de una dosis frente a dos dosis en términos de persistencia de anticuerpos.

Información de los estudios no clínicos.

El estudio de desafío en hurones demostró una protección similar de la vacuna después de una o dos dosis humanas con base en un examen macroscópico, una pérdida de peso corporal (como indicador posterior al desafío) y cargas virales pulmonares.

Se evaluó la capacidad de una o dos dosis para proteger a hurones frente a la infección pulmonar. Se inmunizaron grupos de 7 hurones por vía intramuscular (IM) con una dosis humana de (15 μ g de HA) (en D21) o 2 dosis en intervalos de 3 semanas (en D0 y D21) y se compararon con el grupo de control. Cuatro semanas después de la última administración de vacuna, se enfrentó a los hurones la cepa homóloga de tipo salvaje A/H1N1/Netherlands/602/2009 por vía endotraqueal.

Una única administración de una dosis humana, produjo títulos HI y MN (microneutralización) específicos contra la cepa de la vacuna, y un régimen de administración de dos dosis incrementó notablemente (al menos un incremento de 3.4 veces) los títulos de anticuerpos HI y MN. Se registró una pérdida media de peso corporal

de 20% en el grupo de control, 4 días después de la infección. Esta pérdida de peso corporal se redujo a $\leq 10\%$ en animales que recibieron 1 ó 2 dosis . Cuatro días después del desafío, en el grupo de control, el 34% de los pulmones estaban afectados y presentaban daños pulmonares asociados a niveles altos de replicación viral en tejido pulmonar. ($\geq 4,7$ CCID₅₀/g tejido).

En los hurones a los que se les administró una o dos dosis, se obtuvo una reducción importante en los daños pulmonares (7 % y 3 % de pulmones afectados, respectivamente) y en las cargas virales pulmonares (reducción de 2 ó 3 log₁₀).

Propiedades farmacocinéticas

No procede.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de estudios en animales con vacunas estacionales inactivadas, no adyuvadas no revelaron riesgos especiales para los seres humanos basándose en los estudios convencionales de tolerancia local y de toxicidad a dosis repetidas.

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes

Cloruro de sodio

Cloruro de potasio

Fosfato disódico dihidrato

Fosfato monopotásico

Agua para preparaciones inyectables

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

Periodo de validez

1 año.

Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Conservar la jeringa en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Naturaleza y contenido del envase

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se debe dejar que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de la inyección.

Agitar antes de usar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Pasteur SA

2, avenue Pont Pasteur

F-69007 Lyon

Francia

FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Noviembre 2009

En un inicio el grupo prioritario fueron personal hospitalario con énfasis en médicos y enfermeras, a partir de la segunda semana de Enero se inicio de manera masiva la vacunación abierta, en lugares estratégicos en relación al criterio de cada secretaria estatal

de salud.

La campaña de vacunación frente a la gripe pandémica A/H1N1 se inició el 22 de noviembre de 2009 en hospitales y centros de salud en México, siguiendo las Recomendaciones Oficiales. Desde el inicio de la vacunación se puso en marcha el Plan de Farmacovigilancia de las Vacunas Pandémicas que incluía, entre otras acciones, un plan para la notificación, manejo y análisis de las sospechas de reacciones adversas comunicadas a través del Sistema de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

Los casos notificados describen sospechas de reacciones adversas que surgen de la observación de acontecimientos nocivos para el paciente, no intencionados, que ocurren tras la administración de un medicamento. El origen de los casos es la notificación espontánea por parte de los profesionales sanitarios,

comunicada directamente a los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, o bien a través de las compañías farmacéuticas. Toda la información se recoge en una base de datos de la Secretaría de Salud. El objetivo de esta base de datos es posibilitar la detección precoz de cualquier riesgo no conocido de los medicamentos una vez comercializados.

Es necesario advertir que ni la notificación de casos de sospechas de reacción adversa ni su registro en la base deben considerarse como prueba de que el medicamento es la causa del acontecimiento que se describe. Esta información debe interpretarse dentro de un contexto más global y con el asesoramiento de personas expertas en su manejo.

En el caso de las vacunas esta valoración es aún más compleja ya que se expone a la vacunación a un número importante de sujetos en un corto periodo de tiempo, por lo que obviamente ocurren episodios tras la vacunación que habrían ocurrido igualmente aunque la vacunación no hubiera tenido lugar. Esto es especialmente relevante para esta campaña, ya que muchas de las personas incluidas en los grupos de riesgo para la vacunación tienen enfermedades crónicas de base que pueden sufrir un agravamiento de su situación clínica que coincida temporalmente con la administración de la vacuna.

Actualmente no se cuenta aun con datos o estudios publicados en nuestro país acerca de reacciones adversas por lo que coloque un comparativo con las reacciones presentadas y publicadas en España, ellos al igual que nosotros autorizaron las tres vacunas de sanofi para los diferentes grupos de edad, además y por el hecho de que somos resultado de una mezcla de raza española esta información podría servirnos de mucho para nuestra investigación, a continuación detallamos la información dada por la secretaria de salud española.

DATOS DEL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA

Dentro del Plan de Farmacovigilancia previsto para las tres vacunas autorizadas en España 3 y en el periodo comprendido entre el 16 de noviembre de 2009 y el 11 de enero de 2010, se ha recibido información de 1.025 notificaciones que corresponden a un total de 2.828 sospechas de reacciones adversas (hay que tener en cuenta que una notificación puede incluir más de una sospecha de reacción adversa). Durante el mismo periodo de tiempo se estima que se han administrado cerca de dos millones de dosis de alguna de las tres vacunas.

La gran mayoría de las sospechas de reacciones adversas recibidas durante este

periodo se encuentran dentro de lo esperado según la información que se recoge en las fichas técnicas de estas vacunas. De las 2.828 sospechas de reacciones adversas, 955 correspondieron a reacciones en la zona de inyección (34%), 348 a fiebre (12%), 252 a cansancio y malestar general (9%), 241 a dolor muscular y articular (9%), 158 a cefalea (6%), 88 a náuseas y vómitos (3%) y 76 a reacciones alérgicas (3%). Todos estos síntomas fueron generalmente leves y se resolvieron al cabo de unas horas.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, como el resto de agencias europeas, establecía dentro del plan de farmacovigilancia para las vacunas pandémicas una especial vigilancia de determinadas enfermedades y/o síntomas catalogados de interés, por su posible vinculación con otras vacunas utilizadas previamente. Dentro de estas enfermedades y/o síntomas, se han recibido las siguientes notificaciones:

- Cuatro notificaciones de parálisis facial. Se conoce que la incidencia de parálisis facial en España es de 11 a 40 casos por 100.000 habitantes por año,4 por lo que los cuatro casos notificados durante este periodo de vacunación entrarían dentro de lo que sería esperable en la población vacunada.

- Siete notificaciones de trastornos convulsivos, de los cuales tres aparecieron en pacientes con antecedentes previos de epilepsia. En todos estos casos se está evaluando la información para descartar la existencia de causas alternativas puesto que estos trastornos convulsivos aparecieron en pacientes que tenían un diagnóstico previo de epilepsia o en el contexto de afectación general y fiebre, por lo que, en este momento, no es posible descartar ni excluir una vinculación con la vacuna.

- Seis casos de sospecha de Síndrome de Guillain-Barré. Todos estos casos notificados de Síndrome de Guillain-Barré están siendo objeto de estudio puesto que es necesario confirmar por un lado el diagnóstico y, por otro, conocer los resultados de las pruebas de laboratorio que permitirán eventualmente saber las posibles causas de la enfermedad. Hay que recordar que el Síndrome de Guillain-Barré es más frecuente en pacientes que han tenido determinado tipo de infecciones como infecciones respiratorias y gástricas. No obstante, teniendo en cuenta las tasas de Síndrome de Guillain-Barré en la población, 1,26 por 100.000 años-persona,5 no parece probable que exista un incremento de riesgo asociado a las vacunas pandémicas.

- Se han notificado 2 reacciones anafilácticas que han evolucionado favorablemente. En uno de los pacientes la secuencia temporal permitiría descartar la asociación causal con la vacuna, mientras que en el otro no es posible hacerlo. Aunque las reacciones alérgicas aparecen recogidas en las fichas técnicas de las vacunas, la severidad de estos cuadros hace que continúen siendo objeto de especial estudio, no pudiéndose descartar hasta la fecha su relación con la vacunación.

- Finalmente, dentro del Plan de Farmacovigilancia se ha contemplado un especial seguimiento del grupo de riesgo de embarazadas que han sido vacunadas. Se estima –en función de las dosis administradas de Panenza®– que alrededor de 37.000 mujeres embarazadas han sido vacunadas en este periodo de tiempo. Dentro de este grupo, se han recibido dos notificaciones de aborto espontáneo (terminación de la gestación espontánea o provocada de un embarazo antes de la vigésima semana con un peso menor de 500 g), y una notificación de muerte fetal (muerte del feto de 20 o más semanas completas de

gestación o con un peso mayor de 500 g).

En este último caso hay un alto índice de sospecha de corioamnionitis, con cultivo placentario positivo a *E. coli* (lo cual descartaría su asociación con la vacunación).

También se comunicó inicialmente una muerte fetal espontánea en una mujer embarazada de 27+1 semanas, en la que se descartó una relación causal con la

vacuna puesto que se confirmó que la mujer padecía gripe A/H1N1. Es necesario recordar que la gripe es una causa reconocida de pérdida fetal.

Hay que destacar que en España, la tasa de aborto espontáneo para embarazos confirmados en el primer trimestre oscila entre 10-15% y la de muerte fetal se estima 4 muertes fetales/1.000 nacimientos⁶ por lo que los casos notificados en mujeres embarazadas que han sido vacunadas entrarían dentro de lo que es esperable en este grupo de población.

INFORMACIÓN PROCEDENTE DE OTRAS FUENTES

La Agencia Europea de Medicamentos elabora semanalmente informes con los datos sobre sospechas de reacciones adversas asociadas a las vacunas pandémicas autorizadas por procedimiento centralizado en Europa (Pandemrix®, Focetria® y Celvapan®) y que se incluyen en la base de datos de EudraVigilance.⁷ Esta base de datos se nutre de los datos aportados por los sistemas de farmacovigilancia nacionales, entre ellos los contenidos en la base de datos FEDRA de la AEMPS. Se estima que al menos 32,4 millones de personas, incluyendo al menos a 220.000 mujeres embarazadas, se han vacunado con alguna de estas vacunas. Cuando se incluye la información disponible de las vacunas pandémicas Panenza® y Fluval P®, autorizadas por procedimiento nacional, el total de la estimación aumenta a 36,4 millones de personas vacunadas (incluyendo al menos a 254.500 mujeres embarazadas).

En relación con las reacciones adversas notificadas hasta el momento la gran mayoría no han sido graves. El balance beneficio-riesgo de las vacunas pandémicas utilizadas para la pandemia de gripe A/H1N1 actual sigue siendo favorable. Aunque se ha pedido información adicional y revisiones de algunas reacciones adversas específicas. Entre las reacciones adversas de especial interés destacan:

- Se han comunicado un total de 12 casos de vasculitis o vasculitis leucocitoclástica tras la vacunación. Hasta el momento no se ha podido establecer que la vacuna pudiera estar asociada con vasculitis fuera del contexto de una reacción alérgica.
- Hasta el 27 de diciembre se han notificado 19 casos de Síndrome de Guillain-Barré. Teniendo en cuenta los 32,4 millones de personas vacunadas y la incidencia basal de este problema en la población vacunada (2 casos al año por cada 100.000 personas), estos casos siguen estando por debajo del número esperable.
- También se ha realizado una revisión de los posibles casos de esclerosis múltiple (ya sea un nuevo episodio o recurrencia de la misma). Hasta el 27 de diciembre se han identificado un total de 11 notificaciones de sospecha de esclerosis múltiple en pacientes vacunados. No se ha podido establecer una relación causal de todos estos acontecimientos con la vacuna y el número de casos comunicados en pacientes vacunados es muy inferior al número esperable que ocurriera de forma natural.
- Se han comunicado casos de trombocitopenia, púrpura trombocitopénica idiopática, y trombocitopenia autoinmune, siendo una reacción adversa incluida en la ficha técnica de todas vacunas
- En relación a los casos de crisis epilépticas ocurridas en toda Europa tras la vacunación en

pacientes con antecedentes conocidos de epilepsia, algunos de ellos con resultados mortales, no se han podido establecer conclusiones sobre la posibilidad de una relación causal de estos acontecimientos con la vacuna por lo que se ha iniciado una investigación completa de los mismos que aun no ha finalizado. En relación con la información que publica la Organización Mundial de la Salud (OMS), durante este periodo se ha actualizado la información sobre los países que publican datos sobre los casos de sospechas de reacciones adversas a las vacunas pandémicas pudiendo consultarse en la web del Centro Colaborador de la OMS para la Monitorización de Reacciones Adversas de Uppsala (Suecia).

MENSAJES CLAVE

La gran mayoría de las reacciones adversas notificadas hasta el momento son leves y consistentes con los patrones esperados de reacciones adversas descritos en las fichas técnicas de las vacunas.

El balance beneficio riesgo de las vacunas pandémicas utilizadas en nuestro país para la gripe A/H1N1 continua siendo favorables y en la misma línea que en el resto de Europa.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La influenza es una enfermedad viral altamente infecciosa. La pandemia de “Spanish flu” en 1918-1919 causó un número estimado de 21 millones de muertes alrededor del mundo. Smith, Andrews, y Laidlaw aislaron el virus de la influenza A en hurones en 1933, y Francis aisló en virus de la influenza B en 1936. En 1940 Burnet descubrió que el virus de la influenza podía crecer en huevos de gallina embrionados. Esto sirvió de guía para el estudio de las características del virus y para el desarrollo de las vacunas inactivadas. La evidencia de la eficacia protectora de las vacunas inactivadas fue producida en los años 50’s. Desgraciadamente los efectos de estas vacunas dadas desde 1956, han sido muy variadas, y ahora que se presenta nuevamente esta pandemia con otra cepa diferente del virus, es importante conocer, expresar y describir lo ocurrido con la administración de esta nueva vacuna en nuestro país y que mejor muestra que la del hospital sede de mi residencia.

¿CUALES SON LOS EFECTOS TEMPORALMENTE ASOCIADOS A LA ADMINISTRACION DE LA VACUNA H1N1, EN LOS TRABAJADORES DEL H.G.Z. No8 Dr. GILBERTO FLORES IZQUIERDO?

JUSTIFICACION:

Apartir de septiembre 12 del 2009, la OMS ha elevado esta pandemia de Influenza H1N1 a ETAPA 6, lo cual se define como: El brote de la enfermedad se ha registrado en varios países, de distintas regiones, y llegar a este nivel, quiere decir, que la pandemia ya está en marcha, ha comenzado y ya no se puede prevenir, sino sólo tratar de controlarla. Hasta Febrero del 2010 en el mundo se han registrado 1,04,300 casos confirmados de los cuales 14,711 han fallecido, en nuestro país se tienen registrados 70,171 casos confirmados de los cuales 1006 han fallecido, la variación de la mortandad en cada país ha sido diferente, en este momento el país vecino E.U. ha declarado esta pandemia, como Emergencia Nacional por el numero de casos y muertes, que en comparación con nuestro país la mortandad ha sido baja con una tasa de hasta el 0.75 %, siendo el grupo etario mas afectado el productivo de entre los 24 y 54 años de edad, sin embargo las reacciones de las vacunas hechas por los diferentes laboratorios transnacionales ha sido muy diversa y en cierto modo desconocida, por lo que es importante conocer y publicar los resultados de esta investigación, en relación a los efectos de la aplicación de esta vacuna.

OBJETIVOS :

GENERAL :

CONOCER LOS EFECTOS TEMPORALMENTE ASOCIADOS A LA ADMINISTRACION DE LA VACUNA H1N1, EN LOS TRABAJADORES DEL H.G.Z. No 8 Dr. GILBERTO FLORES IZQUIERDO.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- 1.- Identificar los efectos locales asociados a la vacuna y describirlos.
- 2.- Identificar los efectos sistémicos asociados a la vacuna, clasificarlos por sistemas y describirlos.
- 3.- Conocer el numero de los trabajadores del hospital general de zona # 8, que decidieron administrarse la vacuna y limitar el grupo de estudio

HIPOTESIS:

HIPOTESIS ALTERNA:

H1: Apartir de los componentes de la vacuna y la suceptibilidad de cada individuo, la variación de los efectos tanto local, como sistémico, se espera sean diversos y poco conocidos, siendo de suma importancia la descripción y publicación de ellos.

HIPOTESIS NULA:

H2: Apartir de los componentes de la vacuna y la susceptibilidad de cada individuo, la variación de los efectos tanto local, como sistémico, no se espera que sean diversos y poco conocidos, siendo de poca importancia la descripción y publicación de ellos.

MATERIALES Y METODOS

TIPO DE INVESTIGACION:

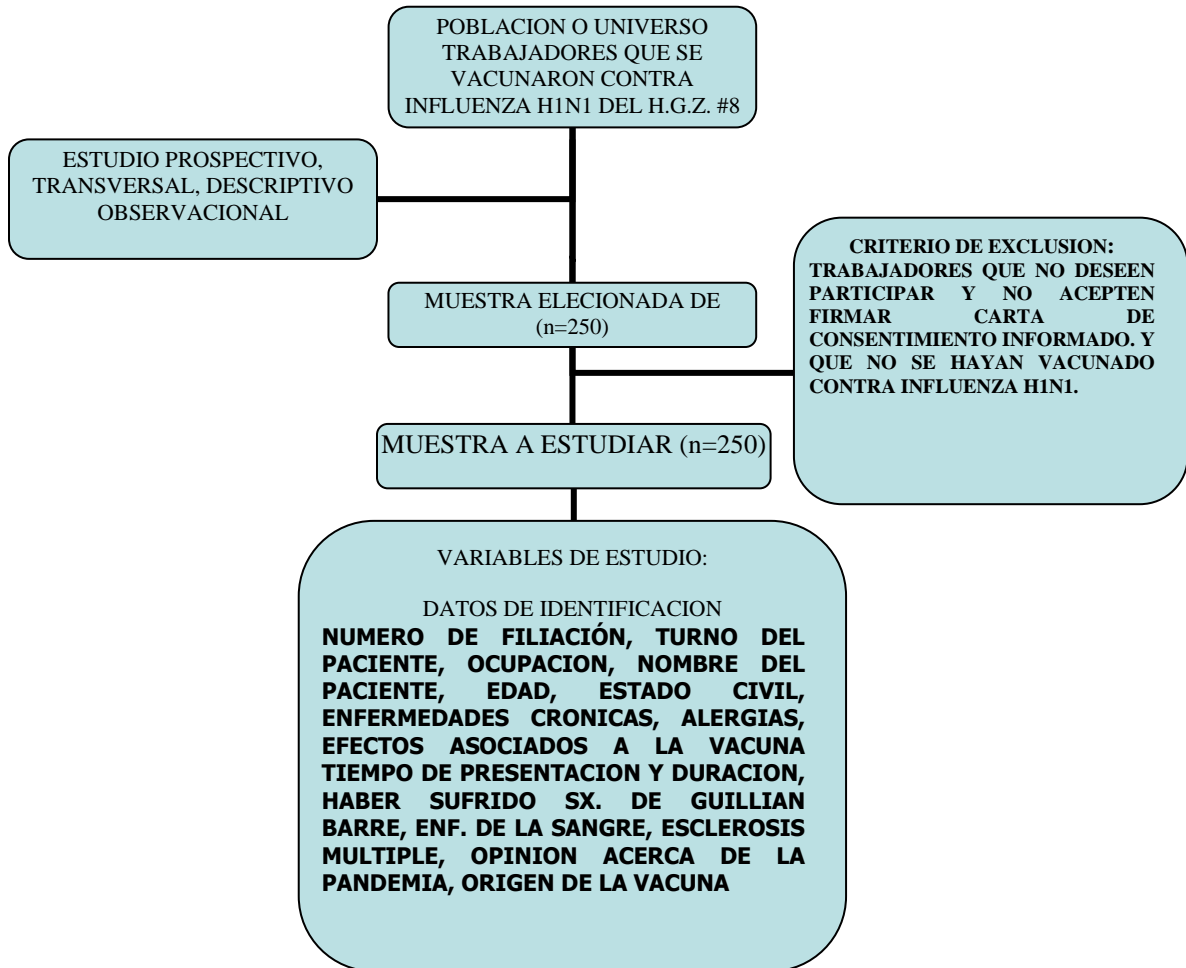
a).- Según el proceso de causalidad o tiempo de ocurrencia de los hechos y registros de la información: **PROSPECTIVO**

b).- Según el número de una misma variable ó el periodo y secuencia del estudio: **TRANSVERSAL**

c).- Según el control del las variables o el análisis y alcance de los resultados: **DESCRIPTIVO**

d).- De acuerdo con la inferencia del investigador en el fenómeno que se analiza: **OBSERVACIONAL.**

DISEÑO DE LA INVESTIGACION



ELABORO : ISRAEL MUÑOZ LOBATO 2009- 2010

POBLACION Ó UNIVERSO: Se estudiara el personal con base trabajadora en activo de todos los turnos, del Hospital General de Zona # 8 .

UBICACIÓN TEMPORAL Y ESPACIAL DE LA POBLACIÓN:

La investigación se realizara en el Hospital General de Zona con Unidad de Medicina Familiar No 8 “Dr. Gilberto Flores Izquierdo”. En la Colonia Tizapan San Angel, delegación Magdalena Contreras en el Distrito Federal de México. Que se realizara de Noviembre 2009 a Febrero del 2010.

MUESTRA:

TAMAÑO DE LA MUESTRA: El tamaño de la muestra para un estudio descriptivo de una variable dicotómica, necesaria será de 250 pacientes con un intervalo de confianza de 90%. Con una proporción del 0.30. Con amplitud total del intervalo de confianza 0.10.

**DEFINICION DE CONCEPTOS DEL TAMAÑO
DE LA MUESTRA:**

N= Numero total de individuos requeridos

Z alfa =Desviación normal estandarizada para alfa bilateral

P =Proporción esperada

(1 - P)= Nivel de confianza del 90%

W= Amplitud del intervalo de confianza

$$N = \frac{4 Z \text{ alfa}^2 P (1 - P)}{W^2}$$

CRITERIOS DE INCLUSION: Nuestra población diana será la base trabajadora del hospital general de zona # 8 IMSS, que se vacuno contra influenza H1N1, sin distinción de sexo, o edad.

CRITERIOS DE EXCLUSION: Se excluirán a los pacientes que no deseen participar y no acepten firmar la carta de consentimiento informado, así como aquellos que no se vacunaron contra influenza H1N1.

CRITERIOS DE ELIMINACION: Pacientes que no hallan llenado por completo el cuestionario. Por fallecimiento, porque ya no sea trabajador en activo, este de incapacidad o de vacaciones.

VARIABLES:

DATOS DE IDENTIFICACION:

- 1.- MATRICULA
- 2.- TURNO DEL PACIENTE
- 3.- SEXO
- 4.- EDAD
- 5.- ESTADO CIVIL
- 6.- SE APLICO LA VACUNA
- 7.- OCUPACION.
- 8.- AREA DE TRABAJO.
- 9.- ALERGIAS: Estado de respuesta al medio.
- 10.- FIEBRE.: Elevación de la temperatura corporal por encima del valor normal, establecido en 37 grados.
- 11.- TOS : La tos es un mecanismo defensivo del cuerpo para expulsar mucosidades o cuerpos extraños que se alojan en el sistema respiratorio.
- 12.- ARTRALGIAS : Dolor en una articulacion
- 13.- MIALGIAS. Dolor originado en los musculos.
- 14.- CEFALEA: Dolor originado en las estructuras del craneo. Segun sus características y su origen puede clasificarse en migraña, cefalea tensional, jaqueca, etc
- 15.- REACCIONES LOCALES. Efectos propios a la aplicación de la vacuna
- 16.- MAREO: Sensacion de desmayo inminente o de movimiento en ausencia del mismo.
- 17.- VOMITO: también llamado emesis, es la expulsión violenta y espasmódica del contenido del estómago a través de la boca
- 18.- CUADRO GRIPAL: es un síndrome caracterizado por aumento de la temperatura corporal, alteraciones del sistema respiratorio y dolores musculares.
- 19.- SINDROME DE GUILLAIN BARRE : Polineuropatia periferica Desmielinizante.
- 20.- ESCLEROSIS MULTIPLE.- Enfermedad reumatica con efecto hipoxico que genera endurecimiento de la piel.

DEFINICION CONCEPTUAL Y OPERATIVA DE LAS VARIABLES

CARACTERISTICAS GENERALES

NOMBRE DE VARIABLES	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	VALORES DE LAS VARIABLES
NUMERO DE MATRICULA	CUANTITATIVA	CONTINUA	NUMEROS CONSECUTIVOS
TURNO DEL PACIENTE	CUALITATIVA	NOMINAL (DICOTOMICA)	1=MATUTINO 2=VESPERTINO
NOMBRE DEL SEXO		NOMINAL	1= MASCULINO 2= FEMENINO
EDAD	CUANTITATIVA	CONTINUA	NUMEROS ENTEROS
ESTADO CIVIL	CUALITATIVA	NOMINAL	1=SOLTERO 2=CASADO 3=DIVORCIADO 4=VIUDO 5=UNIO LIBRE
SE APLICO LA VACUNA	CUALITATIVA	NOMINAL	1.- SI 2.- NO
APLICO VACUNA EN LOS MESES DE	CUANTITATIVA	NOMINAL	1.- NOV-DIC -09 2.- ENE-FEB- 10 3.- MZO-AB- 10
ALERGICO A:	CUALITATIVA	NOMINAL	1.- SI 2.- NO
PADECE ALGUNA ENF CRONICA	CUALITATIVA	NOMINAL	1.- DIABETES. 2.- PRESION ALTA

			3.- OBESIDAD 4.- ASMA
FIEBRE	CUALITATIVA	NOMINAL	1.- SI 2.- NO
CEFALEA	CUALITATIVA	NOMINAL	1.- SI 2.- NO
DOLOR MUSCULAR	CUALITATIVA	NOMINAL	1.- SI 2.- NO
REACCION LOCAL	CUALITATIVA	NOMINAL	1.- SI 2.- NO
CONVULSIONES	CUALITATIVA	NOMINAL	1.- SI 2.- NO
CUADRO GRIPAL	CUALITATIVA	NOMINAL	1.- SI 2.- NO
PARALISI FACIAL	CUALITATIVA	NOMINAL	1.- SI 2.- NO
SINDROME DE GUILLAIN BARRE	CUALITATIVA	NOMINAL	1.- SI 2.- NO
ESCLEROSIS MULTIPLE	CUALITATIVA	NOMINAL	1.- SI 2.- NO
ALTERACIONES EN LA SANGRE.	CUALITATIVA	NOMINAL	1.- SI 2.- NO
PRESENTO OTRAS ALTERACIONES.	CUALITATIVA	NOMINAL	1.- SI 2.- NO
OPINION DE LA PANDEMIA DE INFLUENZA.	CUALITATIVA	NOMINAL	1.- MOVIMIENTO POLITICO 2.- MUTACION DEL VIRUS- 3.- ARREGLO ECONOMICO FARMACEUTICO. 4.- OTRO

PAIS DE ORIGEN DE LA VACUNA.	CUANTITATIVA	NOMINAL	1.- CHINA 2.- ALEMANA 3.- FRANCESA. 4.- AMERICANA. 5.- OTRO

ELABORO: ISRAEL MUÑOZ LOBATO 2009-10.PROTOCOLO DE INVESTIGACION

DISEÑO ESTADISTICO:

El análisis estadístico se llevara acabo a través del programa SPSS 12 de Windows. Para el análisis de los resultados se utilizara medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y de dispersión (desviación estándar, varianza, rango, valor mínimo y valor máximo), estimación de medias y proporciones con intervalos de confianza (IC) del 90%. El tipo de muestra es representativa. y se calculo a través de los trabajadores del HGZ # 8 que se aplicaron la vacuna contra la influenza H1N1.

INSTRUMENTO DE RECOLECCION:

Se diseño una presentación con los datos de identificación personalizada y se utilizara, la búsqueda de signos y sintomas mas representativos en los efectos asociados a la aplicación de una vacuna, con intencon de identificar otro tipo de complicaciones mas severas, según lo reportado anivel muncial como neuroinfeccion u otros.

METODO DE RECOLECCION:

Se realizara la una entrevista individual a los trabajadores vacunados con base en el HGZ # 8. Se dará un tiempo de 20 minutos para la realización del cuestionario, toda esta información se obtendrá en un plazo de un año.

MANIOBRAS PARA EVITAR Y CONTROLAR SESGOS:

Se debe de aplicar el cuestionario en forma individual o grupal. Se aplicara a adultos de 18-70 años de edad, y quienes puedan leer. Si el administrador de la prueba sospecha que el nivel de lectura es inadecuado, deberá trabajar con la primera pregunta, haciendo que el sujeto lea el enunciado en voz alta y seleccionando en voz alta algunas alternativas. Si el sujeto tiene dificultades para leer la primera pregunta, se debe interrumpir la aplicación del cuestionario. La prueba deberá realizarse en 20 minutos. Durante la aplicación del cuestionario, es importante recordar que las respuestas no requieren o aceptar ayuda de otras personas. NO debe hacerse mención del riesgo de la vacuna. Hay razones para creer que los resultados pueden verse influenciados si la prueba es presentada con tal comentario. Los sujetos deben ser informados de que no necesitan responder a una pregunta que no quieran o no sepan contestar. El examinador debe decir: Usted puede dejar una pregunta en blanco si lo desea, cuando no este seguro de que alternativa elegir o de si el enunciado realmente es aplicable a usted, pero antes de dejarla en blanco intente dar una respuesta. El examinador no debe discutir ninguna pregunta con el sujeto, explicando que debe ser el quien debe buscar sus percepciones u opiniones. Si el sujeto pregunta el significado de una palabra, si es posible, deberá darse la definición del cuestionario. El examinador deberá revisar la prueba, para asegurar de que solo una de las respuestas alternativas ha sido señalada para cada pregunta.



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN REGIONAL CENTRO
DELEGACIÓN No. 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL
JEFATURA DE PRESTACIONES MÉDICAS
HOSPITAL GENERAL DE ZONA CON UMF # 8
EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA.

TÍTULO DEL PROYECTO:
EFECTOS TEMPORALMENTE ASOCIADOS A LA ADMINISTRACION DE LA VACUNA H1N1, EN LOS
TRABAJADORES DEL H.G.Z. # 8 GILBERTO FLORES IZQUIERDO.

2009

FECHA	OCT 2009	NOV 2009	MZ O 2010	ABR 2010	MA Y 2010	JUN 2010	JUL 2010	AGO 2010	SEP 2010	OCT 2010	NOV 2010	DIC 2010
TITULO	X											
ANTECEDENTES	X											
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	X											
OBJETIVOS		X										
HIPOTESIS		X										
PROPOSITOS		X										
DISEÑO METODOLOGICO		X										
ANALISIS ESTADISTICO		X	X									
CONSIDERACIONES ETICAS			X									
RECURSOS			X									
BIBLIOGRAFIA			X									
ASPECTOS GENERALES			X									
ACEPTACION			X									

2010

FECHA	OCT 2009	NO V 2009	MZ O 2010	AB R 2010	MA Y 2010	JUN 2010	JUL 2010	AG O 2010	SEP 2010	OCT 2010	NO V 2010	DIC 2010
PRUEBA PILOTO				X								
ETAPA DE EJECUCION DEL PROYECTO				X								
RECOLECCION DE DATOS					X	X	X	X				
ALMACENAMIENTO DE DATOS								X				
ANALISIS DE DATOS								X				
DESCRIPCION DE DATOS									X			
DISCUSIÓN DE DATOS									X			
CONCLUSION DEL ESTUDIO										X		
INTEGRACION Y REVICION FINAL										X		
REPORTE FINAL											X	
AUTORIZACIONES											X	
IMPRESIÓN DEL TRABAJO												X
PUBLICACION												X

RECURSOS HUMANOS, MATERIALES, FISICOS Y

FINANCIAMIENTO DEL ESTUDIO:

Para la realización de este proyecto se cuenta con un investigador, un aplicador de cuestionarios, un recolector de datos, se espera la participación en cuanto orientación de la realización de la investigación del asesor de investigación. Para la realización de esta investigación se contara con una computadora portátil ACER ASPIRE 5315, memorias portatiles y disco extraible para almacenar toda la investigación. Servicio de fotocopiado para reproducir el cuestionario, lápices, borradores. Los gastos en general se absorberán por residente de segundo grado de medicina familiar Israel Muñoz Lobato.

CONSIDERACIONES ETICAS:

El presente protocolo de investigación no desobedece la declaración de Helsinki de la asociación Médica mundial. El reglamento de la Ley general de salud en materia de investigación para la salud en México. Se integra la carta de consentimiento informado del protocolo de investigación. Identificación de reacciones adversas de la vacuna antiinfluenza H1N1.

RESULTADOS

- Se estudio 250 pacientes, observando predominio del sexo 155 (62%) femenino, 95 (38%) masculinos.
- En relación a la edad 84 (33.6 %) de 21 a 30 años, 65 (26%) de 31 a 40 años, 69 (27.6%) de 41 a 50 años, y 32 (12.8%) de 51 a 60 años.
- En el Estado civil se encontró a 111 (44.4 %) solteros, 106 (42.4 %) casados, 28 (11.2%) divorciados, 5 (2.0 %) viudos.
- En ocupación, 113 (45.2%) Enfermería, 77 (30.8%) Medicos, 14 (5.6%) Asistentes, 14 (5.6%) Químicos, 7 (2.8%) servicios básicos, 7 (2.8%) Of. De farmacia, 6 (2.4%) Nutriologos, 6 (2.4%) Inhaloterapistas, 3 (1.2%) trabajadoras sociales, 3 (1.2%) Técnicos en radiología.
- La Distribución por Areas fue la siguiente: 86 (34.4%) Urgencias, 77 (30.8%) Hospitalizacion, 49 (19.5%) Consulta externa, 14 (5.6%) Laboratorio, 7 (2.8%) farmacia, 6 (2.4%) Nutricion, 6 (2.4%) Radiologia e Imagen, 3 (1.2%) Trabajo Social, 2 (0.8%) Quirofanos.
- Del Turno laborado pacientes: 105 (42.0 %) del matutino, 69 (27.6%) Vespertino, y 76 (30.4%) Nocturno.
- En relación a las Alergias: 197 (78.8%) dijeron que no eran alergicos, y 53 (21.2 %) afirmaron alergias, de los cuales el 34 (13.6%) alérgicos a penicilinas, 13 (5.2%) a sulfas y 6 (2.4%) a polvos.
- De las Enfermedades Crónicas 194 (77.6%) negaron tenerlas y 56 (34.4%) Afirmaron alguna, de los que: 25 (10%) obesos, 16 (6.4%) Hipertensos, 9 (3.6%) Diabeticos, y 6 (2.4%) Asmaticos.
- La Distribución de los meses de aplicación de la vacuna fue asi, 196 (78.4%) Noviembre – Diciembre 2009, 42 (16.8%) Enero – Febrero 2010, 12 (4.8%) Marzo – Abril 2010.

- A continuación se presentara el cuadro donde se desgloza por: **signo, síntoma, o síndrome**, numero de pacientes que **presentaron, tiempo de aparición y su duración**, se da numero de pacientes y su porcentaje.

Signo, síntoma o síndrome	SE PRESENTO	NUMERO DE PACIENTES	PRESENTANDOSE DURANTE:			DIAS DE DURACION.				
			Las 1 eras 24 hr.	En los primeros 7 dias	Entre la 2 y 5 semana	0 a 5 DIAS	6 a 10 DIAS	11 a 20 DIAS	21 a 30 DIAS	31 a 40 DIAS
<u>FIEBRE</u> Pacientes 250 (100%)	SI	49 (19.6%)	37 (14.8%)	12 (4.8%)	0	29 (11.6%)	18 (7.2%)	2 (0.8%)	0	0
	NO	201 (80.4%)								
<u>CEFALEA</u> Pacientes 250 (100%)	SI	60 (24.0%)	33 (13.2%)	27 (10.8%)	0	43 (17.2%)	12 (4.8%)	5 (2.0%)	0	0
	NO	190 (76%)								
<u>MIALGIAS</u> Pacientes 250 (100%)	SI	103 (41.2%)	51 (20.4%)	43 (17.2%)	9 (3.6%)	63 (25.2%)	23 (9.2%)	12 (4.8%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)
	NO	147 (58.8%)								
<u>REACCION LOCAL DE LA VACUNA</u> Pacientes 250 (100%)	SI	88 (35.2%)	56 (22.4%)	32 (12.8%)	0	62 (24.8%)	24 (9.6%)	2 (0.8%)	0	0
	NO	162 (64.8%)								
<u>CRISIS CONVULSIVAS</u> Pacientes 250 (100%)	SI	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
	NO	249 (99.6%)								
<u>CUADRO GRIPAL</u> Pacientes 250 (100%)	SI	72 (28.8%)	22 (8.8%)	42 (16.8%)	13 (5.2%)	12 (4.8%)	17 (6.8%)	38 (15.2%)	5 (2.0%)	5 (2.0%)
	NO	178 (71.2%)								

- Se busco alguna otra patología no descrita en el cuestionario de recolección de datos y se encontró como respuesta que 4 (1.6%) reportaron artralgias multiples, con una duración por 15 días.

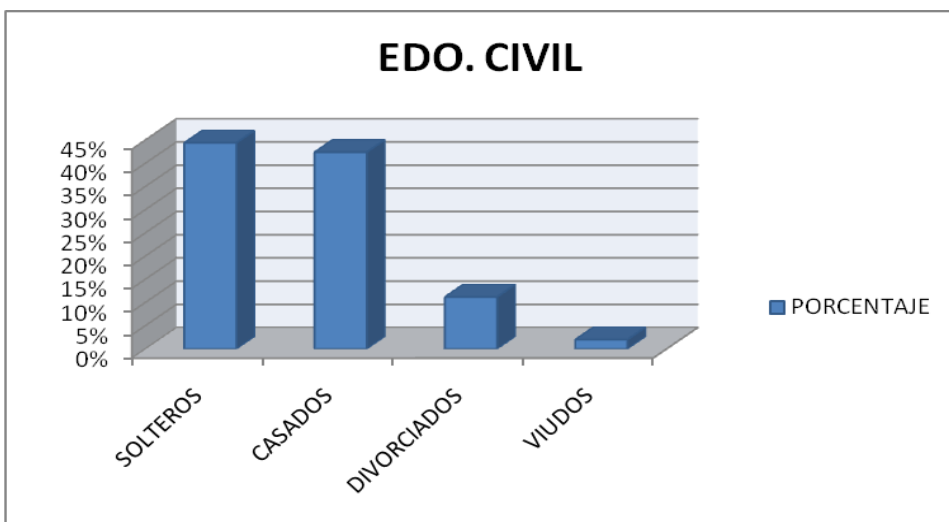
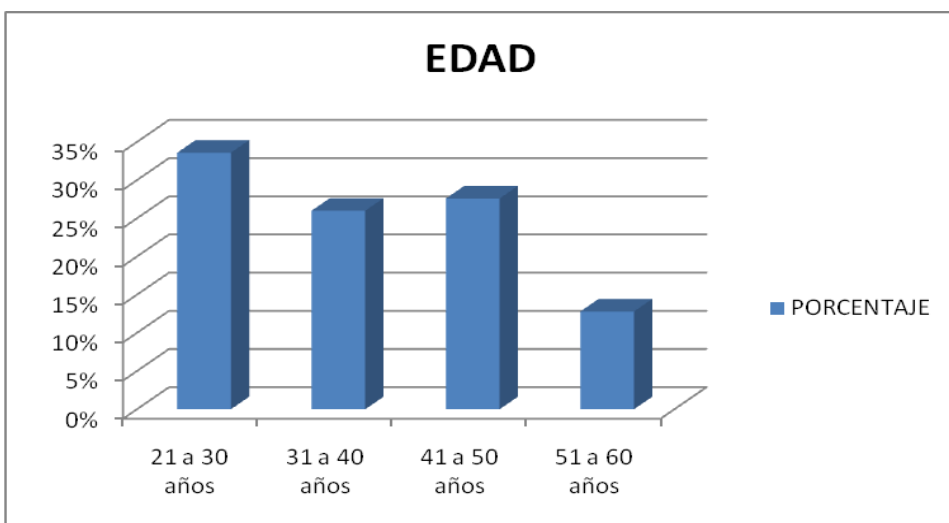
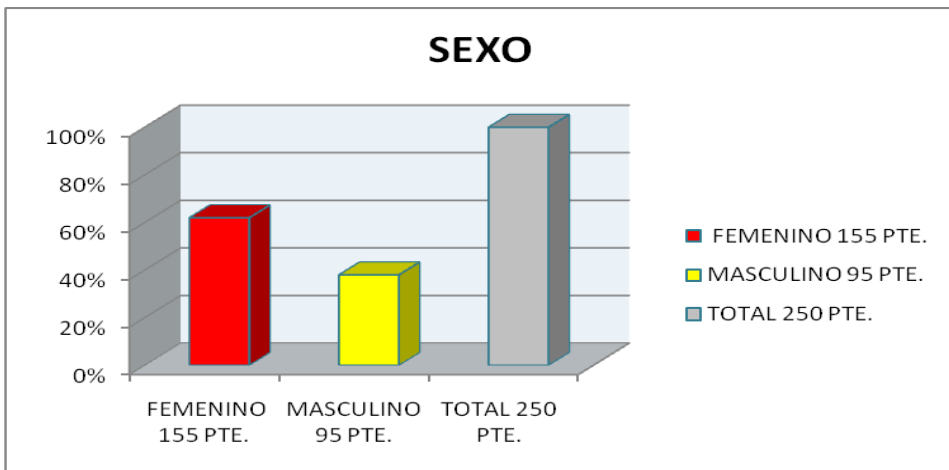
- Se pidió la opinión acerca de la pandemia de influenza encontrando que 130 (52.0%) estuvieron de acuerdo que fue una mutación del virus de influenza, el 65 (26.0%) fue un arreglo económico farmacéutico, 52 (20.8%) Fue un movimiento político, y 3 (1.2%) Otros motivos.

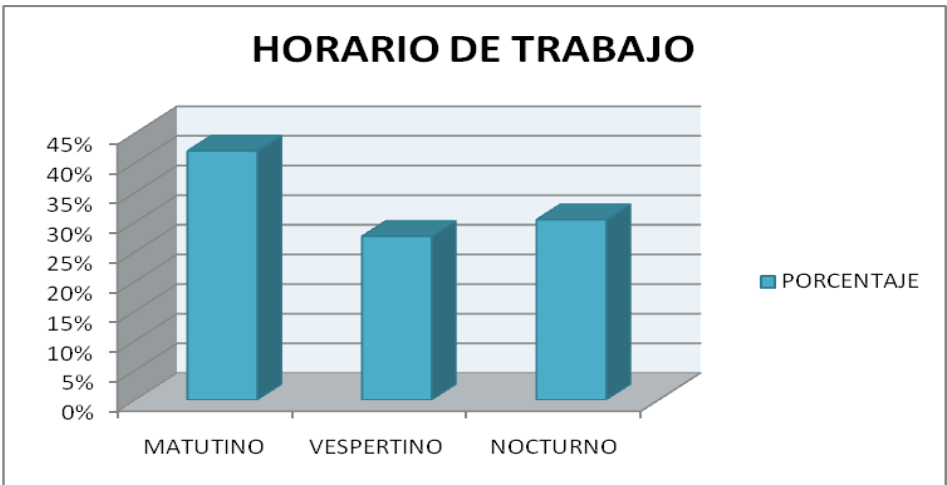
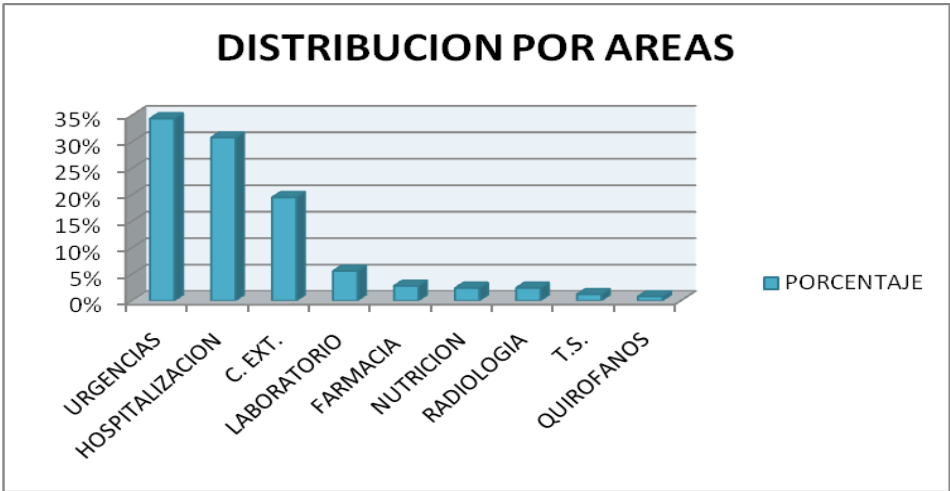
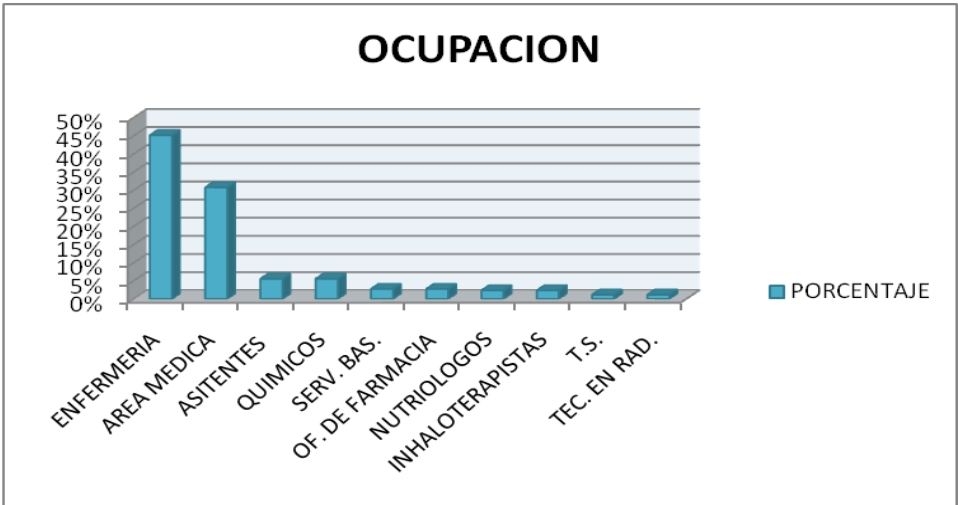
- Además se consulto el país de origen de la vacuna encontrando el 51 (21.4%) Americana, 50 (21.4 %) Francesa, 76 (30.4%) China, 29 (11.6 %) Alemana y 44 (17.6 %) de otro país.

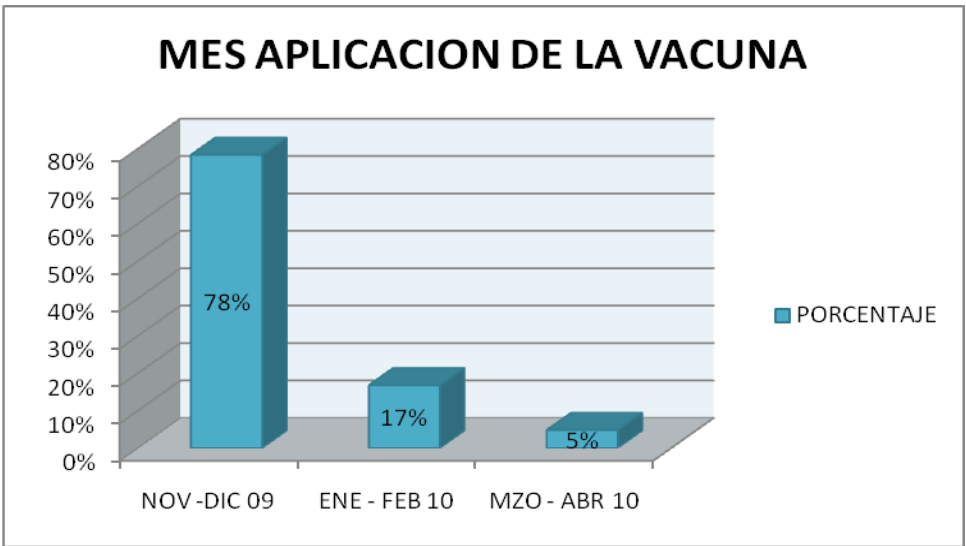
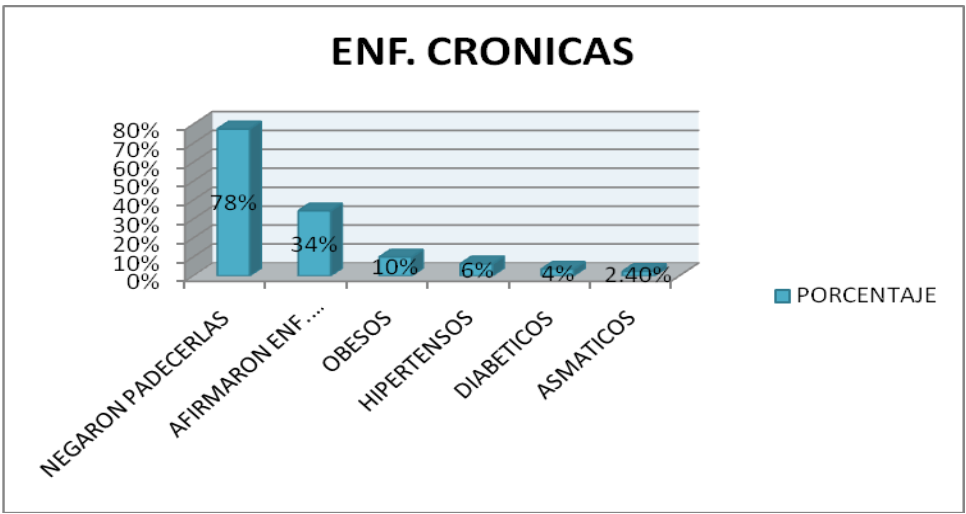
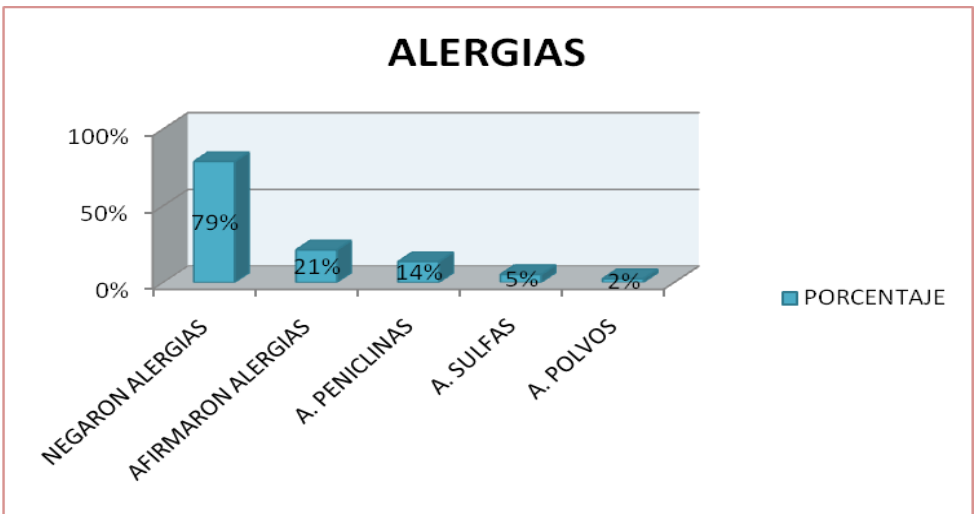
- De los pacientes que afirmaron tener algún tipo de alergia presentaron: 12 (4.8%) fiebre, 9(3.6%) cefalea, 26(10.4%) mialgias, 22(8.8%) reacción local de la vacuna.

- De los pacientes que afirmaron tener enfermedades crónicas, la que tuvo mayor prevalencia en los efectos asociados a la vacuna fue la obesidad, llegando a un número de 15 (6%) pacientes presentando un cuadro gripal. la mayoría de pacientes con reacciones asociada a la vacuna, y con otras enfermedades como diabetes, hipertensión y asma tuvieron menos de ocho pacientes con alguna respuesta.

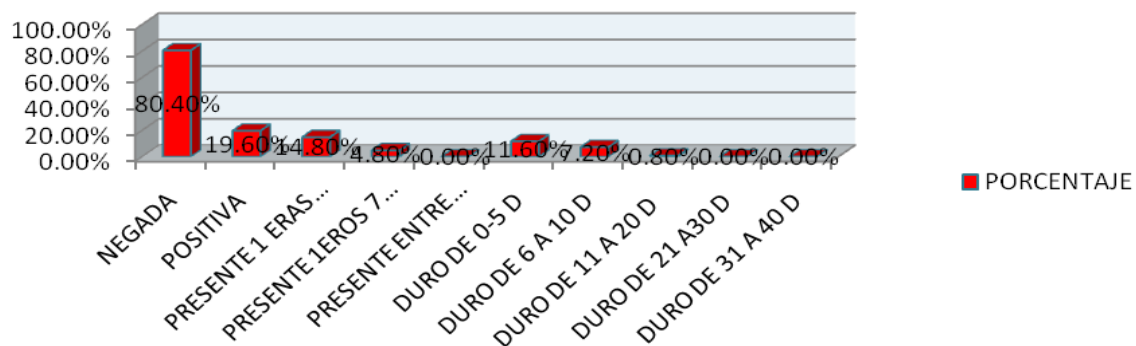
HOJA DE GRAFICOS Y TABLAS



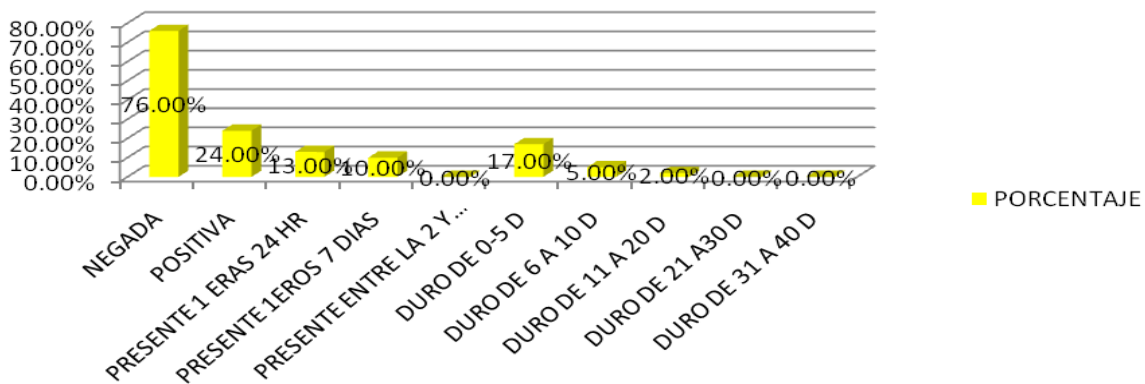




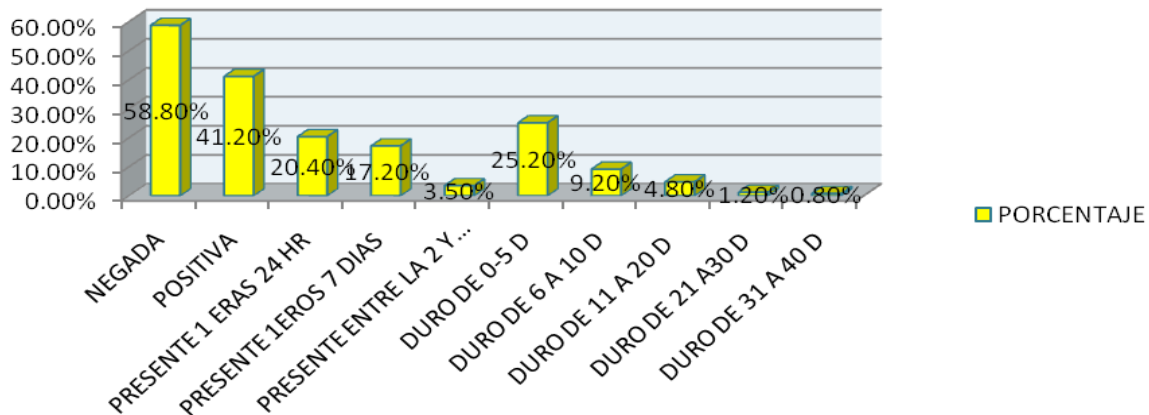
FIEBRE



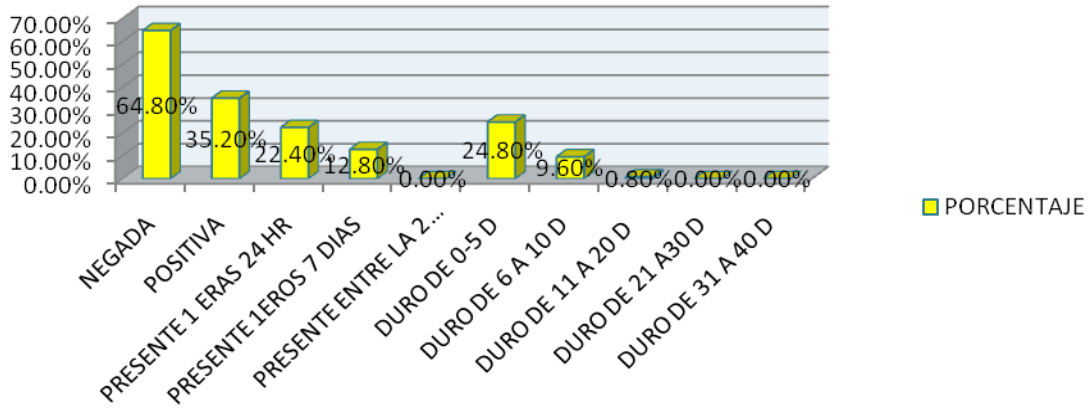
CEFALEA



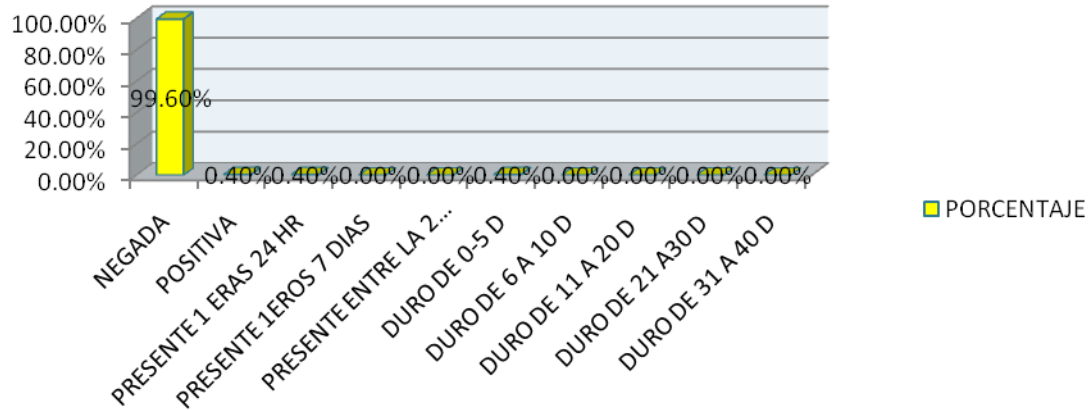
MIALGIAS



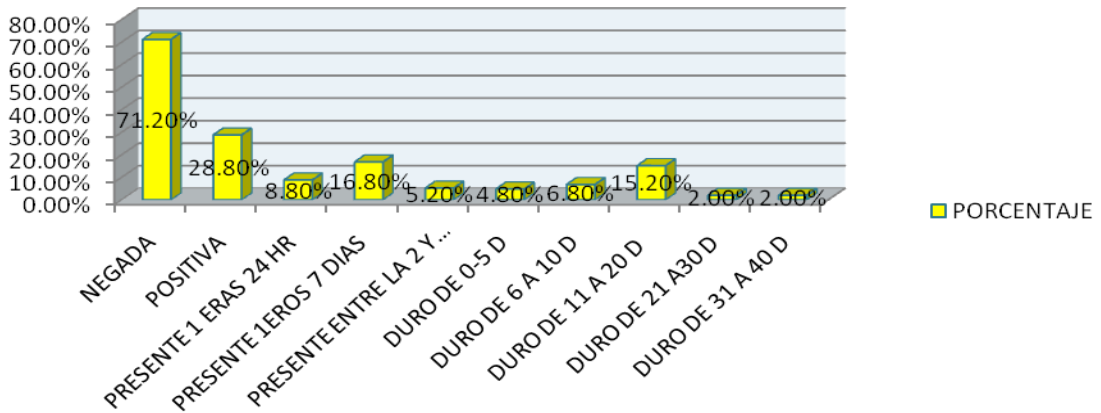
REACCION LOCAL DE LA VACUNA



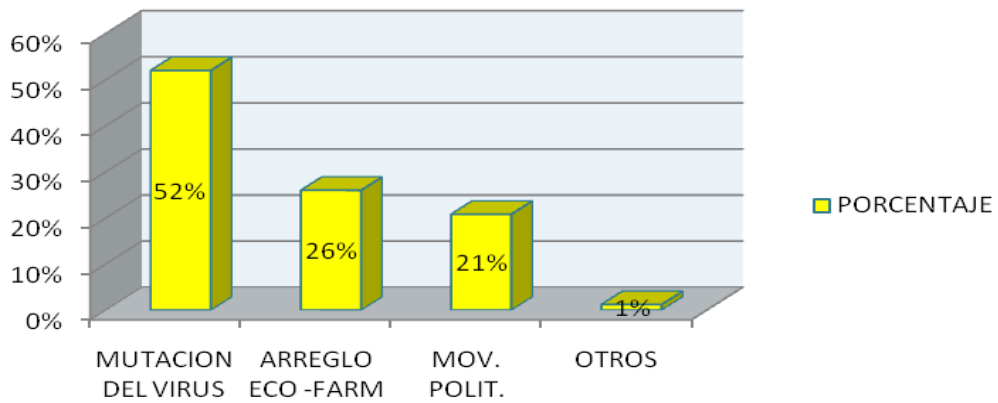
CRISIS CONVULSIVAS



CUADRO GRIPE



OPINION DE LA PANDEMIA



Conclusión:

Los efectos temporalmente asociados a la vacuna tuvo una prevalencia del 21%, por la diferencia existente entre el número de pacientes femeninos y masculinos no podrá determinarse la frecuencia de un sexo u otro ya que de 250 pacientes 62% son femeninos y 38% son masculinos y en todos los análisis la prevalencia mayoritaria es femenina.

Por edad la mayoría estuvo entre 21 a 30 años, con el 33.6%, no se encontró una relación con el estado civil, en relación a la ocupación el 45.2% pertenecen al área de enfermería y el 30.8% al área médica. La distribución por áreas fue que el: 34.4% fue de urgencias, la mayoría de los pacientes, fueron del turno matutino con el 42%. No se encontró una relación significativa de las alergias con efectos asociados a la vacuna.

Llama la atención que la obesidad como enfermedad crónica si tuvo un relación importante con efectos asociados a la vacuna ya que por lo menos hasta el 4.8% tuvo algún efectos asociado, los efectos más comúnmente reportados a la en asociación a la vacuna fueron: mialgias con el 41.2%, reacción local de la vacuna con el 35.2%, y cuadro gripal con el 28.8%, se buscaron otros efectos no mencionados en la encuesta y se encontró que: 1.6% reporto artralgias diversas, se encontró además que la presentación de los efectos fue hasta la segunda y quinta semana después de la aplicación de la vacuna y que la duración de los efectos asociados fue hasta de 40 días.

Por fortuna no se encontraron patologías graves como el Guillain Barre dentro de los efectos asociados a la vacuna.

Se consulto el país de origen de la vacuna y desgraciadamente la gran mayoría tuvo una respuesta errónea haciendo alusión a la falta de información acerca de la vacuna dado por enterados que el personal entrevistado fue personal de salud (obligados a conocer información).

Se pidió la opinión acerca de la pandemia influenza el 52%, estuvieron de acuerdo que fue una mutación del virus sin embargo la otra mitad considero que fue un arreglo económico farmacéutico y un movimiento político.

Por los resultados de este estudio puedo considerar como segura la vacuna de influenza H1N1 ya que los efectos descritos y en comparación con otras vacunas no tienen un margen más peligroso o de mayor riesgo.

Discusión:

Los efectos asociados a la vacuna H1N1 han sido poco estudiados fue realmente difícil encontrar estudios con una prevalencia confiable. Considero que un estudio mayor debería tener la misma cantidad de mujeres y de hombres para poder determinar su frecuencia por genero, afortunadamente no tuve evidencia de que las alergias tuvieran relación a un efecto mas grave.

Los efectos en su mayoría se relacionaron con síntomas de cuadro gripal, sin mayor evidencia de complicaciones graves, el seguimiento de los pacientes que presentaron síntomas con una duración a treinta días debería ser más vigilado con un seguimiento individualizado. Los reportes en nuestro país son escuetos

Considero de suma importancia y tal vez para el manejo de otro estudio conocer las razones, por las que el personal no se quiso administrar la vacuna considerando el riesgo o desconociéndolo, de lo que así pudiera pasar es increíble la desinformación del propio personal de salud así como la renuencia a querer aprender e inclusive para la investigación de este estudio.

BIBLIOGRAFIA

- 1) ↑ ^{a b c} Merck Sharp & Dohme de España, S.A. (2005). «CAPITULO 186. Infecciones víricas» (en español). *Manual Merck de información médica para el hogar*. Consultado el 25, 09 de 2008.
- 2) ↑ ^{a b c} Eccles, R (2005). «Understanding the symptoms of the common cold and influenza». *Lancet Infect Dis* **5** (11): pp. 718–25. doi:10.1016/S1473-3099(05)70270-X. PMID 16253889.
- 3) ↑ Kristina Duda, R.N (22 de diciembre de 2006). «Seasonal Flu vs. Stomach Flu» (en inglés). *About.com, forma parte de The New York Times Company*. Consultado el 1, 10 de 2008.
- 4) ↑ Reid AH, Fanning TG, Hultin JV, Taubenberger JK (1999). «Origin and evolution of the 1918 "Spanish" influenza virus hemagglutinin gene». *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **96** (4): pp. 1651–6. doi:10.1073/pnas.96.4.1651. PMID 9990079.
- 5) ↑ *J Gen Virol* **87** (2006), 3655-3659; DOI 10.1099/vir.0.81843-0 article *Recent H5N1 avian Influenza A virus increases rapidly in virulence to mice after a single passage in mice* says "To prepare the original virus stock for this study, virus was propagated once in the allantoic cavity of embryonated eggs at 37 °C for 1–2 days and then stored at –80 °C until use."
- 6) ↑ Suarez, D; Spackman E, Senne D, Bulaga L, Welsch A, Froberg K (2003). «The effect of various disinfectants on detection of avian influenza virus by real time RT-PCR». *Avian Dis* **47** (3 Suppl): pp. 1091–5. PMID 14575118.
- 7) ↑ Center for Infectious Disease Research & Policy (CIDRAP) (28 de agosto de 2008). «Avian Influenza (Bird Flu): Implications for Human Disease» (en inglés). *Academic Health Center - Universidad de Minnesota*. Consultado el 1, 10 de 2008.
- 8) ↑ Reuters (28 de agosto de 2008). «Flu viruses 'can live for decades' on ice» (en inglés). *The New Zealand Herald*. Consultado el 1, 10 de 2008.
- 9) ↑ World Health Organization (WHO) (febrero de 2006). «Avian influenza (" bird flu") - Fact sheet» (en inglés). Consultado el 1, 10 de 2008.
- 10) ↑ World Health Organization (WHO) (19 de agosto de 2005). «WHO position paper: influenza vaccines» (en inglés). *Weekly epidemiological record, Vol. 80, 33, pp. 277–288*. Consultado el 1, 10 de 2008.
- 11) ↑ Villegas, P (1998). «Viral diseases of the respiratory system». *Poult Sci* **77** (8): pp. 1143–5. PMID 9706079.
- 12) ↑ Horwood, F; Macfarlane J (2002). «Pneumococcal and influenza vaccination: current situation and future prospects». *Thorax* **57 Suppl 2**: pp. II24–II30. PMID 12364707. http://thorax.bmj.com/cgi/reprint/57/suppl_2/ii24.pdf.
- 13) ↑ Martin, P; Martin-Granel E (Jun 2006). «2,500-year evolution of the term epidemic». *Emerg Infect Dis* **12** (6). PMID 16707055. <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no06/05-1263.htm#cit>.
- 14) ↑ Hippocrates; Adams, Francis (transl.) (400 BCE). «Of the Epidemics». Consultado el 18-10-2006.
- 15) ↑ ^{a b c} Potter, CW (Oct 2006). «A History of Influenza». *J Appl Microbiol.* **91** (4): pp. 572–579. doi:10.1046/j.1365-2672.2001.01492.x. PMID 11576290. <http://www.blackwell-synergy.com/doi/full/10.1046/j.1365-2672.2001.01492.x>.
- 16) ↑ ^{a b} Patterson, KD; Pyle GF (Spring 1991). «The geography and mortality of the 1918 influenza pandemic». *Bull Hist Med.* **65** (1): pp. 4–21. PMID 2021692.
- 17) ↑ ^{a b c d e} Knobler S, Mack A, Mahmoud A, Lemon S, ed. «1: The Story of Influenza». *The Threat of Pandemic Influenza: Are We Ready? Workshop Summary (2005)*. Washington, D.C.: The National Academies Press. pp. 60–61.
- 18) ↑ ^{a b c} Taubenberger, J; Reid A, Janczewski T, Fanning T (Dec 29 2001). «Integrating historical, clinical and molecular genetic data in order to explain the origin and virulence of the 1918 Spanish influenza virus». *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **356** (1416): pp. 1829–39. doi:10.1098/rstb.2001.1020. PMID 11779381. [http://www.journals.royalsoc.ac.uk/\(3sud2455cjlut55yowx1d45\)/app/home/contribution.asp?referrer=parent&backto=issue,3,22;journal,61,225;linkingpublicationresults,1:102022,1](http://www.journals.royalsoc.ac.uk/(3sud2455cjlut55yowx1d45)/app/home/contribution.asp?referrer=parent&backto=issue,3,22;journal,61,225;linkingpublicationresults,1:102022,1).
- 19) ↑ Simonsen, L; Clarke M, Schonberger L, Arden N, Cox N, Fukuda K (Jul 1998). «Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution». *J Infect Dis* **178** (1): pp. 53–60. PMID 9652423.

- 20) ↑ ^{a b c d e f} Hilleman, M (Aug 19 2002). «Realities and enigmas of human viral influenza: pathogenesis, epidemiology and control». *Vaccine* **20** (25–26): pp. 3068–87. doi:10.1016/S0264-410X(02)00254-2. PMID 12163258.
- 21) ↑ Shimizu, K (Oct 1997). «History of influenza epidemics and discovery of influenza virus». *Nippon Rinsho* **55** (10): pp. 2505–201. PMID 9360364.
- 22) ↑ Smith, W; Andrewes CH, Laidlaw PP (1933). «A virus obtained from influenza patients». *Lancet* **2**: pp. 66–68. doi:10.1016/S0140-6736(00)78541-2.
- 23) ↑ Sir Frank Macfarlane Burnet: Biography The Nobel Foundation. Accessed 22 Oct 06
- 24) ↑ Kendall, H (2006). «Vaccine Innovation: Lessons from World War II». *Journal of Public Health Policy* **27** (1): pp. 38–57. doi:10.1057/palgrave.jphp.3200064. http://docstore.ingenta.com/cgi-bin/ds_deliver/1/u/d/ISIS/32620254.1/pal/jphp/2006/00000027/00000001/art00005/FB2494BF0313967611615398189A7A906334373166.pdf?link=http://www.ingentaconnect.com/error/delivery&formato=pdf.
- 25) ↑ Kawaoka Y (editor). (2006). *Influenza Virology: Current Topics*. Caister Academic Press. ISBN 978-1-904455-06-6. <http://www.horizonpress.com/flu>.
- 26) ↑ ^{a b c d e f g} Harrison Principios de Medicina Interna 16a edición (2006). «Influenza o gripe» (en español). *Harrison online en español*. McGraw-Hill. Consultado el 13 de septiembre de 2008.
- 27) ↑ ^{a b c} «Lista de especies del Género Influenzavirus A». Base de datos del ICTV. Consultado el 25 de septiembre de 2008.
- 28) ↑ Klenk et al (2008). «Avian Influenza: Molecular Mechanisms of Pathogenesis and Host Range». *Animal Viruses: Molecular Biology*. Caister Academic Press. ISBN 978-1-904455-22-6.
- 29) ↑ ^{a b c} Hay, A; Gregory V, Douglas A, Lin Y (Dec 29 2001). «The evolution of human influenza viruses». *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **356** (1416): pp. 1861–70. doi:10.1098/rstb.2001.0999. PMID 11779385.
- 30) ↑ Fouchier, R; Schneeberger P, Rozendaal F, Broekman J, Kemink S, Munster V, Kuiken T, Rimmelzwaan G, Schutten M, Van Doornum G, Koch G, Bosman A, Koopmans M, Osterhaus A (2004). «Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome». *Proc Natl Acad Sci U S A* **101** (5): pp. 1356–61. doi:10.1073/pnas.0308352100. PMID 14745020. <http://www.pnas.org/cgi/content/full/101/5/1356>.
- 31) ↑ Osterhaus, A; Rimmelzwaan G, Martina B, Bestebroer T, Fouchier R (2000). «Influenza B virus in seals». *Science* **288** (5468): pp. 1051–3. doi:10.1126/science.288.5468.1051. PMID 10807575.
- 32) ↑ Nobusawa, E; Sato K (Apr 2006). «Comparison of the mutation rates of human influenza A and B viruses». *J Virol* **80** (7): pp. 3675–8. doi:10.1128/JVI.80.7.3675-3678.2006. PMID 16537638.
- 33) ↑ ^{a b c d} R, Webster; Bean W, Gorman O, Chambers T, Kawaoka Y (1992). «Evolution and ecology of influenza A viruses». *Microbiol Rev* **56** (1): pp. 152–79. PMID 1579108. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=1579108>.
- 34) ↑ Zambon, M (Nov 1999). «Epidemiology and pathogenesis of influenza». *J Antimicrob Chemother* **44 Suppl B**: pp. 3–9. doi:10.1093/jac/44.suppl_2.3. PMID 10877456. http://jac.oxfordjournals.org/cgi/reprint/44/suppl_2/3.
- 35) ↑ Matsuzaki, Y; Sugawara K, Mizuta K, Tsuchiya E, Muraki Y, Hongo S, Suzuki H, Nakamura K (2002). «Antigenic and genetic characterization of influenza C viruses which caused two outbreaks in Yamagata City, Japan, in 1996 and 1998». *J Clin Microbiol* **40** (2): pp. 422–9. doi:10.1128/JCM.40.2.422-429.2002. PMID 11825952. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=11825952>.
- 36) ↑ Matsuzaki, Y; Katsushima N, Nagai Y, Shoji M, Itagaki T, Sakamoto M, Kitaoka S, Mizuta K, Nishimura H (May 1 2006). «Clinical features of influenza C virus infection in children». *J Infect Dis* **193** (9): pp. 1229–35. doi:10.1086/502973. PMID 16586359.
- 37) ↑ Katagiri, S; Ohizumi A, Homma M (Jul 1983). «An outbreak of type C influenza in a children's home». *J Infect Dis* **148** (1): pp. 51–6. PMID 6309999.
- 38) ↑ International Committee on Taxonomy of Viruses descriptions of: Orthomyxoviridae, Influenzavirus B and Influenzavirus C
- 39) ↑ International Committee on Taxonomy of Viruses. «The Universal Virus Database, version 4: Influenza A».
- 40) ↑ Ghedin, E; Sengamalay N, Shumway M, Zaborsky J, Feldblyum T, Subbu V, Spiro D, Sitz J, Koo H, Bolotov P, Dernovoy D, Tatusova T, Bao Y, St George K, Taylor J, Lipman D, Fraser C, Taubenberger J, Salzberg S (Oct 20 2005). «Large-scale sequencing of human influenza reveals the

- dynamic nature of viral genome evolution». *Nature* **437** (7062): pp. 1162–6.
doi:10.1038/nature04239. PMID 16208317.
- 41) ↑ Suzuki, Y (2005). «Sialobiology of influenza: molecular mechanism of host range variation of influenza viruses». *Biol Pharm Bull* **28** (3): pp. 399–408. doi:10.1248/bpb.28.399. PMID 15744059. http://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/28/3/399/_pdf.
 - 42) ↑ Wilson, J; von Itzstein M (Jul 2003). «Recent strategies in the search for new anti-influenza therapies». *Curr Drug Targets* **4** (5): pp. 389–408. doi:10.2174/1389450033491019. PMID 12816348.
 - 43) ↑ ^{a b} Wagner, R; Matrosovich M, Klenk H (May–Jun 2002). «Functional balance between haemagglutinin and neuraminidase in influenza virus infections». *Rev Med Virol* **12** (3): pp. 159–66. doi:10.1002/rmv.352. PMID 11987141.
 - 44) ↑ Lakadamyali, M; Rust M, Babcock H, Zhuang X (Aug 5 2003). «Visualizing infection of individual influenza viruses». *Proc Natl Acad Sci U S A* **100** (16): pp. 9280–5. doi:10.1073/pnas.0832269100. PMID 12883000.
 - 45) ↑ Cros, J; Palese P (Sep 2003). «Trafficking of viral genomic RNA into and out of the nucleus: influenza, Thogoto and Borna disease viruses». *Virus Res* **95** (1–2): pp. 3–12. doi:10.1016/S0168-1702(03)00159-X. PMID 12921991.
 - 46) ↑ Kash, J; Goodman A, Korth M, Katze M (Jul 2006). «Hijacking of the host-cell response and translational control during influenza virus infection». *Virus Res* **119** (1): pp. 111–20. doi:10.1016/j.virusres.2005.10.013. PMID 16630668.
 - 47) ↑ Nayak, D; Hui E, Barman S (Dec 2004). «Assembly and budding of influenza virus». *Virus Res* **106** (2): pp. 147–65. doi:10.1016/j.virusres.2004.08.012. PMID 15567494.
 - 48) ↑ Drake, J (May 1 1993). «Rates of spontaneous mutation among RNA viruses». *Proc Natl Acad Sci USA* **90** (9): pp. 4171–5. doi:10.1073/pnas.90.9.4171. PMID 8387212.
 - 49) ↑ Schmitz N, Kurrer M, Bachmann M, Kopf M (2005). «Interleukin-1 is responsible for acute lung immunopathology but increases survival of respiratory influenza virus infection». *J Virol* **79** (10): pp. 6441–8. doi:10.1128/JVI.79.10.6441-6448.2005. PMID 15858027.
 - 50) ↑ Winther B, Gwaltney J, Mygind N, Hendley J (1998). «Viral-induced rhinitis». *Am J Rhinol* **12** (1): pp. 17–20. doi:10.2500/105065898782102954. PMID 9513654.
 - 51) ↑ ^{a b} Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2006–2007 influenza season WHO report 14 de febrero de 2006. Visto 19 de octubre de 2006.
 - 52) ↑ ^{a b c} GUTIERREZ, Eliana Battaggia, LI, Ho Yeh, SANTOS, Ana Catarina De Seixas et al. Effectiveness of influenza vaccination in elderly outpatients in São Paulo city, Brazil. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* [online]. 2001, vol. 43, no. 6 [citado el 10 de septiembre de 2008], pp. 317-320. Disponible en la World Wide Web: [1]. ISSN 0036-4665. doi: 10.1590/S0036-46652001000600003.
 - 53) ↑ Weather and the Flu Season NPR Day to Day, 17 de diciembre de 2003. Visto 19 de octubre de 2006
 - 54) ↑ Lowen AC, Mubareka S, Steel J, Palese P (2007). «Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature». *PLoS Pathog.* **3** (10): pp. 1470–6. doi:10.1371/journal.ppat.0030151. PMID 17953482. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=17953482>.
 - 55) ↑ Shek LP, Lee BW. "Epidemiology and seasonality of respiratory tract virus infections in the tropics." *Paediatr Respir Rev.* 2003 Jun;4(2):105–11. PMID 12758047
 - 56) ↑ Dushoff J, Plotkin JB, Levin SA, Earn DJ. "Dynamical resonance can account for seasonality of influenza epidemics." *Proc Natl Acad Sci U S A.* 30 de noviembre de 2004;101(48):16915–6. PMID 15557003
 - 57) ↑ Angelo SJ, Marshall PS, Chrissoheris MP, Chaves AM. "Clinical characteristics associated with poor outcome in patients acutely infected with Influenza A." *Conn Med.* 2004 Apr;68(4):199–205. PMID 15095826
 - 59) ↑ Murin S, Bilello K (2005). «Respiratory tract infections: another reason not to smoke». *Cleve Clin J Med* **72** (10): pp. 916–20. PMID 16231688.
 - 60) ↑ Kerr AA, McQuillin J, Downham MA, Gardner PS (1975). «Gastric 'flu influenza B causing abdominal symptoms in children». *Lancet* **1** (7902): pp. 291–5. doi:10.1016/S0140-6736(75)91205-2. PMID 46444.
 - 61) ↑ ^{a b c} Call S, Vollenweider M, Hornung C, Simel D, McKinney W (2005). «Does this patient have influenza?». *JAMA* **293** (8): pp. 987–97. doi:10.1001/jama.293.8.987. PMID 15728170.

- 62) ↑ Monto A, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J (2000). «Clinical signs and symptoms predicting influenza infection». *Arch Intern Med* **160** (21): pp. 3243–7. doi:10.1001/archinte.160.21.3243. PMID 11088084. <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/abstract/160/21/3243>.
- 63) ↑ Centers for Disease Control and Prevention. Weekly Report: Influenza Summary Update. Accessed January 1, 2007.
- 64) ↑ .
- 65) ↑ Smith K, Roberts M (2002). «Cost-effectiveness of newer treatment strategies for influenza». *Am J Med* **113** (4): pp. 300–7. doi:10.1016/S0002-9343(02)01222-6. PMID 12361816.
- 66) ↑ ^{a b c d} Rothberg M, Bellantonio S, Rose D (2003). «Management of influenza in adults older than 65 years of age: cost-effectiveness of rapid testing and antiviral therapy». *Ann Intern Med* **139** (5 Pt 1): pp. 321–9. PMID 12965940. http://www.annals.org/cgi/content/abstract/139/5_Part_1/321.
- 67) ↑ Centers for Disease Control and Prevention. Lab Diagnosis of Influenza. Accessed on January 1, 2007
- 68) ↑ Glasgow, J; Middleton B (2001). «Reye syndrome — insights on causation and prognosis». *Arch Dis Child* **85** (5): pp. 351–3. doi:10.1136/adc.85.5.351. PMID 11668090. <http://adc.bmjournals.com/cgi/content/full/85/5/351>.
- 69) ↑ Centers for Disease Control and Prevention. CDC Recommends against the Use of Amantadine and Rimantadine for the Treatment or Prophylaxis of Influenza in the United States during the 2005–06 Influenza Season. 14 de enero de 2006. Consultada el 1 de enero de 2007
- 70) ↑ ^{a b c d} CALVO A., Mario. Otra nueva mala noticia en gripe aviar Oseltamivar resistance during treatment of Influenza A (H5N1) infection Jong MD, Thanh TT, Khanh TH, Hien VM et al. *NEJM* 353; 25: 2667-72. *Rev. chil. infectol.* [online]. Mar. 2006, vol.23, no.1 [citado 10 septiembre de 2008], p.84-85. Disponible en la World Wide Web: [2]. ISSN 0716-1018.
- 71) ↑ Moscona, A (2005). «Neuraminidase inhibitors for influenza». *N Engl J Med* **353** (13): pp. 1363–73. doi:10.1056/NEJMra050740. PMID 16192481. <http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/13/1363>.
- 72) ↑ ^{a b} Stephenson, I; Nicholson K (1999). «Chemotherapeutic control of influenza». *J Antimicrob Chemother* **44** (1): pp. 6–10. doi:10.1093/jac/44.1.6. PMID 10459804. <http://jac.oxfordjournals.org/cgi/content/full/44/1/6>.
- 73) ↑ Jefferson, T; Demicheli V, Di Pietrantonj C, Jones M, Rivetti D (2006). «Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults». *Cochrane Database Syst Rev* **3**: pp. CD001265. doi:10.1002/14651858.CD001265.pub2. PMID 16855962.
- 74) ↑ Webster, Robert G. (2006). «H5N1 Influenza — Continuing Evolution and Spread». *N Engl J Med* **355** (21): pp. 2174–77. doi:10.1056/NEJMp068205. PMID 16192481. <http://content.nejm.org/cgi/content/full/355/21/2174>.
- 75) ↑ «High levels of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses and interim guidelines for use of antiviral agents — United States, 2005–06 influenza season». *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **55** (2): pp. 44–6. 2006. PMID 16424859. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5502a7.htm>.
- 76) ↑ Peter M. Sandman and Jody Lanard "Bird Flu: Communicating the Risk" 2005 *Perspectives in Health Magazine* Vol. 10 issue 2.
- 77) ↑ ^{a b} Key Facts about Influenza (Flu) Vaccine CDC publication. Published October 17, 2006. Accessed 18 Oct 2006.
- 78) ↑ ^{a b} MANCINI, Dalva A. Portari, NASCIMENTO, Elvira M. Mendes do, TAVARES, Valéria Rosa et al. Vacina inativada contra gripe trivalente: estudo comparativo da resposta imunitária pelos métodos de inibição de hemaglutinação e da hemólise radial simples. *Rev. Saúde Pública* [online]. 1985, vol. 19, no. 5 [citado 2008-09-10], pp. 438-443. Disponível em: [3]. ISSN 0034-8910. doi: 10.1590/S0034-89101985000500007.
- 79) ↑ ^{a b} MORALES, A., ARIAS SALAZAR, J., SALAZAR, Y. et al. A randomized controlled trial comparing split and subunit influenza vaccines in adults in Colombia. *Medicina (B. Aires)*. [online]. mayo/jun. 2003, vol.63, no.3 [citado 10 septiembre de 2008], p.197-204. Disponible en la World Wide Web: [4]. ISSN 0025-7680.
- 80) ↑ Capua, I; Alexander D (2006). «The challenge of avian influenza to the veterinary community». *Avian Pathol* **35** (3): pp. 189–205. doi:10.1080/03079450600717174. PMID 16753610. <http://www.informaworld.com/smpp/section?content=a747651074&fulltext=713240928>.

- 81) ↑ Holmes, E; Ghedin E, Miller N, Taylor J, Bao Y, St George K, Grenfell B, Salzberg S, Fraser C, Lipman D, Taubenberger J (2005). «Whole-genome analysis of human influenza A virus reveals multiple persistent lineages and reassortment among recent H3N2 viruses». *PLoS Biol* **3** (9): pp. e300. doi:10.1371/journal.pbio.0030300. PMID 16026181.
- 82) ↑ ^{a b} Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) CDC report (MMWR 2006 Jul 28;55(RR10):1–42) visto 19 de oct 2006.
- 83) ↑ Questions & Answers: Flu Shot CDC publication updated 24 de julio de 2006. Visto 19 de oct 06.
- 84) ↑ ^{a b} Carrat F, Luong J, Lao H, Sallé A, Lajaunie C, Wackernagel H (2006). «A 'small-world-like' model for comparing interventions aimed at preventing and controlling influenza pandemics». *BMC Med* **4**: pp. 26. doi:10.1186/1741-7015-4-26. PMID 17059593. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=17059593>.
- 85) ↑ Mitamura K, Sugaya N (2006). «[Diagnosis and Treatment of influenza—clinical investigation on viral shedding in children with influenza]». *Uirusu* **56** (1): pp. 109–16. doi:10.2222/jsv.56.109. PMID 17038819.
- 86) ↑ Hota B (2004). «Contamination, disinfection, and cross-colonization: are hospital surfaces reservoirs for nosocomial infection?». *Clin Infect Dis* **39** (8): pp. 1182–9. doi:10.1086/424667. PMID 15486843.
- 87) ↑ ^{a b} McDonnell G, Russell A (1999). «Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance». *Clin Microbiol Rev* **12** (1): pp. 147–79. PMID 9880479. <http://cmr.asm.org/cgi/content/full/12/1/147?view=long&pmid=9880479>.
- 88) ↑ Hatchett RJ, Mecher CE, Lipsitch M (2007). «Public health interventions and epidemic intensity during the 1918 influenza pandemic». *Proc Natl Acad Sci U S A*. **104** (18): pp. 7582–7587. doi:10.1073/pnas.0610941104. PMID 17416679. <http://www.pnas.org/cgi/content/full/104/18/7582>.
- 89) ↑ Bootsma MC, Ferguson NM (2007). «The effect of public health measures on the 1918 influenza pandemic in U.S. cities». *Proc Natl Acad Sci U S A*. **104** (18): pp. 7588–7593. doi:10.1073/pnas.0611071104. PMID 17416677. <http://www.pnas.org/cgi/content/full/104/18/7588>.
- 90) ↑ Influenza A Virus Genome Project at The Institute of Genomic Research. Visto 19 de oct 06
- 91) ↑ Subbarao K, Katz J. «Influenza vaccines generated by reverse genetics». *Curr Top Microbiol Immunol* **283**: pp. 313–42. PMID 15298174.
- 92) ↑ Bardiy N, Bae J (2005). «Influenza vaccines: recent advances in production technologies». *Appl Microbiol Biotechnol* **67** (3): pp. 299–305. doi:10.1007/s00253-004-1874-1. PMID 15660212. <http://www.springerlink.com/content/jdt26gc39v4bkw9q/>.
- 93) ↑ Neiryck S, Deroo T, Saelens X, Vanlandschoot P, Jou WM, Fiers W (October 1999). «A universal influenza A vaccine based on the extracellular domain of the M2 protein». *Nat. Med.* **5** (10): pp. 1157–63. doi:10.1038/13484. PMID 10502819.
- 94) ↑ Fiers W, Neiryck S, Deroo T, Saelens X, Jou WM (December 2001). «Soluble recombinant influenza vaccines». *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* **356** (1416): pp. 1961–3. doi:10.1098/rstb.2001.0980. PMID 11779398.
- 95) ↑ Fiers W, De Filette M, Birkett A, Neiryck S, Min Jou W (July 2004). «A "universal" human influenza A vaccine». *Virus Res.* **103** (1-2): pp. 173–6. doi:10.1016/j.virusres.2004.02.030. PMID 15163506.
- 96) ↑ Gorman O, Bean W, Kawaoka Y, Webster R (1990). «Evolution of the nucleoprotein gene of influenza A virus». *J Virol* **64** (4): pp. 1487–97. PMID 2319644. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=2319644>.
- 97) ↑ Hinshaw V, Bean W, Webster R, Rehg J, Fiorelli P, Early G, Geraci J, St Aubin D (1984). «Are seals frequently infected with avian influenza viruses?». *J Virol* **51** (3): pp. 863–5. PMID 6471169. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=6471169>.
- 98) ↑ Elbers A, Koch G, Bouma A (2005). «Performance of clinical signs in poultry for the detection of outbreaks during the avian influenza A (H7N7) epidemic in The Netherlands in 2003». *Avian Pathol* **34** (3): pp. 181–7. doi:10.1080/03079450500096497. PMID 16191700.
- 99) ↑ Capua I, Mutinelli F. "Low pathogenicity (LPAI) and highly pathogenic (HPAI) avian influenza in turkeys and chicken." In: Capua I, Mutinelli F. (eds.), *A Colour Atlas and Text on Avian Influenza*, Papi Editore, Bologna, 2001, pp. 13–20
- 100) ↑ Bano S, Naeem K, Malik S (2003). «Evaluation of pathogenic potential of avian influenza virus serotype H9N2 in chickens». *Avian Dis* **47** (3 Suppl): pp. 817–22. PMID 14575070.

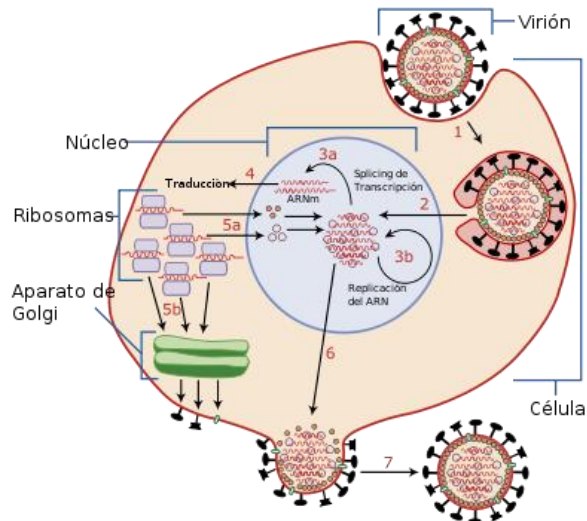
- 101) ↑ Swayne D, Suarez D (2000). «Highly pathogenic avian influenza». *Rev Sci Tech* **19** (2): pp. 463–82. PMID 10935274.
- 102) ↑ Li K, Guan Y, Wang J, Smith G, Xu K, Duan L, Rahardjo A, Puthavathana P, Buranathai C, Nguyen T, Estoepangestie A, Chaisingh A, Auewarakul P, Long H, Hanh N, Webby R, Poon L, Chen H, Shortridge K, Yuen K, Webster R, Peiris J (2004). «Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia». *Nature* **430** (6996): pp. 209–13. doi:10.1038/nature02746. PMID 15241415.
- 103) ↑ Li KS, Guan Y, Wang J, Smith GJ, Xu KM, Duan L, Rahardjo AP, Puthavathana P, Buranathai C, Nguyen TD, Estoepangestie AT, Chaisingh A, Auewarakul P, Long HT, Hanh NT, Webby RJ, Poon LL, Chen H, Shortridge KF, Yuen KY, Webster RG, Peiris JS. "The Threat of Pandemic Influenza: Are We Ready?" Workshop Summary The National Academies Press (2005) "Today's Pandemic Threat: Genesis of a Highly Pathogenic and Potentially Pandemic H5N1 Influenza Virus in Eastern Asia", pages 116–130.
- 104) Campaña de vacunación frente al nuevo virus gripal pandémico H1N1. Recomendaciones Oficiales Ministerio de Sanidad y Política Social. Versión 5, 21 de diciembre de 2009. Disponible en:http://www.aemps.es/actividad/documentos/infoInteres/docs/campanaVacunacion_H1N1_recomenOficiales.pdf (Fecha última consulta 11 enero de 2010).
- 105) Plan de Farmacovigilancia de las Vacunas Pandémicas, 14 de octubre de 2009, versión 3.2. Disponible en:
http://www.agemed.es/profHumana/farmacovigilancia/planVacunasPandemicas_gripeA_H1N1.htm

ANEXOS

1.-

Pandemias de gripe más conocidas ^[20]				
Nombre de la pandemia	Fecha	Muertes	Subtipo involucrado	Índice de gravedad de la Pandemia
Gripe rusa	1889–1890	1 millón	posiblemente H2N2	?
Gripe española	1918–1920	40 a 100 millones	H1N1	5
Gripe asiática	1957–1958	1 a 1.5 millones	H2N2	
Gripe de Hong Kong	1968–1969	0.75 a 1 millones	H3N2	2
SARS	2003-2004	774		
A (H1N1)	2009-	730+	H1N1	6

2.- Replicación del virus en la célula Huesped



3.- Combinaciones de síntomas para el diagnóstico de la gripe^[60]

Combinaciones de síntomas para el diagnóstico de la gripe ^[60]								
Combinaciones de síntomas y signos	Sensibilidad	Especificidad	Como se reportó en el estudio ^[63] y previstos durante las epidemias locales de gripe (prevalencia=66%)		Previstos durante la temporada de gripe (prevalencia=25%)		Previstos fuera de temporada de gripe (prevalencia=2%)	
			VPP (Valor Predictivo Positivo)	VPN (Valor Predictivo Negativo)	VPP	VPN	VPP	VPN
Fiebre y tos	64%	67%	79%	49%	39%	15%	4%	1%
Fiebre, tos y dolor de garganta	56	71	79	45	39	17	4	2
Fiebre, tos y congestión nasal	59	74	81	48	43	16	4	1

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
HOSPITAL GENERAL DE ZONA CON UMF # 8, GILBERTO FLORES IZQUIERDO.
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
PARA PARTICIPACION EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Lugar y Fecha: _____

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado:

Efectos temporalmente asociados a la administración de la vacuna antinfluenza H1N1, en los trabajadores del HGZ # 8

Registrado ante el Comité Local de Investigación, El objetivo del estudio es: Identificar y publicar los eventos asociados a la administración de la vacuna antinfluenza H1N1. Se me ha explicado que mi participación consistirá en: Contestar un cuestionario.

Declaro que se me ha informado sobre los posibles riesgos, inconveniente, molestias y beneficios, derivados de mi participación en el estudio.

El investigador responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier pregunta y aclarar cualquier procedimiento alternativo, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que se le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho a retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente.

El investigador responsable me ha dado la seguridad de que no se me identificara en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del Entrevistado: _____ Nombre, forma y

matricula del investigador : Residente de segundo año, Israel Muñoz Lobato, Mat 99379056,

Testigos: nombre y firma

ENCUESTA APLICATIVA DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACION

IDENTIFICACION DE EFECTOS TEMPORALMENTE ASOCIADOS A LA ADMINISTRACION DE LA VACUNA H1N1 EN LOS TRABAJADORES DEL HGZ No 8.

NUMERO DE FOLIO: _____.

Instrucciones : lea con cuidado las siguientes preguntas y conteste lo que se le pide :

1.- TURNO DEL TRABAJO: 1 () MATUTINO 2 () VESPERTINO 3 () NOCTURNO

3.- EDAD: _____ AÑOS

4.- SEXO: 1 () MASCULINO 2 () FEMENINO

5.- OCUPACION: _____

6.- AREA DE TRABAJO : _____

7.- ESTADO CIVIL: 1 () SOLTERO 2 () CASADO 3 () VIUDO 4 () DIVORCIADO

4 () OTROS ESPECIFICAR: _____

9.- USTED SE APLICO LA VCUNA EN LOS MESES DE :

1 () NOVIEMBRE – DICIEMBRE 2009

2 () ENERO – FEBRERO. 2010

3 () MARZO – ABRIL 2010

10.- USTED ES ALERGICO ALGO.

1 () SI 2 () NO.

ESPECIFIQUE A QUE _____

11.- USTED PADECE ALGUNA DE ESTAS ENFERMEDADES CRONICAS ?

1 () DIABETES, 2 () PRESION ALTA, 3 () OBESIDAD, 4 () ASMA

5 () OTRAS. ESPECIFIQUE CUAL _____

12.- ACONTINUACION SE PRESENTA UN CUADRO MARQUE CON UNA x EN LAS RESPUESTAS, QUE CONSIDERE SU CASO Y ESCRIBA LOS DIAS DE DURACION DE SUS SINTOMAS.

SINTOMA O SIGNO	NO	SI	SE PRESENTO EN LAS PRIMERAS 24HR	EN LOS PRIMEROS 7 DIAS	O ENTRE LA 2 Y 5 SEMANA	Y DE CUANTOS DIAS FUE SU DURACION (PONGA EN NUMERO LOS DIAS)
FIEBRE						
DOLOR DE CABEZA (CEFALEA)						
DOLOR MUSCULAR O CUERPO CORTADO						
REACCION LOCAL COMO : DOLOR , INFLAMACION Y ENROJECIMIENTO						
CONVULSIONES						
CUADRO GRIPAL						
PARALISIS FACIAL O DE BELL						

13- DESPUES DE ADMINISTRARSE LA VACUNA Y DURANTE LOS 50 DIAS POSTERIORES USTED PRESENTO SINDORME DE GUILLAIN BARRE?

1 () SI 2 () NO.

14.- DESPUES DE ADMINISTRARSE LA VACUNA Y DURANTE LOS 50 DIAS POSTERIORES USTED PRESENTO ESCLEROSIS MULTIPLE?

1 () SI 2 () NO.

15.- DESPUES DE ADMINISTRARSE LA VACUNA Y DURANTE LOS 50 DIAS POSTERIORES USTED PRESENTO PROBLEMAS EN LA SANGRE?

1 () SI 2 () NO.

ESPECIFIQUE CUAL _____

16.- DESPUES DE ADMINISTRARSE LA VACUNA Y DURANTE LOS 50 DIAS POSTERIORES USTED PRESENTO ALGUN OTRO SIGNO, SINTOMA O ENFERMEDAD NO ESPECIFICADA EN ESTE CUESTIONARIO?.

1 () SI 2 () NO .

EN CASO DE RESPUESTA AFIRMATIVA DE MANERA CLARA Y CONCISA ESPECIFIQUE CUAL:

17.- QUE OPINIÓN TIENE USTED ACERCA DE LA PANDEMIA DE INFLUENZA?

1 () FUE UN MOVIMIENTO POLITICO.

2 () FUE UNA MUTACION DEL VIRUS DE INFLUENZA QUE CAUSO ESTRAGOS EN EL MUNDO.

3 () FUE UN ARREGLO ECONOMICO- FARMACEUTICO PARA FABRICAR VACUNAS.

4 () OTRO. ESPECIFIQUE CUAL DE MANERA CLARA Y CONCISA.

18.- SABE DE QUE PAIS ES ORIGINARIA LA VACUNA?

1 () CHINA

2 () ALEMANA

3 () FRANCESA

4 () AMERICANA

5 () OTRO