



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES

SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE SONORA
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

**“CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES CONFIRMADOS CON
INFLUENZA A H1N1 PANDÉMICO CON CUADRO DE INSUFICIENCIA
RESPIRATORIA AGUDA EN TRES TEMPORADAS INVERNALES (2011-2014)”**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE LA ESPECIALIDAD EN:

MEDICINA INTERNA

QUE PRESENTA:

DR. ALEJANDRO VEGA QUINTANA

ASESORES:

DR. MOISES ACUÑA KALDMAN

Asesor Médico.

M. C. NOHELIA PACHECO HOYOS

Asesor metodológico.

MÉXICO D.F. NOVIEMBRE 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES

SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE SONORA
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

**“CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES CONFIRMADOS
CON INFLUENZA A H1N1 PANDÉMICO CON CUADRO DE INSUFICIENCIA
RESPIRATORIA AGUDA EN TRES TEMPORADAS INVERNALES (2011-2014)”**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE LA ESPECIALIDAD EN:

MEDICINA INTERNA

QUE PRESENTA:

DR. ALEJANDRO VEGA QUINTANA

ASESORES:

DR. MOISES ACUÑA KALDMAN

Asesor Médico.

M. C. NOHELIA PACHECO HOYOS

Asesor metodológico.

MÉXICO D.F. NOVIEMBRE 2014

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE ASESORES

Dr. Moisés Acuña Kaldman

Hospital General del Estado de Sonora

Neumólogo adscrito al servicio de neumología

Tel: (662) 259-2500

Cel: 6622562212

moisesacunak@gmail.com

MC Biol. Nohelia Pacheco Hoyos

Hospital General del Estado de Sonora

División de Enseñanza e Investigación

Tel: (662) 259-2500

Cel: 6621133249

noheliapachecoh@gmail.com

HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA

“DR. ERNESTO RAMOS BOURS”

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

TESIS:

**“CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES CONFIRMADOS
CON INFLUENZA A H1N1 PANDÉMICO CON CUADRO DE INSUFICIENCIA
RESPIRATORIA AGUDA EN TRES TEMPORADAS INVERNALES (2011-2014)”**

FIRMÁS DE AUTORIZACIÓN

DR. FRANCISCO RENÉ PESQUEIRA FONTES
DIRECTOR GENERAL.
Hospital General del Estado de Sonora
Tel (662) 259-25-00
rpesqui@gmail.com

DR. JORGE ISAAC CARDOZA AMADOR
DIRECTOR MÉDICO
Hospital General del Estado de Sonora
Tel. (662) 259-25-00
jicardoza@hotmail.com

DRA. CARMEN A. ZAMUDIO REYES
JEFA DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
Hospital General del Estado de Sonora
Tel. (662) 259-25-00
ensenanzahge@hotmail.com

DR. MOISES ACUÑA KALDMAN
ASESOR DE TESIS Y NEUMÓLOGO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA
Hospital General del Estado de Sonora
Tel. (662) 259-25-00, Cel. (662) 2562212
moisesacunak@gmail.com

BIO. NOHELIA G. PACHECO HOYOS
ASESOR DE TESIS DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
Hospital General del Estado de Sonora
Tel. (662) 259-25-00, Cel. (662) 113-32-49
Noheliapachecoh@gmail.com

DR. MAURICIO BELTRÁN RASCÓN
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
Hospital General del Estado de Sonora

Tel. (662) 259-25-00, Cel. (662) 1392218
mbr67doctor@hotmail.com

DR. ALEJADRO VEGA QUINTANA
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE MEDICINA INTERNA
Hospital General del Estado de Sonora
Tel. (662) 1380312
drvega3@gmail.com

DEDICATORIAS.

Para mi esposa que siempre será lo mejor de mi residencia y de mi vida, por todo su apoyo incondicional pero sobre todo por todo su amor y comprensión.

Para mi familia un logro más, que me enorgullezco de poder brindárselos y compartirlo con ellos, porque gracias a ellos he logrado avanzar en mi vida y carrera profesional siempre le diré que les debo lo que soy.

INTRODUCCIÓN

En México, en el mes de marzo del 2009 fue detectado el primer brote de influenza A H1N1, al cual le siguieron su aparición en otros países incluyendo a los Estados Unidos (DGE, 2014). El aumento de nuevos casos en un periodo corto de tiempo (3 meses) provocó que la Organización Mundial de la Salud (OMS) en junio del 2009 elevara el nivel más alto de alerta cuando se presenta una pandemia (fase 6), indicando la presencia de una transmisión comunitaria extendida en por lo menos dos continentes, posteriormente se volvió a declarar la pandemia en Agosto 2010 (WHO, 2009).

La influenza estacional (causada por los virus de la Influenza A o B) es una enfermedad infecciosa que se encuentra a nivel mundial, donde el mayor número de casos se presentan en la temporada de otoño - invierno. (UNAM, 2014). Año con año, los virus son capaces de crear cambios en su composición genética llamadas mutaciones, lo que da lugar a las variantes virales (UNAM, 2014).

La influenza es una enfermedad fácilmente contagiosa y aguda que afecta las vías respiratorias tanto superiores como inferiores dando lugar a las manifestaciones clínicas tales como tos, rinorrea, coriza dolor de garganta, así como manifestaciones sistémicas como cefalea, artralgias, fiebre, entre otras (UNAM, 2014). La sintomatología es variable según las características propias de la persona como edad, sexo, inmunocompetencia. (DGE, 2014). La mayoría de las personas afectadas tienen una recuperación en una o dos semanas sin necesidad de tratamiento médico; sin embargo, la influenza puede representar un grave

riesgo para la salud presentando complicaciones graves hasta la muerte en grupos de personas con comorbilidades agregadas (UNAM, 2014).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año en el mundo se presentan alrededor de 1,000 millones de casos de influenza estacional (~15% de la población mundial), entre 3 y 5 millones de casos severos y de 300 a 500 mil muertes (DGE, 2014).

El diagnóstico definitivo de la infección se hace basándose en técnicas de rt-PCR (reacción en cadena de polimerasa) (CDC guidelines, 2009). El tratamiento farmacológico es con los inhibidores de la neuraminidasa, oseltamivir, zanamivir y peramivir, el resto del tratamiento consiste en medidas universales de aislamiento, antipiréticos y reposo (CDC guidelines, 2009).

La variabilidad del virus, hace necesario la realización de trabajos que permitan conocer las características de los pacientes, establecer que los hace susceptibles a la infección, así como los factores que influyen en su evolución para convertirse en casos graves que ponen en riesgo la vida del paciente, ya que el riesgo de brotes pandémico de influenza se mantendrá latente en cada nueva temporada invernal. Por lo que el conocimiento a fondo de los casos que se presentan en una comunidad u hospital, cobra mucha relevancia tomándose como una forma de preparar al personal de salud para identificar, diagnosticar y tratar esta enfermedad infecciosa.

ÍNDICE

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO	13
1.1 Historia	13
1.2 Epidemiología	16
1.2.1 Transmisión.	17
1.2.2 Morbilidad y Mortalidad.	19
1.2.3 Grupos de Riesgo.	19
1.3 Virología	20
1.4 Patogenia	20
1.4.1 Síndrome de insuficiencia respiratoria e influenza.	21
1.5 Manifestaciones clínicas	22
1.5.1 Complicaciones.	25
1.6 Estudios Diagnósticos	28
1.6.1 Reacción en cadena de la Polimerasa..	28
1.6.2 Otras pruebas diagnosticas.	29
1.7 Tratamiento	30
1.7.3 Pacientes en estado crítico.	31
1.7.4 Otras modalidades de tratamiento.	32
	10

1.8 Resistencia a los medicamentos	32
1.9 Vacunación	33
CAPÍTULO II. DISEÑO DEL ESTUDIO.	35
2.1 Planteamiento del problema:	35
2.2 Hipótesis	35
2.3 Objetivos	36
2.3.1 General:	36
2.3.2 Secundarios:	36
2.4 Justificación	36
2.5 Diseño experimental y toma de muestra	37
2.6 Tamaño de la muestra	38
2.7 Criterios de inclusión	38
2.8 Criterios de exclusión.	38
2.9 Descripción general del estudio	38
2.10 Análisis de datos	39
2.11 Recursos Humanos	40
2.12 Financiamiento:	40
2.13 Materiales	40
	11

2.14 Aspectos éticos	40
CAPÍTULO III. RESULTADOS	41
3.1 Características de la población.	41
3.2 Sintomatología.	47
3.3 Evolución Hospitalaria.	48
3.4 Resultados de laboratorio y gabinete.	56
3.5 Intervenciones Terapéuticas.	62
CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.	68
4.1 Discusión.	68
4.2 Conclusiones.	73
4.3 Recomendaciones.	75
BIBLIOGRAFÍA.	77

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

La influenza es una infección causada por un virus cuya composición es de ARN y pertenece a la familia *Orthomyxoviridae* (UNAM, 2013). Hasta el momento se conocen tres tipos de virus de influenza: A, B y C; a su vez, el virus tipo A, se designa en subtipos (H y N) según las proteínas Hemaglutininas y Neuraminidasa presentes en su superficie dando origen a 16 diferentes hemaglutininas y 9 neuraminidasas identificadas (UNAM, 2013). En América los virus de influenza humana que han sido identificados con mayor frecuencia son: influenza A (H1N1), influenza A (H3N2), influenza A e influenza B (UNAM, 2013).

La influenza estacional es una enfermedad causada por Virus de la Influenza tipo A o B que se presenta principalmente en temporada de invierno, se manifiesta con un cuadro clínico de infección de vías respiratorias superiores y/o inferiores, y en algunos casos con afección más acentuada al estado general como mialgias, artralgias, cefalea, astenia, adinamia. Dicha enfermedad ocurre a manera de brotes o epidemias a nivel mundial (CONAVE, 2014).

1.1 Historia

En el siglo XX se presentaron varias pandemias de influenza, las más importantes fueron la influenza española (1918-1919), la influenza asiática (1957-1958) y la influenza de Hong Kong (1968-1969). Cabe mencionar que la pandemia de 1918, que se presentó al final de la primera guerra mundial, ocasionó más muertes que la guerra misma (más de 20 millones) (UNAM, 2013). Sin embargo no fue sino 15

años después cuando se logró el primer aislamiento de virus de influenza tipo A, en 1936 el del tipo B y hasta 1950 el aislamiento del tipo C (UNAM, 2013).

La influenza en los seres humanos era muy conocida, pero la enfermedad nunca había sido descrita en cerdos hasta 1918 (Myers, 2007). Se describe que el primer brote ocurrió en una exposición de cerdos en Iowa en Estados Unidos (Myers, 2007). Así fue como la pandemia de 1918 de influenza humana A (H1N1) se extendió en todo el mundo y causó la muerte de 40 y hasta 50 millones de personas (Myers, 2007). La pandemia que comenzó en marzo de 2009 se debe a un virus de influenza A H1N1 que representa un reordenamiento cuádruple de dos cepas porcinas, una cepa humana, y una cepa aviar de la gripe; la mayor proporción de genes proviene de los virus de la influenza porcina (UNAM, 2013).

Se fomentó la idea de que la cepa pandémica de influenza humana A (H1N1) y la que producía la influenza porcina estaban estrechamente relacionadas, mostrando que el suero humano era capaz de neutralizar el virus de la gripe porcina, en sueros de pacientes de edades de 12 hasta 76 años de edad (Zimmer, 2009).

La incapacidad de los menores de 12 años para defenderse del virus sugirió que mediante mecanismos de adaptación viral compleja, cambios en el tropismo celular, inmunidad innata, así como mecanismos de transmisión, el virus de influenza A H1N1 es capaz de sobrepasar barreras y surgir de una fuente aviar capaz de presentarse de manera simultánea en el humano y el cerdo (Zimmer, 2009).

Análisis de secuencias completas del genoma del virus de influenza A H1N1 de 17 países y cinco continentes, que fueron tomadas desde 1918 hasta 2006, muestran que los 8 segmentos del virus tienen un patrón congruente de evolución a través del tiempo (Zimmer, 2009). La transmisión de cerdos a humanos continúa de manera esporádica y se relaciona a exposición ocupacional o ambiental (Zimmer, 2009).

En 1976 un brote de la enfermedad ocurrió entre un grupo de soldados en una base de la armada estadounidense en Fort Dix, New Jersey, obteniendo evidencia serológica de 230 casos y una muerte (Zimmer, 2009). En 1977 se da por primera vez la circulación simultánea de dos virus de influenza tipo A H1N1 y el H3N2 (Zimmer, 2009).

En abril de 2009, cerca de la temporada de influenza en el hemisferio Norte, se identifican los primeros dos casos en Estados Unidos, confirmados por la CDC (Centers for Disease Control and Prevention), con una cepa no vista antes en ese país (Zimmer, 2009). Un análisis genético mostraba su origen en una nueva recombinación de 6 segmentos genéticos del virus porcino de triple recombinación, con dos segmentos genéticos del linaje de influenza A H1N1 porcino de Eurasia (Zimmer, 2009). En 2008, se detectó un brote de influenza porcina triple recombinante entre estudiantes universitarios que visitaron un evento de ganado en Dakota del Sur en Estados Unidos (Dawood, 2011).

En el 2009 un virus de la influenza tipo A que no contaba con inmunidad preexistente causó en su primer año de circulación 151,700 -575,400 muertes, causando una pandemia (UNAM, 2013).

1.2 Epidemiología

En México se inició un brote de casos en 2009, los cuales se identificaron como casos de influenza AH1N1 provocando un incremento en las enfermedades respiratorias en el país (DGE, 2014). La Organización Mundial de la Salud (OMS) elevó el nivel de alerta de pandemia al nivel más alto (fase 6), lo que indica una transmisión comunitaria extendida en al menos dos continentes (WHO, 2009). Durante el periodo 2009-2010, más del 99 % de los casos de la influenza A tipificados que fueron aislados en Europa y los Estados Unidos fueron del subtipo influenza H1N1 pandémico (Fineberg, 2014).

En los Estados Unidos donde se cuenta con mejor estadística de los casos, la primera ola de la pandemia se produjo en la primavera de 2009. Se observó un repunte de casos posterior a la reapertura de escuelas, lo que sugirió que la transmisión en las escuelas catalizó el número de casos en la comunidad dando importancia a la alta transmisibilidad del virus (Chao, 2010). Más de 214 países y territorios reportaron casos confirmados por laboratorio de influenza pandémica AH1N1 (Reed, 2009). Se sugiere que a finales de julio de 2009, el número de personas infectadas con influenza AH1N1 en los Estados Unidos pudo haber sido de hasta 140 veces mayor que el número notificado (Reed, 2009). Utilizando la misma metodología, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) estima que entre abril del 2009 y el 10 de abril del 2010, aproximadamente 61 millones de casos de influenza pandémica H1N1 se produjeron en los Estados Unidos, incluyendo aproximadamente 274.000 hospitalizaciones y 12.470 muertes (Reed, 2009).

Las infecciones por influenza pandémica A H1N1 fueron poco frecuentes en personas mayores de 65 años, posiblemente como resultado de la inmunidad preexistente contra el virus de la influenza de 1957 que es antigénicamente similar (Jhung, 2011).

El panorama epidemiológico de México en todo el 2013 fue de un total de 36,023 casos sospechosos a influenza, de los cuales 4,480 se confirmaron mediante resultado de laboratorio. De todos los casos confirmados a influenza se registraron 314 defunciones, resaltando que el 95% de estas correspondieron a pacientes que presentaban una o varias comorbilidades crónicas y/o no se vacunaron para la prevención de influenza estacional (DGE, 2014).

En 2014 del primero al 05 de febrero del 2014 se tiene un registró en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica para Influenza (SISVEFLU) de 18,085 casos sospechosos a influenza, de estos se han confirmado 3,262 y se han registrado 339 defunciones todas ellas confirmadas en laboratorios avalados por el Instituto de diagnóstico referencia epidemiológica (InDRE), con resultado positivo a influenza (DGE, 2014).

1.2.1 Transmisión. La influenza se transmite de persona a persona mediante gotitas de saliva proyectadas al estornudar o toser, secreciones respiratorias, y en algunas ocasiones también deben ser consideradas como potencialmente infecciosas las heces diarreicas (UNAM, 2013). El periodo de incubación varía de 1 a 4 días dependiendo de la magnitud del inóculo y el estado inmune del hospedero (UNAM, 2013). El periodo infeccioso se debe a la diseminación del

virus y comienza un día antes de la aparición de los síntomas, llega al máximo en 24 horas, se mantiene durante 1 ó 2 días y declina con rapidez (UNAM, 2013). A diferencia de anteriores brotes de virus de influenza porcina la pandemia del 2009-2010 mostro transmisión sostenida de persona a persona (CDC guidelines, 2009). Estudios han demostrados que el periodo de eliminación del virus puede ser de hasta 6 días ya que son los días en los que se encuentra la presencia del virus en las secreciones por PCR, encontrando negativos a los 7 días hasta 96% (Cao, 2009). La trasmisión se disminuye en pacientes sin comorbilidades y que reciben oseltamivir durante los tres primeros días de la enfermedad (Cao, 2009). Un estudio realizado en México estima que las tasas de ataque secundario de la cepa pandémica fueron de 22 a 23%, en comparación con el 5 a 15% de la influenza estacional lo que pone de manifiesto la mayor transmisibilidad y capacidad infectante de la cepa pandémica (CDC guidelines, 2009). En las escuelas de educación básica hasta la universidad tuvieron mayores tasas de ataque de la enfermedad tipo influenza (4 a 32%) en comparación con los adultos (de 4 a 10%) y los niños <4 años de edad (2 a 7%), por lo que se ha sugerido que el cierre de las escuelas reduce la transmisión del virus (Cauchemez, 2009).

1.2.2 Morbilidad y Mortalidad. Entre abril del 2009 y agosto del 2010, se registraron 18.500 muertes causadas por influenza A H1N1 en todo el mundo (casos confirmados por laboratorio) (Dawood, 2012). El número estimado de muertes asociadas con la pandemia puede ser hasta 10 a 15 veces más alto que el número reportado (Dawood, 2012). El número de años de vida perdidos fue

considerable ya que la pandemia afecto de manera desproporcionada a las personas más jóvenes (Reed, 2009). El número de casos de enfermedad leve fue casi con toda seguridad subregistrado, el porcentaje de casos que requirieron hospitalización se estimó en un 0,3% de los casos en los Estados Unidos (Dawood, 2012).

La mortalidad en Estados Unidos fue de 0,12 muertes por cada 100.000 habitantes. La mayoría de las muertes estuvieron relacionadas con insuficiencia respiratoria como consecuencia de una neumonía grave con infiltrados multifocales y síndrome de dificultad respiratoria aguda (Dawood, 2012).

1.2.3 Grupos de Riesgo. La mayoría de las muertes reportadas ocurrieron en personas con problemas de salud subyacente, el 70% de las hospitalizaciones en Estados Unidos tenían al menos una condición que aumentaba el riesgo de complicaciones (Díaz, 2011). Los factores de riesgo más comunes para desarrollar complicaciones fueron la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (37%) , las condiciones de inmunosupresión (17%) , enfermedades cardíacas (17%) , embarazo (17%) , diabetes mellitus (13%) y obesidad (13%) (Díaz, 2011). La obesidad se encontró como un factor común en las infecciones severas en 2009-2010, teniendo un mayor riesgo de mortalidad en relación con el índice de masa corporal (Díaz, 2011). Una explicación sugerida para el aumento de la severidad de la infección en obesos, es que estas personas son más propensas a tener niveles altos de citoquinas proinflamatorias que agravan el cuadro infeccioso (Díaz, 2011).

1.3 Virología

Los virus de influenza son parte de la familia de los *ortomixoviridae*. Las partículas virales o viriones son pleomórficos, pueden ser esféricos o formar filamentos y miden entre 80 a 120nm (UNAM, 2013). El virus contiene proteínas tales como neuraminidasas (NA), hemaglutininas (HA) y proteínas llamadas de matriz, éste utiliza la membrana plasmática de la célula hospedera como envoltura y en el interior de la partícula viral hay una esfera o nucleocápside con un diámetro de 9 a 15 nm formada por la proteína viral M1 donde contiene el genoma viral (UNAM, 2013).

El genoma viral es de RNA de cadena sencilla, de sentido negativo (es el molde a partir del cual se sintetiza el RNA mensajero viral). Los virus de influenza tipos A y B poseen 8 segmentos de RNA, los tipo C 7. Cada segmento de RNA está asociado a varias nucleoproteínas que impiden la formación de estructuras secundarias, y a una RNA polimerasa, por sus extremos 5A y 3A, Cada segmento codifica para un polipéptido, con excepción de los segmentos denominados M y NS (UNAM, 2013).

1.4 Patogenia

El virus de la influenza tiene como objetivo infectar las vías respiratorias, donde el virus busca implantarse para replicarse y diseminarse. Los efectos que causa el virus sobre las vías respiratorias son descamación de las células ciliadas y alteración de la producción de moco por células secretoras. Ya una vez replicado

el virus provoca la lisis de la célula para iniciar la búsqueda de nuevas células y repetir el ciclo (UNAM, 2013).

1.4.1 Síndrome de insuficiencia respiratoria e influenza. El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) es una complicación fatal de la infección por influenza. El cual involucra daño a la barrera epitelial-endotelial pulmonar y el escape de líquido hacia el lumen alveolar llevando a la insuficiencia respiratoria. La parte más importante de la barrera epitelial-endotelial es el epitelio alveolar el cual se encuentra fortalecido por uniones celulares llamadas uniones estrechas. Los objetivos de los virus de influenza son las células epiteliales, reduciendo la actividad de la bomba de Sodio, dañando las uniones estrechas, y eliminando a las células infectadas (Short, 2014).

Las células epiteliales infectadas producen citoquinas las cuales atraen leucocitos (neutrófilos y macrófagos) y activan las células endoteliales adyacentes (Short, 2014). Las células endoteliales activadas y el infiltrado leucocitario estimulan una mayor infiltración, y la producción de especies reactivas de oxígeno y óxido nítrico producidas por los leucocitos que terminan por dañar la barrera epitelial-endotelial (Short, 2014). Los macrófagos activados también causan apoptosis directa de las células epiteliales. Este modelo de SIRA inducido por influenza difiere del modelo clásico, el cual está centrado en el daño endotelial (Short, 2014).

Clínicamente la fase aguda del SIRA es caracterizada por cianosis, hipoxemia, edema pulmonar, y falla respiratoria progresiva, resultando en falla multiorgánica y una alta mortalidad (más del 60%) (Short, 2014). En adición al virus de influenza A, se agregan otras complicaciones por ejemplo sepsis, neumonía, trauma, aspiración de material gástrico los cuales también pueden llevar a la producción de un SIRA (Short, 2014).

1.5 Manifestaciones clínicas

Durante la pandemia de 2009 y para manejo de casos posteriores se establecieron algunas definiciones para unificar criterios por parte del centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) las cuales se modificaron y adoptaron por el sistema epidemiológico en México (cuadro 1) y existen otras definiciones que se mantuvieron como determino la CDC como lo son:

- **Enfermedad progresiva:** se caracteriza por síntomas típicos asociado a algunos no típicos como dolor torácico , falta de oxigenación (taquipnea, hipoxia, dificultad respiratoria en los niños) , insuficiencia cardiopulmonar (hipotensión), deterioro a nivel de sistema nervioso central (confusión, alteración del estado mental), deshidratación grave o exacerbación de enfermedades crónicas (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal crónica, la diabetes u otras afecciones cardiovasculares) (CDC case definitions, 2014) .
- **Enfermedad severa o complicada:** se caracteriza por signos de enfermedad del tracto respiratorio inferior (hipoxia que requiere oxígeno suplementario ,

radiografía de tórax anormal, necesidad de ventilación mecánica), manifestaciones a nivel de sistema nervioso central (encefalitis, encefalopatía), complicaciones de la hipotensión (shock, falla orgánica), miocarditis o rabdomiólisis , o infección bacteriana secundaria invasiva basada en pruebas de laboratorio o signos clínicos (fiebre alta persistente y persistencia de los síntomas por más de tres días) (CDC case definitions, 2014).

Cuadro 1. Definiciones Epidemiológicas

DEFINICIÓN.	CARACTERÍSTICAS.
Enfermedad tipo influenza (ETI)	Persona de cualquier edad fiebre más de 38, tos y cefalea acompañada de uno o más de los siguientes signos o síntomas: rinorrea, coriza, artralgias, mialgias, postración, odinofagia, dolor torácico, dolor abdominal, congestión nasal o diarrea en menores de cinco años de edad, se considera como un signo cardinal la irritabilidad, en sustitución de la cefalea. En mayores de 65 años, no se requerirá la fiebre como síntoma cardinal (CONAVE, 2014).
Infección respiratoria aguda grave.	ETI con uno o más de los siguientes síntomas: ataque al estado general, dolor torácico, polipnea, o Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) con o sin infiltrado bilateral difuso en la radiografía de tórax, con relación $PaO_2/FIO_2 \leq 200\text{mmHg}$ (CONAVE, 2014).
Caso sospechoso.	Todo caso que cumpla criterios para definición de ETI o IRAG (CONAVE, 2014).
Caso confirmado.	ETI O IRAG al que se confirma laboratorialmente la presencia del virus por PCR (CONAVE, 2014).
Caso de influenza confirmado por asociación epidemiológica	Caso sospechoso que haya estado en contacto con un caso confirmado por un periodo de hasta por 7 días posterior al inicio de los síntomas del caso confirmado (CONAVE, 2014)
Caso descartado de influenza	Resultado de laboratorio negativo para el virus

Las manifestaciones clínicas observadas en la pandemia de influenza A H1N1 son similares a los de la influenza estacional, a pesar de que los síntomas gastrointestinales parecen ser más comunes en el tipo A H1N1 pandémico (Dawood, 2009). En ocasiones la falta de fiebre se tomaba como más indicativo de infección por influenza pandémica H1N1 (CDC case definitions, 2014).

La enfermedad severa con disnea progresiva se observó con tendencia a presentarse en personas de mayor edad, obesos y con comorbilidades. Los pacientes que desarrollaron síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) o murieron en comparación con los que sobrevivieron o no desarrollaron SDRA, tenían una disminución más lenta de la carga viral a nivel de nasofaringe, tenían mayores concentraciones plasmáticas de citocinas proinflamatorias y quimiocinas, y eran más propensos a tener coinfecciones bacterianas, miocarditis, o viremia persistente (Belongia, 2010).

1.5.1 Complicaciones. Las personas con ciertas comorbilidades y los que se encuentran en los extremos de la vida, así como las mujeres embarazadas están en mayor riesgo de complicaciones, las cuales se pueden presentar a nivel respiratorio, neurológico o con sobreinfecciones bacterianas (Martin-Loeches, 2011).

Respiratorio: neumonía rápidamente progresiva, insuficiencia respiratoria, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y falla orgánica multisistémica son algunas de las complicaciones vistas durante el 2009-2010 (Martin-Loeches, 2011). Algunos pacientes con insuficiencia respiratoria tenían hipoxemia profunda que se mostro refractaria a ventilación mecánica; y en estos pacientes se requirió medidas tales como el bloqueo neuromuscular, óxido nítrico inhalado, ventilación oscilatoria de alta frecuencia, oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), y / o ventilación en prono (Martin-Loeches, 2011). La neumonía viral primaria se definía cuando el infiltrado radiográfico estaba presente y no se aislaba algún agente bacteriano (Martin-Loeches, 2011).

Sobreinfección Bacteriana: se observó en porcentajes que varían del 4 hasta el 29 %, siendo *Streptococcus pneumoniae* la causa bacteriana más común de sobreinfección. En algunos casos que llevaron a la muerte se aislaron los siguientes patógenos: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mitis*, y *Haemophilus influenzae* (Martin-Loeches, 2011).

Pacientes que se encontraban en UCI con Influenza A pandémica H1N1, y contaban con algún estudio microbiológico positivo para algún agente bacteriano presentaron una mayor duración en ventilación mecánica, mayor tiempo de estancia en UCI y hospitalización, sin embargo la mortalidad fue similar a la de los pacientes en los que no se demostró sobreinfección bacteriana (Martin-Loeches, 2011).

Neurológico: Una serie de complicaciones neurológicas pueden ocurrir en pacientes con influenza A H1N1 pandémica: convulsiones, encefalopatía o encefalitis, meningitis, síndrome de Guillain –Barré siendo las convulsiones es la más frecuente con una edad media de los pacientes de 9 años (rango 4 meses a 92 años) con una incidencia estimada de este tipo de complicaciones de 1,2 por 100 000 casos sintomáticos de H1N1 pandémico (Belongia, 2010).

Otros: Otras complicaciones reportadas en pacientes con influenza pandémica H1N1 incluyen: miocarditis, insuficiencia renal, rabdomiolisis, síndrome hemofagocítico, y falla orgánica múltiple (Belongia, 2010).

1.5.2 Hallazgos de laboratorio. Las alteraciones de laboratorio que se observaron en los pacientes que requirieron hospitalización por infección por influenza A H1N1 pandémica, fueron las siguientes: Elevación de alanina aminotransferasa (TGP), elevación aspartato aminotransferasa (TGO), anemia, leucopenia, leucocitosis, trombocitopenia, trombocitosis, elevación de bilirrubina total y linfopenia (CDC case definitions, 2014). Esta última se ha presentado en algunas series de casos hasta en un 68 % de los adultos y el 92 % de los niños.

Las elevaciones de los niveles de creatin quinasa y de lactato deshidrogenasa se observó también en casos graves (CDC case definitions, 2014).

1.5.3 Estudios de imagen. Los estudios de imagen de los casos de influenza han presentado en la radiografía de tórax infiltrado sugestivo de neumonía o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) hasta en un 66% (CDC case definitions, 2014). Tanto en estudios de radiografía o de tomografía computada se observa resultados comunes como la presencia de consolidación o imágenes de vidrio despulido, afección de zonas inferiores del pulmón y afección de zonas perihiliares, periféricas y centrales (Agarwal, 2009). Los pacientes con enfermedades severas que requirieron manejo en unidad de cuidados intensivos se observó con mayor frecuencia el involucro de ≥ 3 zonas pulmonares, en algunos casos se refiere la presencia de opacidades nodulares y embolias pulmonares por tomografía computada (Agarwal, 2009).

1.5.4 Patología. Se observa afección de vías respiratorias tanto superiores como bajas, siendo los hallazgos histopatológicos más comunes: inflamación y edema en tráquea y bronquios (66%), necrosis (26 %), y hemorragia (18 %) (Short, 2014). El daño alveolar difuso se reportó en los pulmones de la mayoría de los casos y nivel histopatológico se encuentran los siguientes cambios: edema (63 %), presencia de membranas hialinas (59 %), fibrina (58 %), hemorragia (58 %), inflamación (48 %), hiperplasia de neumocitos tipo II (46 %) y fibrosis (28 %) (Short, 2014).

1.6 Estudios Diagnósticos

El estudio por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR) es la prueba más sensible y específica para el diagnóstico de influenza (DGE, 2014). El aislamiento mediante cultivo también es diagnóstico, pero el cultivo es demasiado lento para ayudar a guiar un tratamiento clínico y el cultivo negativo no excluye la infección pandémica por H1N1 (CDC diagnostic tests, 2009).

Varias pruebas de inmunofluorescencia rápida para antígenos y anticuerpos están disponibles para el diagnóstico de la infección. Sin embargo, la sensibilidad de estas pruebas varía mucho, y aunque algunos ensayos son capaces de distinguir entre virus de influenza A y B, no son capaces de distinguir entre las cepas pandémica y estacionales de Influenza (CDC diagnostic tests, 2009).

1.6.1 Reacción en cadena de la Polimerasa. Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, como la (RT) -PCR, son las pruebas más sensibles y específicas para el diagnóstico de la infección (CDC case definitions, 2014). Sin embargo, a menudo no están disponibles y / o pueden requerir varios días para el procesamiento ya que muchos hospitales y clínicas deben enviar las muestras a procesar a laboratorios comerciales o de salud pública (CDC case definitions, 2014). El rendimiento de la prueba depende del tipo de prueba utilizada para RT-PCR, así como la calidad de la muestra obtenida (CDC diagnostic tests, 2009).

La positividad del estudio por RT- PCR fue de aproximadamente seis días (rango, 1-12 días), algunos factores de riesgo independientes pueden condicionar positividad prolongada del virus mediante RT- PCR estos factores son: edad < 14 años, sexo masculino y un retraso en el tratamiento con oseltamivir de más de 48 horas (CDC case definitions, 2014).

1.6.2 Otras pruebas diagnosticas. Existen algunas pruebas que no han demostrado utilidad para su uso rutinario: **Pruebas rápidas de antígenos:** Ciertas pruebas rápidas para detección del antígeno de influenza que están disponibles comercialmente pueden distinguir entre la influenza virus A y B, pero no pueden distinguir entre los diferentes subtipos de influenza A (CDC diagnostic tests, 2009). **Prueba de anticuerpos por inmunofluorescencia:** la prueba de anticuerpos por inmunofluorescencia directa o indirecta (DFA o IFA) puede distinguir entre influenza A y B, pero no distingue entre los diferentes subtipos de influenza A por lo que se requieren estudios más amplios para definir el rendimiento de este ensayo (CDC diagnostic tests, 2009).

Serología: esta prueba es más útil para la vigilancia de la influenza, y se puede utilizar para identificar a los pacientes que se han recuperado de influenza y que no fueron diagnosticados durante la infección aguda. Esto se realiza al detectar en pacientes un aumento mínimo de cuatro veces en el título de inhibición de hemaglutininas entre las muestras agudas y las tomadas durante la convalecencia en suero (CDC diagnostic tests, 2009).

1.7 Tratamiento

El uso de antivirales se estableció durante el 2009-2010 con la infección por el virus de la influenza A H1N1, estableciéndose guías de manejo para los casos sospechosos o confirmados (DGE, 2014). A la mayoría de los pacientes se recomendó la administración de un inhibidor de la neuraminidasa (oseltamivir oral o zanamivir inhalado) (CDC recommendations, 2010).

1.7.1 Oseltamivir. Este es el antiviral más utilizado en los casos sospechosos o confirmados de influenza. Los virus de H1N1 del 2009 se mostraron sensibles a los inhibidores de neuraminidasa como oseltamivir y zanamivir, se observó que la terapia con oseltamivir disminuía días de estancia hospitalaria, necesidad de cuidados intensivos, y progresión a enfermedad severa o muerte (CDC recommendations, 2010). La duración estándar y dosis de la terapia antiviral se estableció en 75 mg vía oral cada 12 hrs por 5 días, sin embargo, un curso prolongado de la enfermedad o el desarrollo de enfermedad severa justificaba duraciones de tratamiento más prolongado (CDC recommendations, 2010). Pacientes críticos sin mejoría que estaban siendo manejados en terapia intensiva; se intentó aumentar la dosis de oseltamivir (150mg dos veces al día) tratando de obtener una mejor respuesta (CDC, 2009). El aumento de la dosis de él antiviral por vía nasogástrica en pacientes críticamente enfermos demostró alcanzar niveles sanguíneos antivirales comparables o al menos no superiores a los que se veía en los pacientes menos enfermos, lo cual ponía de manifiesto que el aumento de dosis de antiviral en el paciente crítico no ofrece mejoría en los niveles

sanguíneos del fármaco (Ariano, 2010).

La resistencia a oseltamivir se ha demostrado es conferida a través de una mutación de la neuraminidasa (His275Tyr) y se ha asociado con enfermedad severa y muerte, particularmente en pacientes inmunosuprimidos (Glen, 2011).

La indicación del tratamiento y la pronta iniciación de la terapia antiviral se recomiendan para niños, adolescentes o adultos con infección por influenza presunta o confirmada y cualquiera de las siguientes características (CDC recommendations, 2010).

1.7.2 Pacientes hospitalizados. El tratamiento ha demostrado reducciones significativas en la mortalidad sobre todo al iniciar tratamiento temprano (≤ 48 h después del inicio de los síntomas) en comparación con tratamiento tardío (odds ratio [OR] 0,38, IC del 95%: 0,27 hasta 0,53) y para el tratamiento temprano versus ningún tratamiento (OR 0.35, IC 95 % 0,18-0,71) (Aoki, 2013).

Hubo un aumento en el riesgo de mortalidad con cada día de retraso en el inicio del tratamiento hasta el quinto día, en comparación con el tratamiento iniciado dentro de los dos días del inicio de los síntomas (Jain, 2012).

1.7.3 Pacientes en estado crítico. En pacientes catalogados como críticamente enfermos con infección del virus de la influenza A H1N1 pandémico, el tratamiento con inhibidor de la neuraminidasa (oseltamivir en su mayoría) se asoció con un aumento de la supervivencia en comparación con ningún tratamiento (75 % contra 58 %) (Louie, 2012). El tiempo medio desde el inicio de los síntomas al inicio del

tratamiento con inhibidor de la neuraminidasa fue de cuatro días (Louie, 2012). En todos los estudios el inicio temprano del antiviral se asocio a mejor evolución y menos complicaciones (Louie, 2012).

1.7.4 Otras modalidades de tratamiento. La terapia antibacteriana para manejo de la neumonía bacteriana secundaria se detectó en algunos pacientes con neumonía causada por el virus de influenza A H1N1 pandémica, en especial en aquellos con enfermedad severa (Jain, 2012). Se recomendó que los pacientes con infección del virus de la influenza A que desarrollaran neumonía debían ser tratados empíricamente como neumonía adquirida en la comunidad (NAC), dado el riesgo de neumonía secundaria con organismos tales como el *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* (CDC recommendations, 2010).

Otras modalidades de tratamiento: Varios enfoques complementarios han sido evaluados para el tratamiento de infección del virus de la influenza A H1N1 pandémica, incluida la oxigenación por membrana extracorpórea, N-acetil cisteína, y los glucocorticoides (CDC recommendations, 2010).

1.8 Resistencia a los medicamentos

La gran mayoría de las cepas de la pandemia de influenza A H1N1 que circulo en el 2009 fueron sensibles in vitro a los inhibidores de la neuraminidasa, oseltamivir y zanamivir pero todos resistentes a los Adamantanos (Baz, 2009). La baja tasa de resistencia al oseltamivir entre las cepas pandémicas de influenza contrasta con la tasa extremadamente elevada de las cepas estacionales (Baz, 2009).

Mutación H274Y: Una pequeña minoría de cepas de la influenza pandémica A H1N1 con resistencia a oseltamivir fueron detectados a partir de pacientes de varios países , entre ellos Japón, Estados Unidos, China, Hong Kong, Singapur, Vietnam, Dinamarca y Australia (Baz, 2009). La mayoría de los casos en pacientes inmunodeprimidos o que ya habían recibido oseltamivir; de este modo, ambas características parecen ser factores de riesgo para el desarrollo de resistencia, Sin embargo, existen casos donde no están presentes estos factores (Baz, 2009).

Mutación S247N. Desde diciembre de 2010, se ha encontrado una variante de la influenza pandémica H1N1 la cual contiene una mutación en el residuo 247 del gen de la neuraminidasa (S247N). Esta mutación confiere en algún grado resistencia a oseltamivir y zanamivir; provocando que el promedio de la concentración inhibitoria máxima (IC50) de oseltamivir se multiplique por seis y la de zanamivir por tres (Baz, 2009).

1.9 Vacunación

La vacuna que se aplica en la actualidad es trivalente ya que contiene dos cepas de influenza tipo A (H1N1, H3N2) y una cepa de influenza B. La vacuna es de se aplica anualmente ya que los cambios antigénicos del virus se dan año con año (UNAM, 2013). Existen dos tipos de vacunas: la inactivada y la atenuada, la primera puede ser de dos tipos; con el virus completo (es más inmunogénico y reactogénico) y con virus fraccionado (buena inmunogenicidad, menos reactogénica) cuya administración es principalmente intramuscular (UNAM, 2013). El segundo tipo de vacuna es la atenuada, la cual se obtiene a partir de varios

ajustes en cultivo celular o por un rearrreglo genético con una cepa menos patogénica y su administración es oral o intranasal y actualmente se encuentra en proceso de evaluación (UNAM, 2013). El tiempo de vacunación en el hemisferio norte es entre octubre y noviembre y en el hemisferio sur entre abril y mayo (UNAM, 2013).

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan se administre a todas las personas de seis meses de edad y mayores (Borse, 2013). Usando los datos de vigilancia, se ha estimado que el programa de vacunación en estado unidos evito 700.000 a 1,5 millones de casos de influenza, 4.000 y 10.000 hospitalizaciones y 200 a 500 muertes (Borse, 2013).

La inmunogenicidad. Mediante evaluaciones de laboratorio se considera como inmunogenicidad la capacidad de la vacuna para generar anticuerpos que protejan contra la infección (Talaat, 2010). La mayoría de los estudios han correlacionado los títulos de anticuerpos de 1:40 o más como prueba de inmunogenicidad de la vacuna (Talaat, 2010).

Seguridad. Se debe tomar en cuenta ciertas cuestiones previo a la administración de la vacuna como lo son: alergia a la albumina del huevo ya que se puede presentar un choque anafiláctico, reacciones locales como dolor, enrojecimiento e induración del sitio, las cuales tienen una duración de dos días, reacciones sistémicas incluyen fiebre, malestar, mialgia, urticaria, angiodema, anafilaxia, las cuales se presentan entre 8 y 16 horas después de la aplicación de la vacuna (UNAM, 2013).

CAPÍTULO II. DISEÑO DEL ESTUDIO.

2.1 Planteamiento del problema:

- a. ¿Cuáles son las características generales, sintomatología, evolución, laboratorio, gabinete e intervenciones terapéuticas de los pacientes confirmados con influenza A H1N1 pandémico con cuadro de insuficiencia respiratoria aguda en tres temporadas invernales (2011-2014)?
- b. ¿Existen características diferentes entre los pacientes que lograron sobrevivir y los que fallecieron?

2.2 Hipótesis

La capacidad del virus de influenza A H1N1 para cambiar en cada temporada invernal es un riesgo latente, dicho cambio se vería reflejado en la características clínicas de los pacientes afectados y en su evolución clínica, por lo que es importante la comparación de los casos que se presentan en un mismo lugar a través del tiempo, con la finalidad de detectar características específicas que se relacionen con la mortalidad de los pacientes, de ser así el análisis de casos donde se confirma la presencia del virus es una herramienta para el mejor conocimiento de la enfermedad, detección temprana de casos graves y de la variación de la actividad del virus.

2.3 Objetivos

2.3.1 General: Determinar las características de los pacientes confirmados con influenza A H1N1 en los últimos tres periodos invernales y que desarrollaron un cuadro grave en cuanto a características generales, sintomatología, evolución hospitalaria, laboratorio, gabinete e intervenciones terapéuticas que recibieron

2.3.2 Secundarios:

- a. Determinar diferencias entre los sobrevivientes y los no sobrevivientes en cuanto a características generales, sintomatología, evolución clínica, laboratorio y gabinete así como las intervenciones terapéuticas.
- b. Determinar si existe diferencia entre los pacientes que recibieron dosis más altas de oseltamivir en cuanto a mortalidad.
- c. Determinar si existen características que indiquen mal pronóstico al relacionarse con mortalidad.

2.4 Justificación

La infección por influenza A H1N1 que surgió como problema pandémico en 2009, produjo la implementación de esquemas de detección a través de los servicios de epidemiología del país, buscando las características de los pacientes afectados, sin embargo la necesidad de información generada en cada uno de los centros de atención o concentración de casos de influenza es necesaria para optimizar la capacidad de detección y reconocimiento oportuno de casos graves, así como predictores de mala evolución en cada uno de los pacientes, ya que las características de la población juegan un rol trascendental en la evolución de

la infección, por lo que este estudio pretende identificar las características de los pacientes para desarrollar la infección por el virus y el por qué no son capaces de limitarlo mediante la respuesta inmune, así como los factores que propician un desenlace fatal del paciente. Los casos de influenza severos son una constante a la que no enfrentamos durante la residencia medica cada temporada invernal, con el riesgo de caer en el sobretratamiento o en subestimar casos con alto potencial de complicarse, por lo que la realización de trabajos como este se vuelven una necesidad en cada hospital donde se concentren casos de este tipo.

2.5 Diseño experimental y toma de muestra

- a. Descripción del tipo de estudio desarrollado: Retrospectivo, transversal, descriptivo, abierto, censal.
- b. Descripción de la población, tamaño de muestra y periodo de realización del estudio: El grupo de estudio está integrado por los casos que se confirmaron con influenza A H1N1 pandémico en las temporadas invernales de 2011-2012, 2012-2013 y 2013-2014 y que se encuentran clasificados como insuficiencia respiratoria aguda grave de acuerdo al servicio de epidemiología del hospital General del estado de Sonora. El tamaño de la muestra Por la naturaleza de este estudio se considerará como censal, se incluyen todos los casos reportados en el sistema de epidemiología del hospital ya confirmados por estudio de reacción en cadena de la polimerasa en los periodos comprendidos de 2011-2012, 2012-2013 y 2013-2014, se identificaron 54 pacientes que son los que se incluirán.

2.6 Tamaño de la muestra

Por la naturaleza de este estudio se considerará como censal, se incluyen todos los casos reportados en el sistema de epidemiología del hospital ya confirmados por estudio de reacción en cadena de la polimerasa en los periodos comprendidos de 2011-2012, 2012-2013 y 2013-2014. se identificaron 54 pacientes que son los que se incluirán.

2.7 Criterios de inclusión

Expedientes de pacientes confirmados con influenza A H1N1 pandémico y que se clasificaron como insuficiencia respiratoria aguda grave, Información disponible en expediente electrónico y/o físico y Confirmación laboratorial mediante reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa reversa en tiempo real.

2.8 Criterios de exclusión.

Expedientes físico y electrónico no localizable, información ilegible o falta de datos en los expedientes.

2.9 Descripción general del estudio

Se solicitó al departamento de epidemiología del hospital general del estado de Sonora información sobre los pacientes reportados con prueba positiva mediante PCR con transcriptasa inversa en tiempo real para influenza A H1N1 pandémico en periodos invernales de 2011-2012, 2012-2013 y 2013-2014, se realizó una revisión de los expedientes en formato electrónico y físico de todos los que contaran con alguno o ambos, se realizó búsqueda de información en base a

tablas de datos en cada uno de los expedientes sobre características generales, sintomatología, evolución, laboratorio, gabinete e intervenciones terapéuticas posteriormente se compararon estas características de los sobrevivientes con los no sobrevivientes, y de los pacientes que recibieron menores dosis de oseltamivir 75 mg vía oral cada 12 horas con los que recibieron 150 mg vía oral cada 12 hrs. Se analizó la relación de la dosis de antiviral con la mortalidad encontrada. Se pasó la información requerida en el programa Excel para ser procesada estadísticamente y el programa estadístico SPSS. Se revisó y redactó la información en la literatura y se establecerán las comparaciones de los resultados con estudios ya realizados así como con lo ya escrito sobre el tema.

2.10 Análisis de datos

- a. Programa Excel para procesar y ordenar estadísticamente la información.
- b. Programa estadístico adicional SPSS. Se revisó y redactó de manera descriptiva la información de los pacientes basados en medidas de tendencia central y de dispersión. Las variables categóricas y nominales fueron analizadas mediante el cálculo de porcentajes, proporciones y frecuencia.
- c. La relación y dependencia entre las características encontradas y la mortalidad de los pacientes se evaluará mediante una prueba de hipótesis y un estadístico X^2 .

2.11 Recursos Humanos

Personal de informática y estadística, personal del servicio de epidemiología, personal de archivo, asesores médicos y un asesor metodológico.

2.12 Financiamiento:

A cargo del investigador

2.13 Materiales

Equipo de cómputo y oficina.

2.14 Aspectos éticos

Por la naturaleza de este estudio los requerimientos éticos son mínimos, sin embargo se respetará y conservará la identidad de los pacientes referidos en los expedientes y la información que este genere será dada a conocer sólo a las autoridades médicas y administrativas de este hospital.

CAPÍTULO III. RESULTADOS

Se solicitó a epidemiología una lista de pacientes confirmados con influenza A H1N1 de las temporadas invernales: 2011-2012, 2012-2013 y 2013-2014 obteniendo una lista de 64 casos, de los cuales posterior a la revisión del expediente físico y/o electrónico se estableció que 54 pacientes habían sido clasificados como insuficiencia respiratoria aguda asociada a influenza ó habían ameritado internamiento en el Hospital General del Estado de Sonora, éstos 54 casos, son los que se sometieron al análisis (Figura 1).



Figura 1.

3.1 Características de la población.

Se incluyó la revisión de expedientes electrónicos y físicos de cada uno de los pacientes confirmados mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa en tiempo real (rt-PCR), por lo que el 100% de la muestra cuenta con esta prueba confirmatoria, se realizó un análisis de los expedientes y se determinaron las características de la población (cuadro 2).

Cuadro 2 Características generales

Características	Resultados	
Femenino sexo. No. (%)	34	63%
Masculino sex. No. (%)	20	37%
Edad, años, promedio (SD)	44.27	9.19
Confirmación de A H1N1 pandémico	54	100%
Pacientes vacunados	0	0
Número de comorbilidades promedio (SD)	1.88	1.41
Alguna comorbilidad	39	72.22%
Fumadores	19	35.18%
Hipertensión arterial	19	35.18%
Otras	19	35.18%
Diabetes Mellitus	14	25.92%
Obesidad	13	24.07%
Cardiopatía	7	12.96%
EPOC	5	9.25%
Dislipidemia	4	7.40%
Asma	4	7.40%
Enfermedad renal crónica	3	5.55%
Hipotiroidismo	3	5.55%
Inmunosupresión	3	5.55%
Enfermedad gastrointestinal	2	3.70%
Arritmias	2	3.70%
Enfermedad vascular periférica	0	0

Predomina el sexo femenino con un 63 % (cuadro 2), la edad promedio de presentación es de 44 años, se realizó un análisis por grupos de edad (figura 2), donde el principal grupo afectado fue el de menores de 30 años con un 35%, seguido del grupo de 31-49 años con un 26% (figura 2).

La mortalidad más alta se presentó en el grupo de edad de 50 a 60 años con 5 defunciones de un total de 9 pacientes, seguido del grupo de 31 a 49 años con 6 muertes de 14 pacientes y una mortalidad de 42.85% (figura 3). Se observó una menor mortalidad en los mayores de 60 años, ante las diferencias de

mortalidad presentadas entre los grupos, se realizó una prueba de chi cuadrada (X^2) tratando de relacionar los grupos de edad y la mortalidad con un resultado de 2.9545, lo cual no permite relacionar éstas variables.

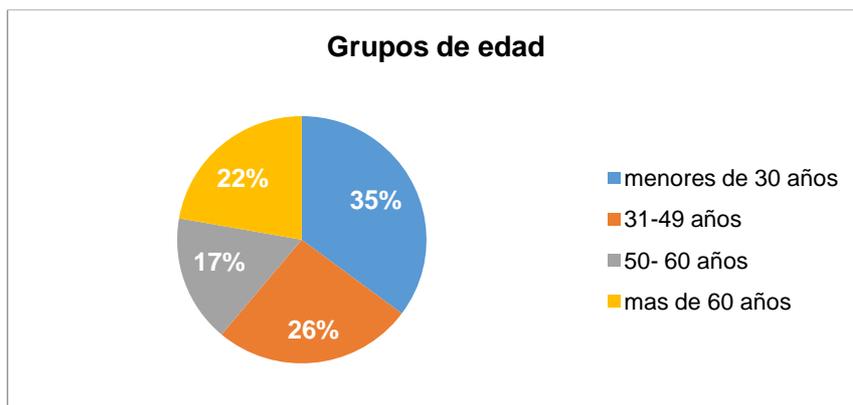


Figura 2.

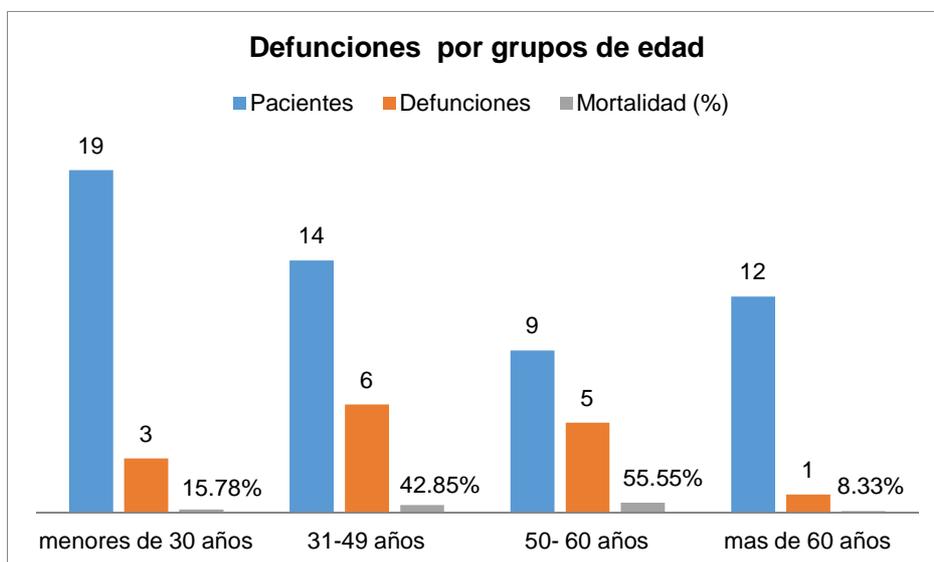


Figura 3.

Se observó que ningún paciente estaba vacunado. El 72.2% de los pacientes padece alguna comorbilidad (figura 4), las que más predominaron fueron hipertensión arterial con 35.18% (figura 5), igualada con la de otras comorbilidades con 35.18% (en la que se incluía anemia, epilepsia, trastornos psiquiátricos o congénitos principalmente), en tercer lugar diabetes mellitus con un 25.92%, y con 24.07% la obesidad (figura 5).

La distribución de las comorbilidades en los pacientes mostró que el 28 % de éstos, no padece ninguna comorbilidad (figura 4), 24 % sólo una y 18 % con más de tres, se aplicó una prueba de chi cuadrada (X^2) para valorar la relación entre el número de comorbilidades y la muerte dando un resultado de 3.0840 sin poder establecer una relación entre ambas.

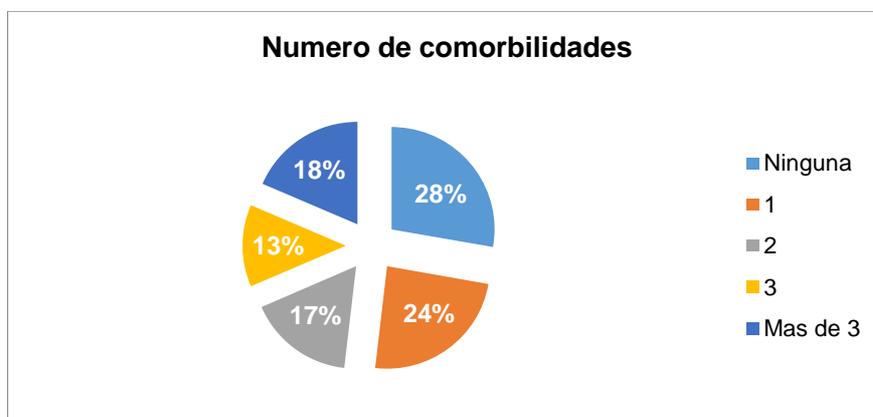


Figura 4.

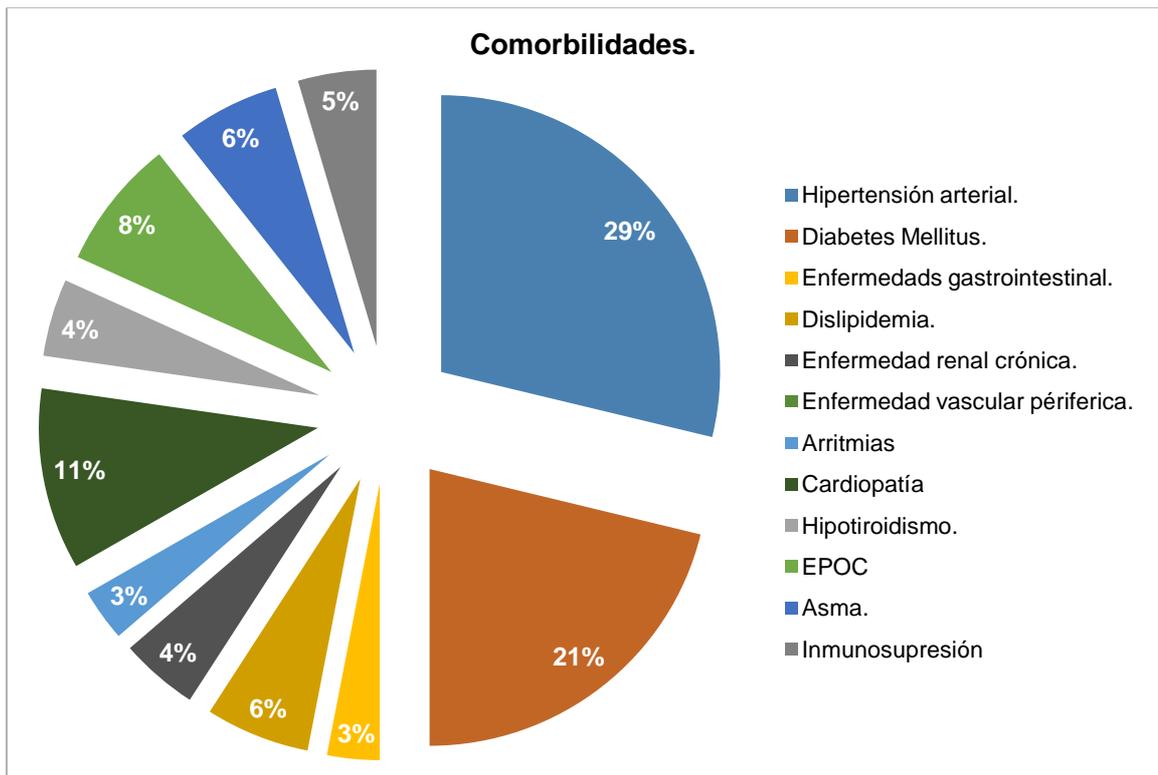


Figura 5.

La obesidad se reportó en 24 % de los pacientes (figura 5), se realizó un análisis obteniendo el índice de masa corporal (IMC) de los pacientes mostrando que el 24 % presenta obesidad, el 13% se encontraba en obesidad grado I y II y un 4% entra en la clasificación de obesidad mórbida (figura 6), 7 % tenía algún grado de desnutrición, el 50 % se encontraba en un Índice de masa corporal considerado como normal (figura 6).

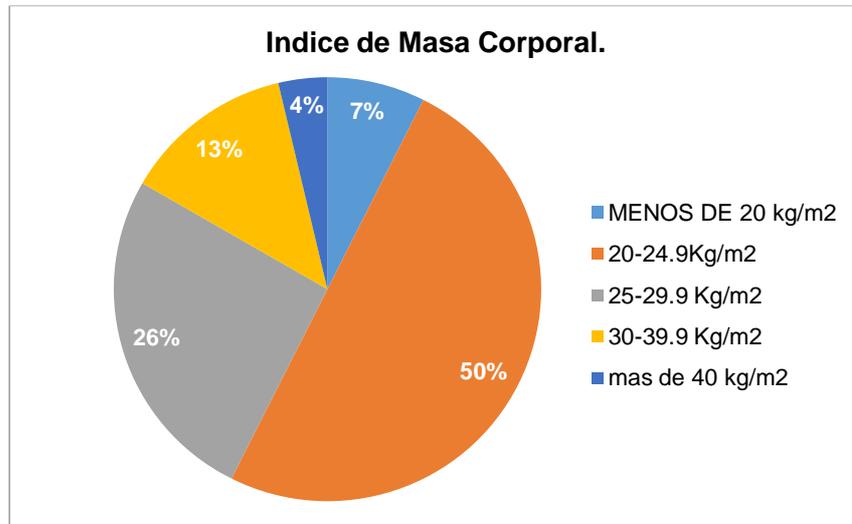


Figura 6.

Las comorbilidades pulmonares en asociación a la infección por influenza AH1N1, se pueden tomar como predictores de un peor desenlace clínico, por tratarse de enfermedades que afectan al pulmón principalmente, por lo que se analizó la presencia de muerte en estos pacientes y en el resto de las comorbilidades (figura 7), encontrando que ninguna de las defunciones contaba con antecedentes de patología pulmonar diagnosticada o bajo tratamiento, los hallazgos más comunes fueron diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad y que fueran fumadores (figura 7).

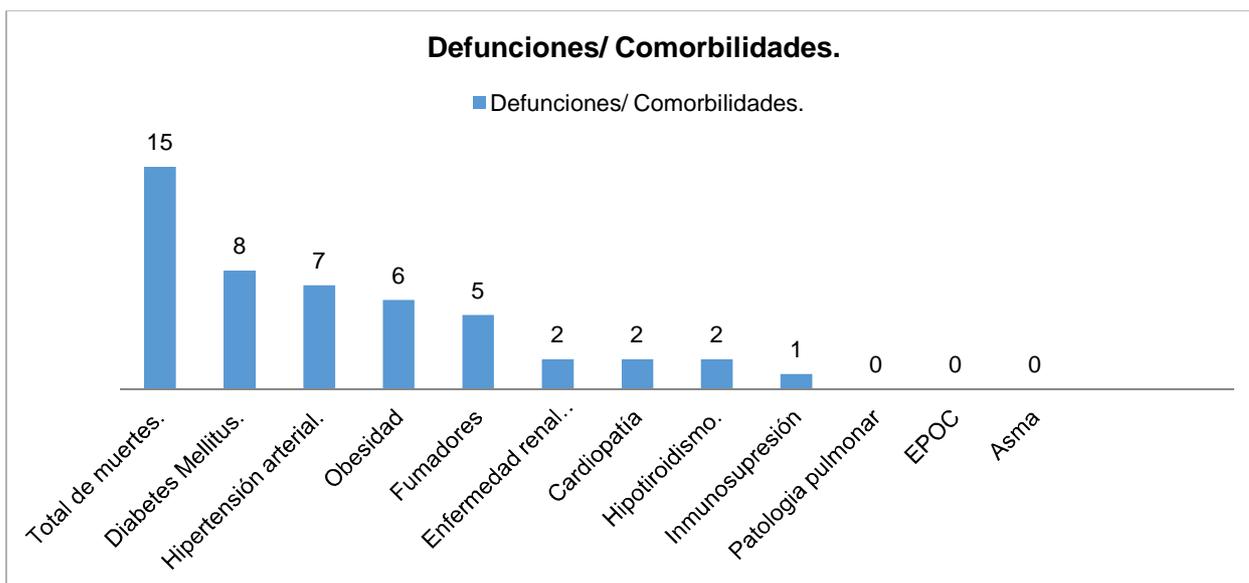


Figura 7.

3.2 Sintomatología.

Se analizó el cuadro clínico de cada uno de los pacientes para determinar la sintomatología referida en los expedientes, encontrando que al tratarse de pacientes que ameritaron hospitalización o que fueron clasificados de acuerdo a la definición de insuficiencia respiratoria aguda asociada a influenza, casi el 100% cuenta con fiebre y disnea (figura 8), del resto de los síntomas el más común fue la tos con 98.15% y de ahí le siguen mialgias y artralgias con un 64.81%, en la literatura se comenta que es posible que los casos por influenza A H1N1 presenten síntomas gastrointestinales como diarrea en comparación con otros virus de influenza, sin embargo después del análisis solo el 1.85% presentó esta característica (figura 8).

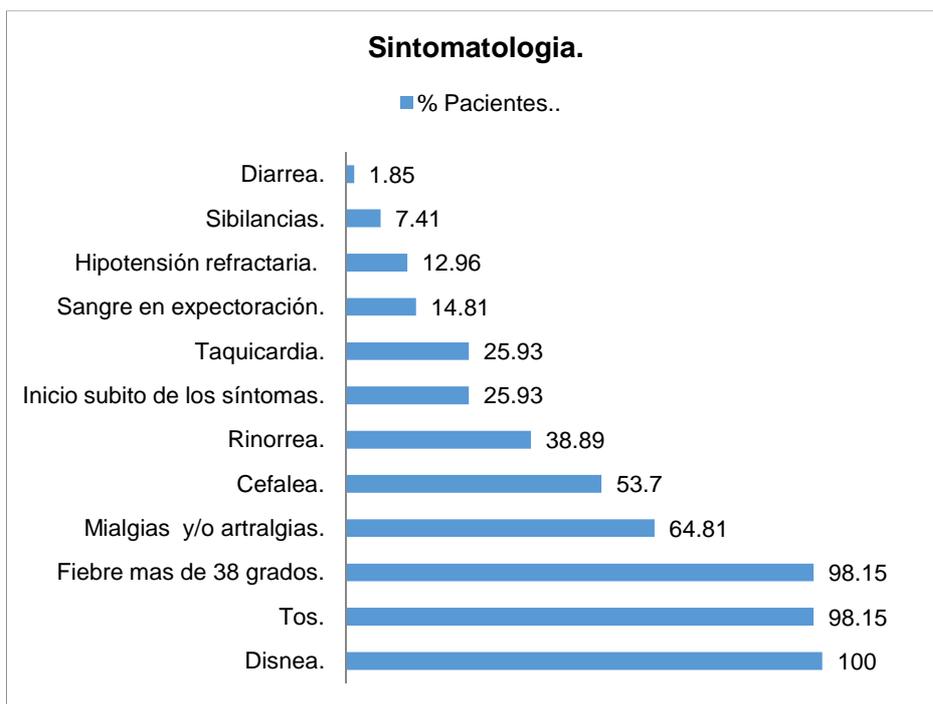


Figura 8.

3.3 Evolución Hospitalaria.

Se analizaron varias características de la evolución de los pacientes, las cuales incluyen tiempos de evolución de los síntomas, días de hospitalización, mortalidad, entre otras (cuadro 3).

Cuadro 3. Evolución Hospitalaria.

Evolución	Resultado	
Mortalidad durante la hospitalización, No.	15	27.78%
Admisión a unidad de cuidados intensivos, No.	15	27.78%
Sobreinfección bacteriana, No.	14	25.93%
Duración de los síntomas hasta la admisión hospitalaria, días (DE).	5.48	8.49
Días de hospitalización para admisión a UCI (DE).	0.59	0
Días para inicio de oseltamivir una vez iniciados los síntomas (DE).	7.22	20.51
Días de hospitalización, promedio (DE).	8.94	2.12
Días de hospitalización hasta la muerte (DE).	3.59	0
Días de síntomas hasta a la muerte, promedio.	4.83	0

Estancia hospitalaria de los sobrevivientes, días. (DE).	5.31	2.12
Estancia hospitalaria de los no sobrevivientes, días. (DE).	3.59	0

Del total de pacientes, el 27.78 % falleció (figura 9), el mismo porcentaje fue admitido a unidad de cuidados intensivos de los cuales 6 sobrevivieron y 5 no (figura 10), la sobreinfección bacteriana se presentó en 14 pacientes (25.93%) de los cuales fallecieron 5. (Figura 10)

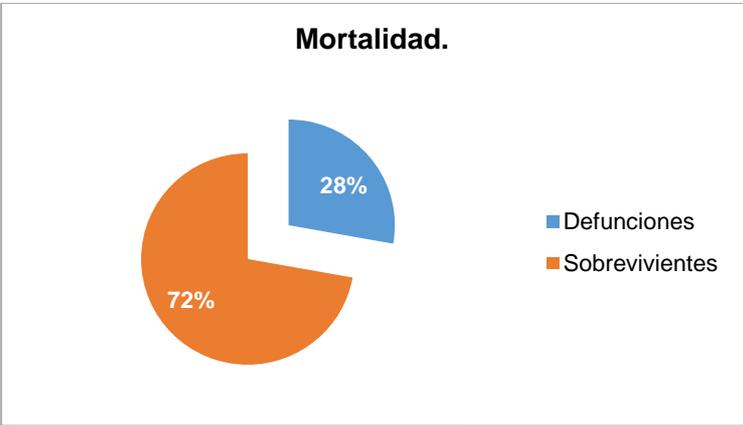


Figura 9.

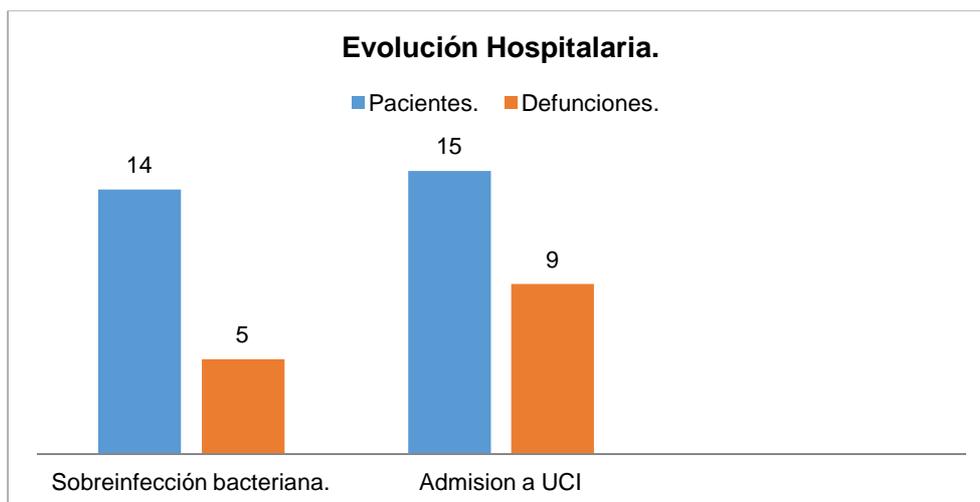


Figura 10.

En promedio los pacientes presentaban tiempos de evolución del cuadro clínico de 5.48 días, con una desviación estándar de 8.5 días (cuadro 3), lo cual pone de manifiesto que la mayoría de pacientes por lo menos tardaron más de 6 días en recibir su primer dosis de antiviral, pero que una vez hospitalizados la recibían en promedio en las primeras 72 hrs de estancia hospitalaria ya que el tiempo de inicio promedio de oseltamivir fue de 7.22 días (cuadro 3).

Los tiempos de hospitalización promedio de todos los pacientes fue de 8.94 días con una desviación estándar de 2.12 días (cuadro 3), al analizar por separado la estancia de los que sobrevivieron y los que no lo hicieron, podemos ver que estos últimos tenían estancias más cortas en promedio 3.59 días contra 5.31 de los sobrevivientes (cuadro 3).

Se analizó la relación del tiempo que tardó en iniciarse la primera dosis de oseltamivir y el número de pacientes que fallecieron (figura 11), se dividió en

periodos de tiempo, y se aplicó una prueba de chi cuadrada (χ^2) para estas variables dividiendo el tiempo de administración en tres periodos, menos de 5 días, 6 a 10 días y 11 días o más, obteniendo un valor de 6.4270 tomando como significativo ya que es mayor de 5.55 para estas tres variables, estableciendo una relación de dependencia entre las mismas.

Se encontró que el periodo en el que se observaron más defunciones fue en los pacientes que iniciaron antiviral entre los días 6 y 10 del cuadro clínico, con 7 defunciones de un total de 14 pacientes lo que representa al 50 % (figura 11). Otro periodo con la misma cantidad de pacientes (14) fue el que recibió tratamiento los primeros 5 días, sin embargo solo se registró una defunción representando el 7.14% (figura 11), un grupo de 13 pacientes que no recibió tratamiento, solo presentó dos defunciones (15.38%), el resto de las defunciones que son 5, ocurrieron después del día 16 de evolución del cuadro donde se encuentran 8 pacientes con 5 defunciones (62.5%) con posible relación a complicaciones de la estancia prolongada .

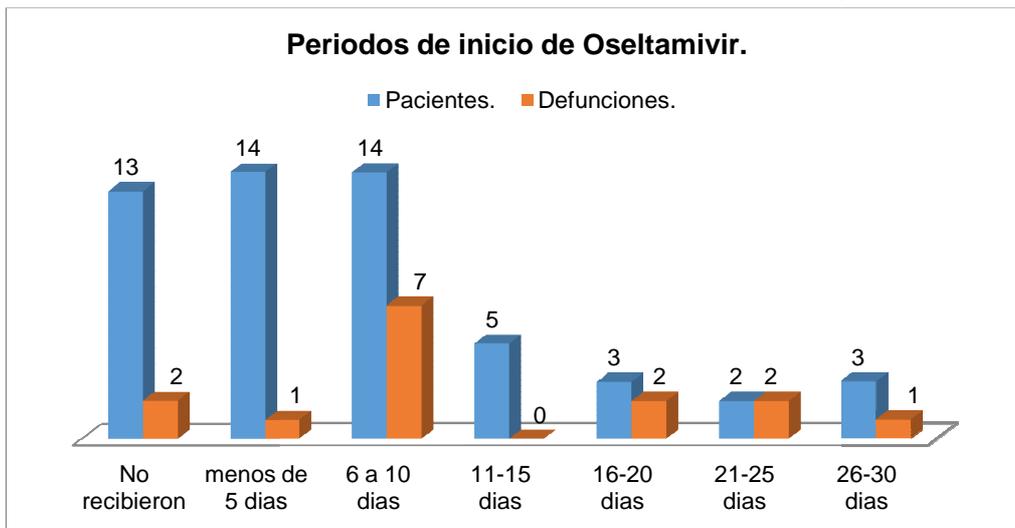


Figura 11.

Los tiempos de estancia hospitalaria se dividieron en periodos para apreciar la variabilidad del tiempo entre los pacientes: siendo la más común la de menos de 3 días con 37% (figura 12), de los cuales 4 fallecieron representando el 20 % (figura 13), la estancia prolongada guarda una relación directamente proporcional con la mortalidad, siendo de un 67% en los pacientes que tienen estadías de más de 30 días (figura 13), sin embargo las defunciones se presentan tanto en estancias cortas como en las prolongadas, se aplicó una prueba de Chi cuadrada (χ^2) para tres variables de estancias hospitalarias y mortalidad con un resultado de 2.2772, siendo significativo a partir de 5.55 por lo que no se logró establecer la relación.

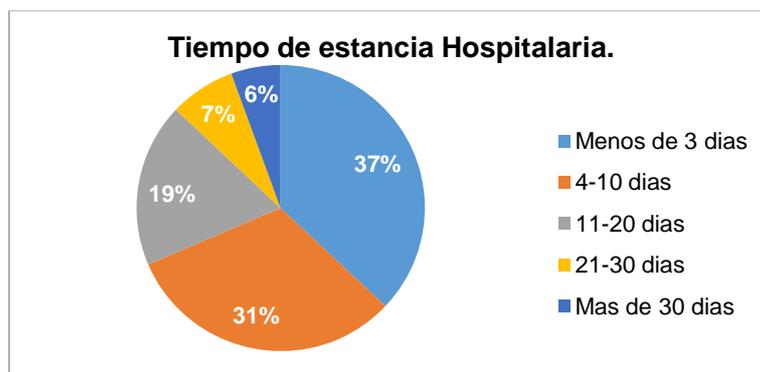


Figura 12.

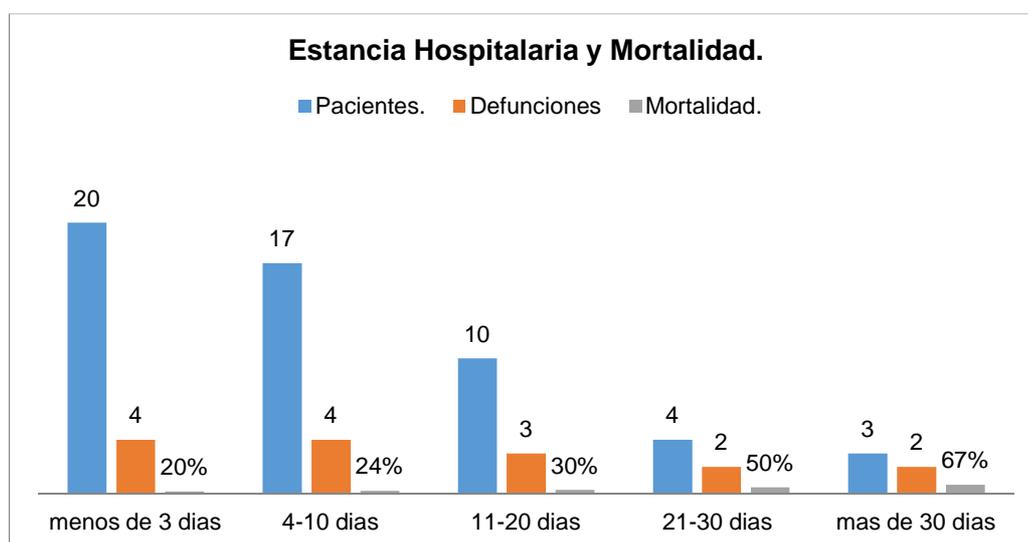


Figura 13.

Se analizó al ingreso de los pacientes, la gravedad del cuadro aplicando puntajes de severidad, tomando en cuenta la puntuación de APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) y SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), a valorar la relación de estos con la mortalidad de los pacientes encontrando que, el 30 % obtuvo puntajes de 5-9, otro 30% de 10 a 14 puntos (figura 14). La mortalidad se incrementa a mayor puntaje en el índice, siendo la más alta de

85% en puntajes mayores de 34 (figura 15), el número de pacientes con puntajes altos fue menor.

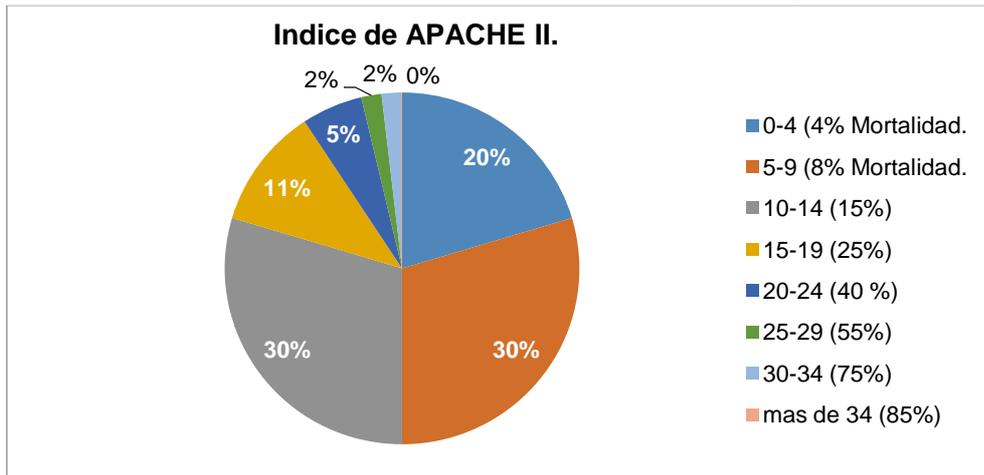


Figura 14.

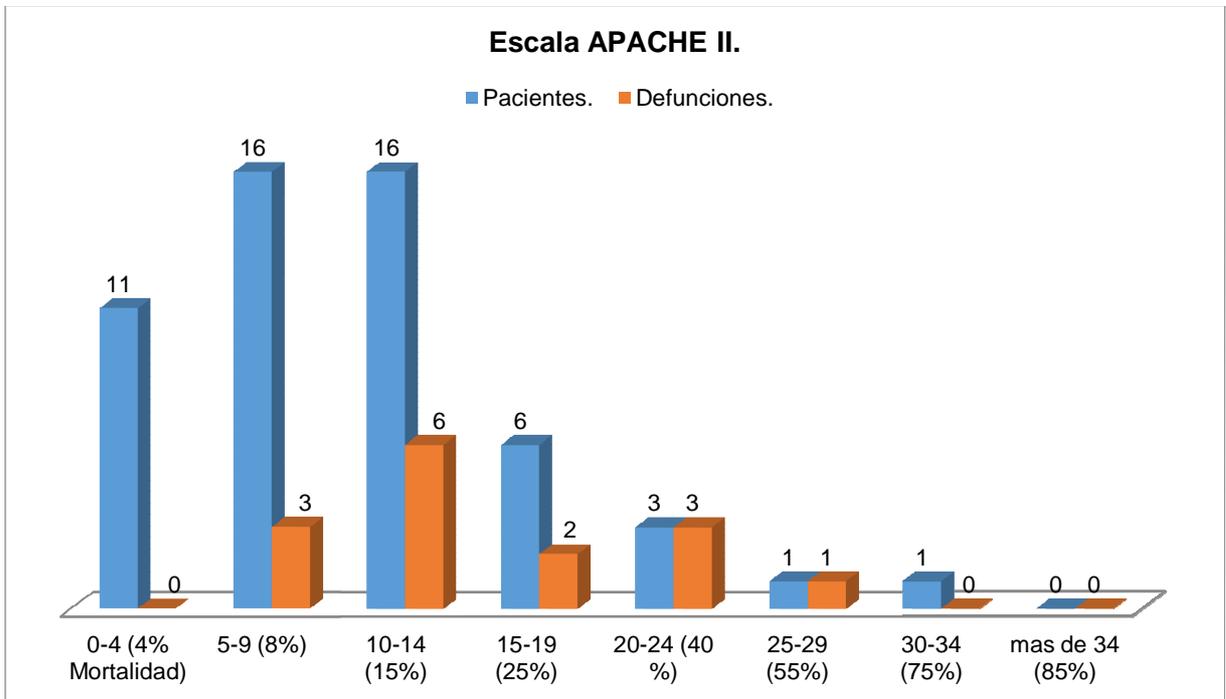


Figura 15.

El mayor número de defunciones se presentó en los puntajes de 10 a 14, donde se presentaron 6 defunciones (figura 15), seguido por 3 en los puntajes de 20 a 24 y se presentó un paciente con puntaje superior a 30, sin embargo no falleció, se aplicó una prueba de chi cuadrada para valorar la relación que existe entre puntajes elevados y mortalidad con una X^2 de 8.4209 estableciendo una relación.

Con el índice de SOFA se encontró que la mayoría de los pacientes estaba situado en puntajes de 5-8 con 23 pacientes y 7 defunciones que representa una mortalidad del 30% (figura 16), en puntajes de 9 a 12 se situaron 13 pacientes de los cuales fallecieron 7 representando una mortalidad del 54 %, y el puntaje más alto fue en el rango de 13 a 16 con solo un paciente el cual falleció por lo que se encontró 100% de mortalidad (figura 16), se aplicó también chi cuadrada para esta escala con un resultado de X^2 de 12.6369 estableciendo una relación entre las dos variables.

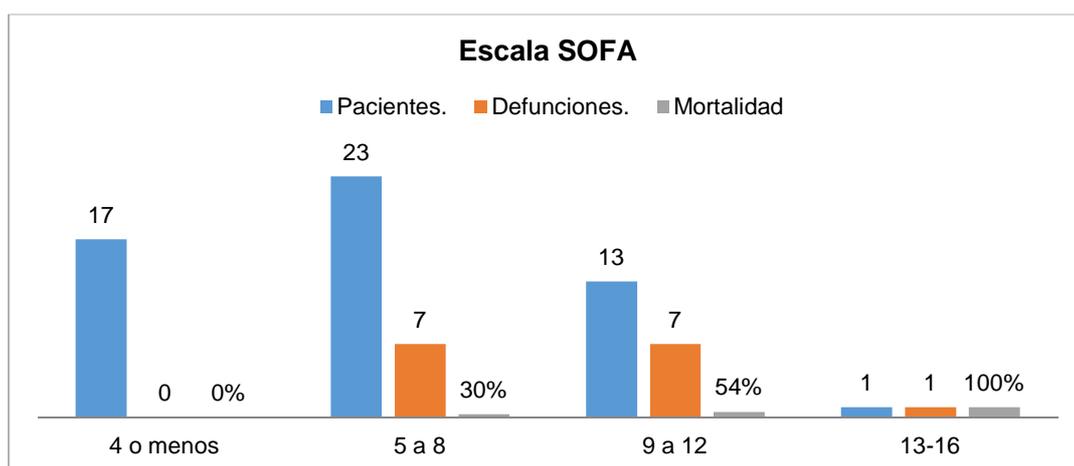


Figura 16.

3.4 Resultados de laboratorio y gabinete.

Se les realizaron una serie de estudios de laboratorio y gabinete como abordaje inicial (cuadro 4).

Cuadro 4 Resultados de laboratorio y gabinete.

Laboratorio y gabinete.	Resultados	
Relación PaO ₂ /FIO ₂ . mmHg (DE).	305.17	139.19
pH (DE).	7.37	0.15
Nivel de creatinina plasmática, mg/dl promedio (DE)	1.33	1.48
Leucocitos, promedio (DE).	9.48	5.37
Linfocitos menos de 1000 /mm ³ (%).	21	37.04%
Niveles plaquetarios, promedio (DE).	209.67	73.29
Bilirrubinas, promedio, mg/dl (DE).	0.83	0.24
TGO, promedio UI/L(DE)	42.22	54.69
Lactato deshidrogenasa UI/L (DE).	315.53	347.66
INR, promedio (DE)	1.07	0.13
Opacidades bilaterales en más de tres cuadrantes (%).	29	37.04%

Los índices ventilatorio de PaO₂/FIO₂ se utilizaron para clasificar a los pacientes en lesión pulmonar aguda (ALI) o SIRA (síndrome de insuficiencia respiratoria aguda) se encontró una mortalidad del 50 % en los pacientes con SIRA al igual que en los de lesión pulmonar (figura 17), la mayoría de los pacientes a su ingreso no se encontraban clasificados en ninguna de estas categorías (51.8 %) con un total de 28 pacientes y con sólo dos defunciones representando una mortalidad del 7.14 % (figura 17), se aplicó una chi cuadrada para establecer una relación entre el índice ventilatorio y la mortalidad obteniendo un valor de X^2 de 12.3428, estableciendo una relación.

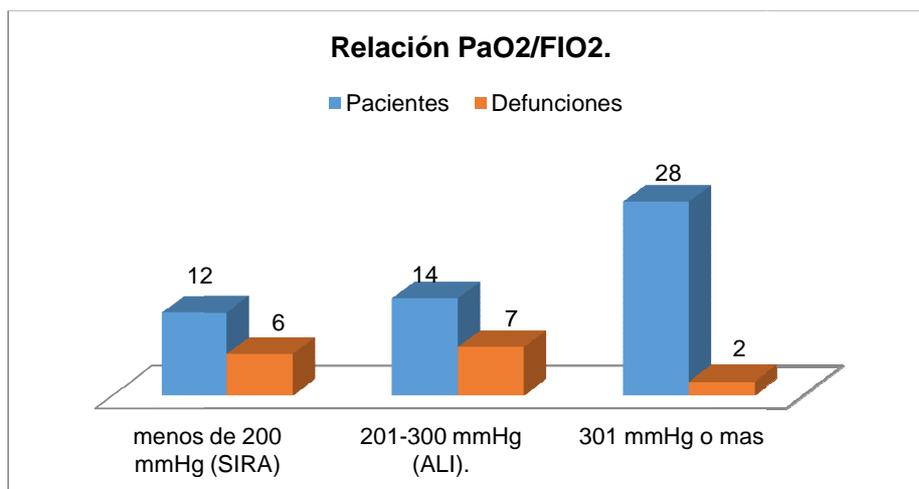


Figura 17.

Otro de los hallazgos laboratoriales fue la presencia de niveles leucocitarios en valores normales o con leucopenia (figura 18), así como la presencia de linfopenia en una cantidad importante de pacientes (figura 20). La cifra máxima de leucocitos fue de 14,000/mm³, 31 pacientes (57.4%) que representa la mayoría se encontraban en cifras normales (menos de 10,000/mm³), entre éstos se presentaron el 73.3% de las defunciones (figura 19), 5 pacientes presentaron leucopenia de los cuales falleció uno (figura 19), el 33.3% presentó cifras superiores a 10,000 /mm³ con la presencia de 20% de las muertes en este rango (figura 18). La presencia de linfopenia fue un hallazgo frecuente en los pacientes con 37.04% (figura 19) la cual no siempre correlacionaba con cifras de leucocitos bajos, se analizó la mortalidad en los pacientes que presentaban esta característica y se aplicó una prueba de chi cuadrada para la relación entre mortalidad y la presencia de linfopenia con una X^2 de 6.7432 siendo significativa a partir de 3.84.

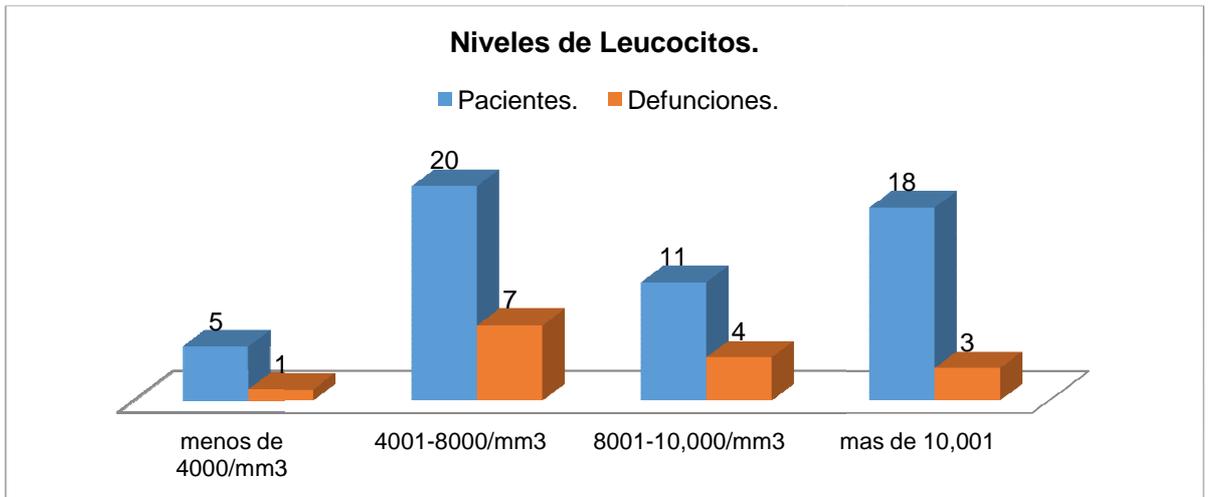


Figura 18.

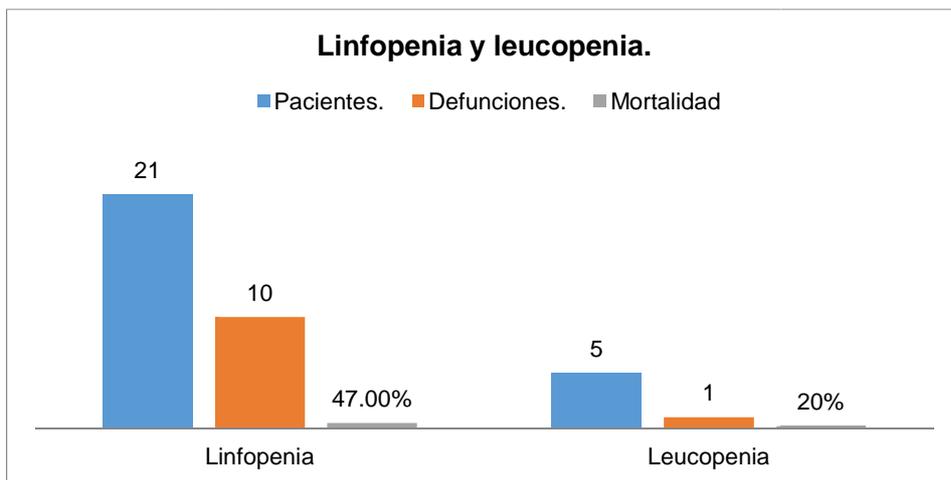


Figura 19.

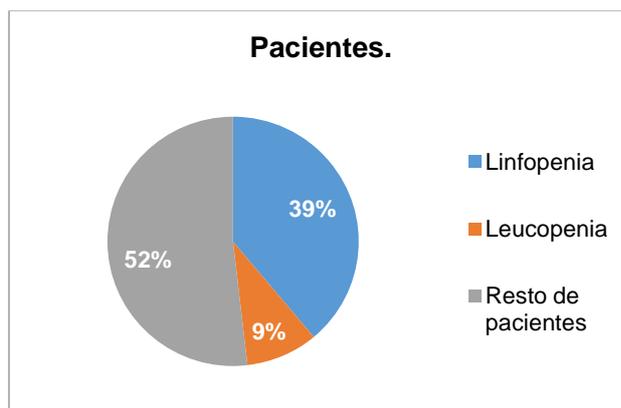


Figura 20.

Otros de los valores de laboratorio que se relacionaba con la mayoría de los pacientes fue la presencia de cifras elevadas de lactato deshidrogenasa, con un valor promedio de 315.53UI/L (cuadro 4), se realizó un análisis de los pacientes con este parámetro alterado y la presencia de defunciones, encontrando que el 63% de los pacientes presentaba niveles de LDH normales (figura 21), los casos con niveles por encima de lo normal, fue donde se presentó el 86.6% de las defunciones siendo la mayoría (figura 22) con una mortalidad variables siendo la más alta de 80% en los que presentaban cifras superiores a los 751 UI/L (figura 22), se realizó una prueba de chi cuadrada con un resultado de X^2 de 22.6018 siendo significativo a partir de 5.5.

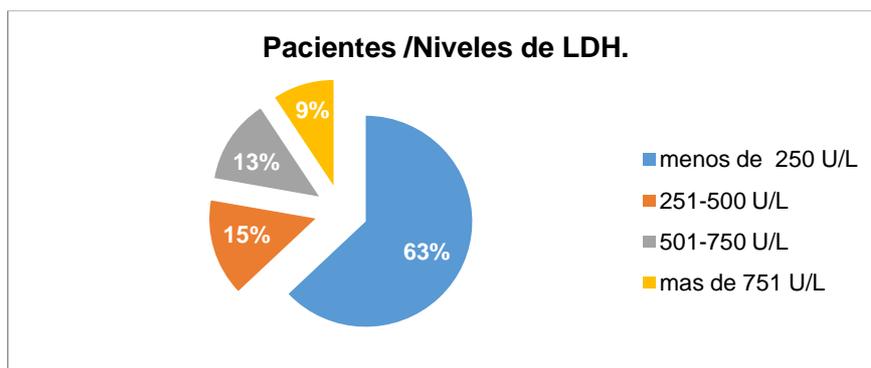


Figura 21.

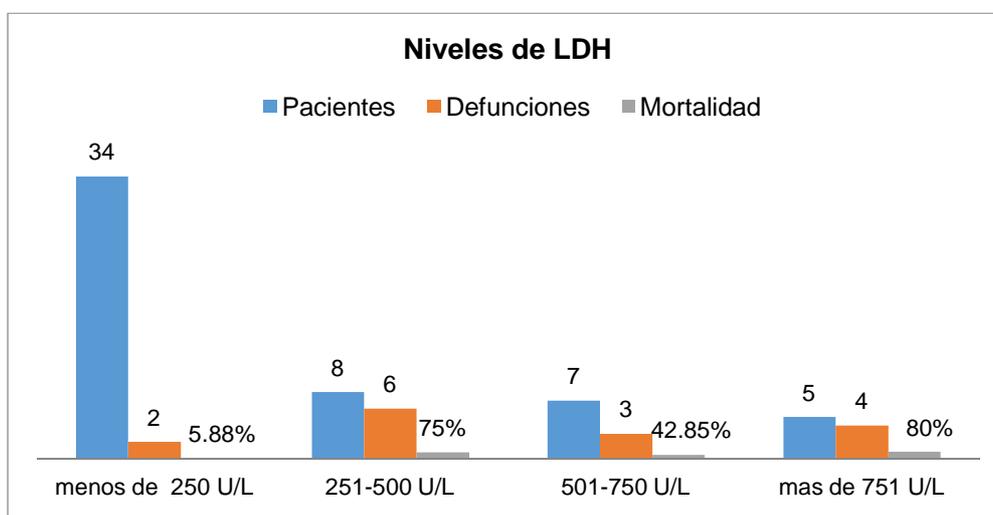


Figura 22.

Los niveles de creatinina se encontraron normales en la mayoría de los pacientes a su ingreso hospitalario (81%) (figura 23), sin embargo los pacientes con alteración de la función renal a su ingreso presentaron mayor número de defunciones, de 10 pacientes fallecieron 9 con un 90% de mortalidad (figura 24), siendo una característica presente en el 60% de las defunciones, se aplicó una prueba de chi cuadrada para establecer una relación con un resultado de X^2 de 23.6844 siendo significativo a partir de 3.84.

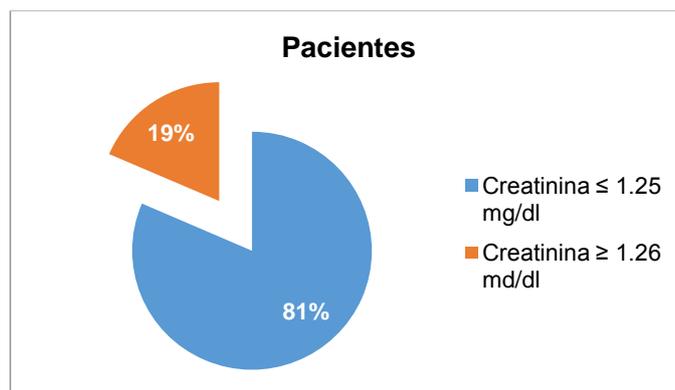


Figura 23.

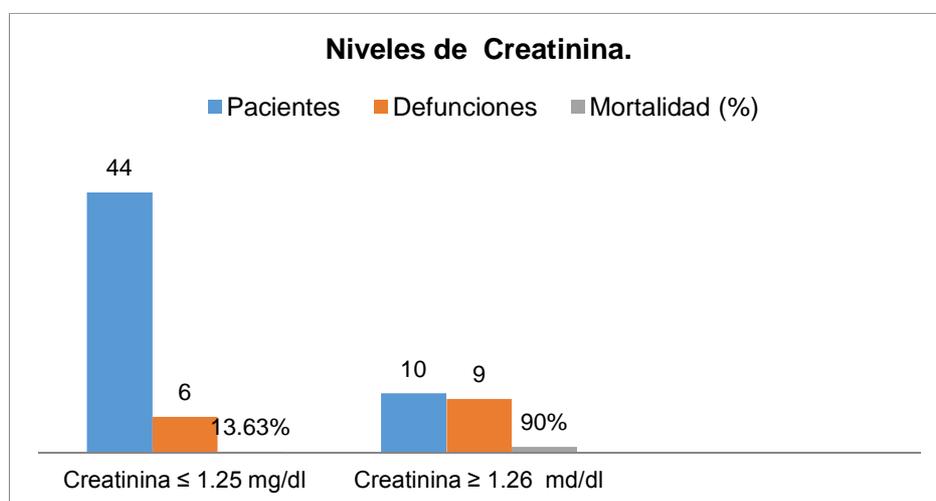


Figura 24.

Los estudios de gabinete, como parte de la evaluación inicial contaban con la descripción de una radiografía en las notas de ingreso al servicio de urgencias, donde se encontró que 29 (37.04%) presentaban radiopacidades bilaterales (figura 25) en su primer radiografía de éstos fallecieron 13 (44.82%) con una X^2 de 9.0765, mostrando relación entre ambas.

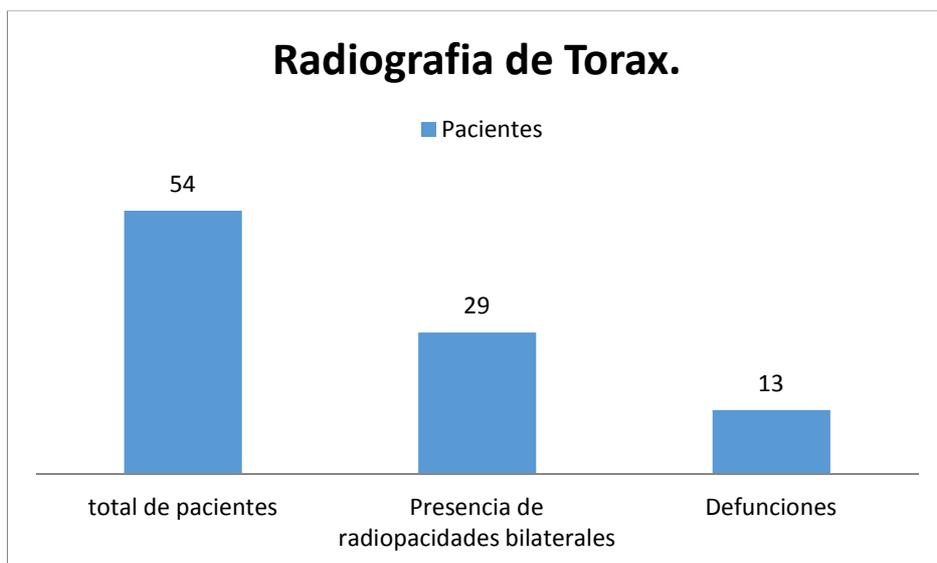


Figura 25.

3.5 Intervenciones Terapéuticas.

Con la revisión de los expediente se identificaron las intervenciones terapéuticas (cuadro 5) que recibieron los paciente durante el tiempo que presentaron el cuadro infeccioso, ya sea hasta su muerte o alta hospitalaria.

Cuadro 5 Intervenciones Terapéuticas.

Intervención Terapéutica	Pacientes	
Antibióticos durante la hospitalización.	46	85.19%
Antibióticos antes de la admisión.	28	51.85%
Necesidad de vasopresores durante su estancia.	22	40.74%
Alimentación por tubo nasogástrico no %.	20	37.04%
Ventilación mecánica invasiva.	20	37.04%
Intubación en las primeras 24 hrs.	14	25.93%
Uso de corticoesteroides antes de la admisión	8	14.81%
Oseltamivir 75 mg vía oral cada 12hrs	33	61.11%

Oseltamivir 150 mg vía oral cada 12hrs	8	14.81%
No recibieron Oseltamivir.	13	24.07%

La intervención más frecuente fue la administración de antibióticos durante la estancia hospitalaria, 46 pacientes recibieron antibiótico (85.19%) (Cuadro 5), de manera prehospitalaria lo recibieron 28 (51.85%) (figura 26), sólo 7 pacientes (12.96%) no recibieron manejo antibiótico durante el cuadro clínico y de estos pacientes ninguno falleció, se analizó de los pacientes que fallecieron la manera en que habían recibido antibiótico, para establecer una relación de mortalidad y la administración antibiótica de manera prehospitalaria se obtuvo una X^2 de 14.3114 estableciendo una relación entre uso de antibiótico y mortalidad..

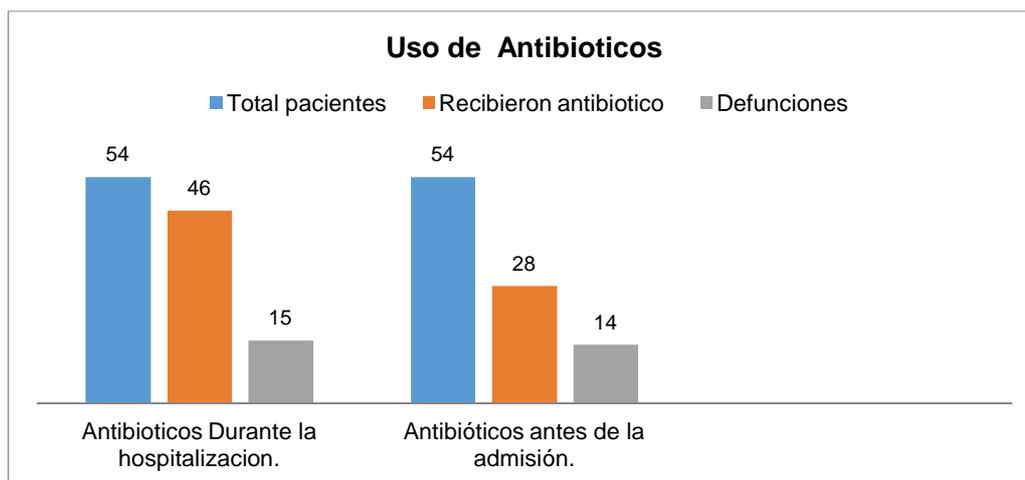


Figura 26.

La siguiente intervención en frecuencia es la administración de antiviral, la cual la recibieron 41 pacientes (75.92%) (cuadro 5), se encontró a 13 (24.07%) que no recibieron tratamiento (figura 27), se analizó el número de defunciones por grupos de dosis obteniendo como resultado que el mayor número de defunciones

se presentó en los pacientes que recibieron mayor dosis de oseltamivir con 7 defunciones de 8 pacientes, con una mortalidad de 87.5% (figura 27), en posible relación a que se trataba de pacientes más graves, por lo que se analizaron los puntajes de las escalas de severidad de esos pacientes (figura 28). Se encontró que los pacientes cuentan con puntajes altos en ambas escalas, sobre todo en la escala de SOFA (mayores de 8) lo cual puede explicar la mortalidad elevada en este grupo de tratamiento. Por lo que se realizó una chi cuadrada para establecer una relación entre la dosis de oseltamivir y la mortalidad obteniendo un valor X^2 de 16.7330.

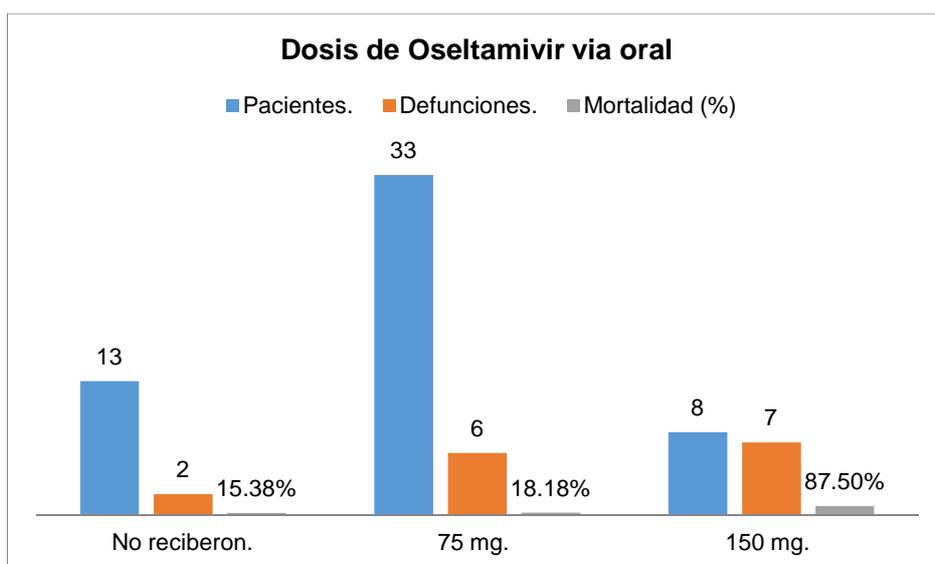


Figura 27.

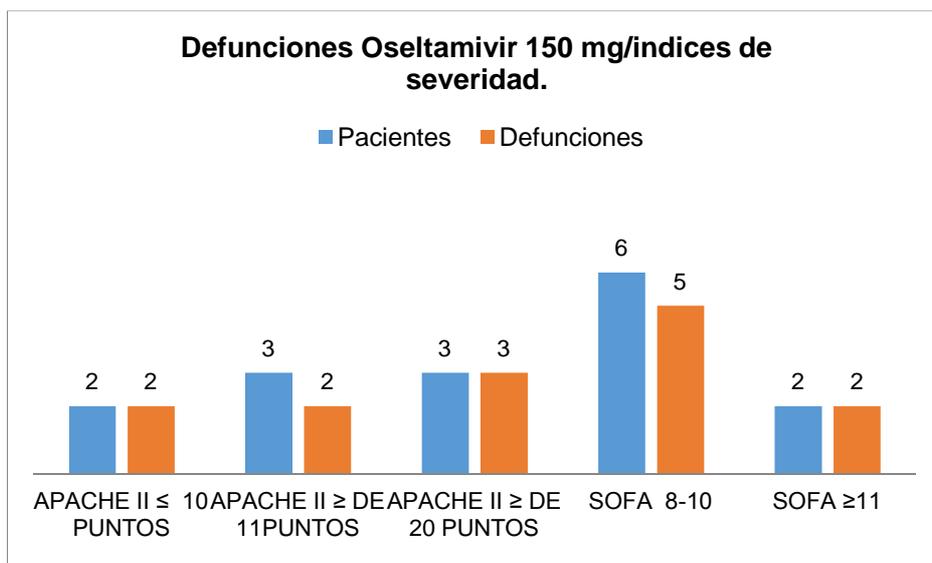


Figura 28.

Se realizaron otra serie de intervenciones (figura 29) como la administración de vasopresores ventilación mecánica, alimentación por sonda nasogástrica, y administración de corticoesteroides (figura 29). Se analizó la presencia de estas intervenciones en las defunciones con la finalidad de obtener el número de pacientes que las requirieron y fallecieron. La necesidad de vasopresores se presentó en 15 defunciones (100%) (Figura 30), ventilación mecánica invasiva en 14 (93.3%), lo que traduce la gravedad de estos pacientes. De 22 pacientes que requirieron apoyo con vasopresores se encontró que 15(68.8%) fallecieron y de 20 con ventilación mecánica, 14 (70%) fallecieron, la intubación en las primeras 24 hrs se realizó en 14 pacientes de los cuales 10 (71.42%) fallecieron (figura 30).

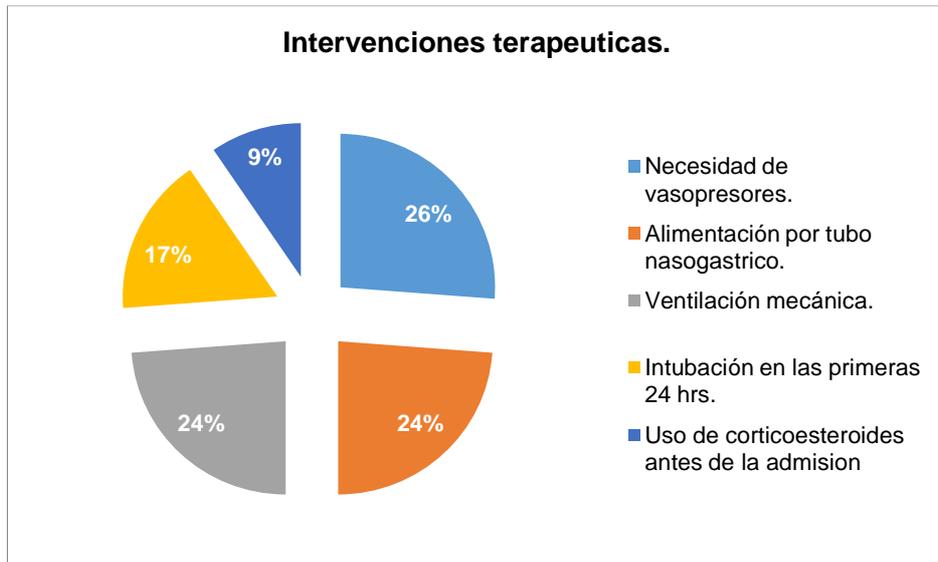


Figura 29.

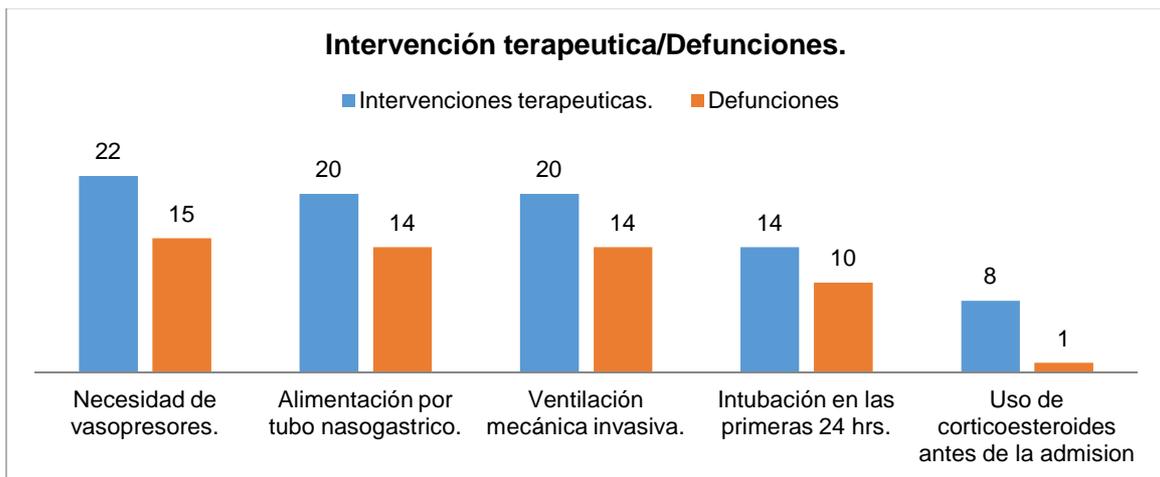


Figura 30.

Cuadro 6 Valores de X².

Mortalidad	X ² (signicativo 3.84)	Mortalidad	X ² (signicativo 5.55)
Creatinina	23.6844	Niveles de LDH	22.6018
Antibiótico prehospitalario	14.3147	Dosis de Osetamivir	16.7330
Radiopacidades bilaterales	9.0765	Escala SOFA	12.6369
Linfopenia	6.7432	Relación PaO ₂ /FIO ₂	12.3428
		Escala APACHE II	8.4209
		Tiempo de Inicio del antiviral	6.4270
		Número de comorbilidades	3.0840
		Grupos de Edad.	2.9545
		Estancia hospitalaria	2.2772

CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

4.1 Discusión.

Se observó una disminución del número de casos en la temporada invernal 2012-2013 con solo 8 pacientes, comparado con 22 de la temporada 2013-2014, lo que muestra cómo la actividad del virus cambia de una temporada a otra, pero se mantiene presente desde la pandemia de 2009 y en 2010-2011 donde se presentaron un gran número de casos. La revisión de las características de la población mostró una mayor afección al sexo femenino, con edades promedio de 44.47 años y con principal afección en pacientes jóvenes o en edad productiva, entre los 30 y los 50 años, se presentó un repunte de casos después de los 60 años, con estos datos se observa una tendencia a distribuirse en los extremos de la edad adulta, como se refiere en la literatura (Belongia,2010). El mayor número de muertes ocurrieron en pacientes de entre 31 y 49 años de edad, se realizó una χ^2 a la relación de los grupos de edad y la mortalidad con lo que no se pudo demostrar una relación de estas dos variables, a diferencia de lo encontrado en la literatura, (Belongia, 2010). El número de casos en población joven sugiere la existencia de comorbilidades que propician la complicación de un cuadro respiratorio, el análisis demostró que por lo menos el 72.2% padece una comorbilidad, al existir esta característica es de suponer que entre mayor es el número de comorbilidades la mortalidad es mayor y con una peor evolución. Las comorbilidades más comunes fueron la hipertensión arterial, diabetes mellitus y la obesidad, la mayoría de los pacientes no se

conocían con ninguna comorbilidad siendo el 28% aparentemente sanos, sin embargo estos pacientes también presentaron cuadros complicados y muerte, por lo que se realizó una prueba de X^2 al número de comorbilidades y muerte, la cual resultó no significativa a diferencia de lo encontrado en la literatura (Martin-Loeches, 2011). Esto se puede explicar ya que algunos de los pacientes sanos llegaron a fallecer. La mayoría de los pacientes que fallecieron padecían diabetes mellitus. Llama la atención que de los pacientes que tenían una enfermedad pulmonar de fondo como EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o asma ninguna falleció, distinto a lo referido por Díaz (2011), lo cual pone de manifiesto lo poco predecible que es esta infección.

La sintomatología se mantuvo muy similar en todos los casos, con predominio de la tos, fiebre y disnea, a diferencia de lo reportado en la literatura por Dawood (2009), donde los síntomas gastrointestinales eran más comunes en los casos de tipo influenza A H1N1, solo el 1.85% reportó la presencia de diarrea.

La evolución hospitalaria de los 54 pacientes mostró una mortalidad del 27.78%, con 15 defunciones. 27.78% requirió admisión y manejo en unidad de cuidados intensivos. La sobreinfección bacteriana se presentó en 25.93% de los pacientes de los cuales fallecieron el 35%, no se logró establecer una relación entre la mortalidad y la presencia de sobreinfección bacteriana a diferencia de lo reportado por Martin-Loeches (2011). El tiempo de evolución de los cuadros clínicos es de 5.48 días para acudir en busca de atención médica, lo cual retrasa el inicio del antiviral, una vez hospitalizados ante la sospecha de influenza se

administra oseltamivir en las primeras 72 horas en promedio en todos los casos, lo que da un retraso acumulado de siete días para recibir la primer dosis de antiviral, se observó que los pacientes que recibían de manera más tardía sobre todo entre los días 6 al 10, era donde se encontraban la mayoría de las defunciones, concordando con lo reportado por Aoki (2013), se aplicó una X^2 a la relación de las muertes y el retraso en el inicio de oseltamivir obteniendo un valor de 6.4270 que apoya la dependencia de estas dos variables, el tratamiento oportuno en menos de 5 días en 14 pacientes donde solo se presentó una defunción, y el resto de las defunciones posteriores a los 16 días indica que los pacientes que fallecen después de este tiempo, puede estar relacionado a complicaciones que van de la mano con estancias prolongadas, como sobreinfecciones o complicaciones de la postración y los que fallecen entre los días 6 al 10 al retraso en el inicio del antiviral. La estancia hospitalaria es en promedio menor a 10 días en la mayoría de los paciente se realizó un análisis X^2 con un valor de 2.2772 con lo que no se logró establecer una relación entre la estancia prolongada y la muerte, ya que varias de las defunciones ocurrieron en los primeros días de hospitalización.

Se aplicó a las características de ingreso de los pacientes dos escalas de evaluación del estado de gravedad; el índice de APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) y SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), se dividió a los pacientes en los distintos rangos de puntaje y se aplicó una X^2 a cada una de las escalas para valorar su relación con la mortalidad, mostrando que las dos guardan una relación, con una X^2 de 8.4209

para APACHE II y de 12.6369 para la escala de SOFA, lo cual pone de manifiesto la utilidad de las dos escalas, sobre todo para la escala SOFA con X^2 más elevada, no hay alguna revisión en la literatura al respecto lo que me permite sugerir la utilización de ambas escalas para la evaluación de la gravedad de los pacientes con cuadros de influenza. En los estudios de laboratorio y gabinete se logró establecer una relación entre algunos parámetros de manera significativa con la mortalidad, el índice de PaO_2/FIO_2 con una X^2 de 12.3428 muestra que los pacientes que a su ingreso presentan lesión pulmonar aguda o síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, presentan una mayor mortalidad.

Los niveles leucocitarios fue otro hallazgo importante, ya que pocos paciente desarrollan una respuesta inflamatoria que curse con leucocitosis, la mayoría presenta cifras normales o con tendencia a la baja, en general leucocitos normales o bajos es un hallazgo común en todos los casos confirmados como se refiere por parte de la CDC (2009) en sus reportes de actualización sobre la enfermedad. De los pacientes que presentaron leucopenia, solo uno falleció, por lo que no se establece una relación probable con la mortalidad, sin embargo la presencia de linfopenia se correlaciono con una X^2 de 6.7432 estableciendo una relación entre esta y la mortalidad, se observa que el 39% de los pacientes presenta linfopenia, siendo una característica común al ingreso de los pacientes que fallecieron, asociada a cifras normales de leucocitos lo cual llama la atención.

Niveles elevados de lactato deshidrogenasa correlaciono con la mortalidad con una X^2 de 22.6018 concordando con lo reportado por la CDC (2009), los niveles elevados de LDH se encontraron en 13 de las 15 defunciones, de igual manera se relaciona fuertemente la presencia de alteración de la creatinina al momento del ingreso con una X^2 de 23.6844, estando presente en 9 de las 15 defunciones. El estudio de gabinete de abordaje inicial fue la radiografía de tórax, donde la presencia de infiltrados bilaterales se correlaciono con la mortalidad con una X^2 de 9.0765 concordando con lo encontrado por Agarwal (2009), presentándose en 13 de las 15 defunciones.

Se analizaron las intervenciones terapéuticas que recibieron los pacientes durante la evolución de su cuadro clínico, siendo de las más comunes la administración de un antiviral, se analizaron las distintas dosis de antiviral que recibieron los pacientes y la relación con la mortalidad, se aplicó una X^2 que resulto en 16.7330 estableciendo una relación entre la dosis y la mortalidad, se observó que el grupo que recibió dosis de 150 mg presentaba mayor número de defunciones con 7 de 8 pacientes, sin embargo se realizó una correlación de la gravedad de estos pacientes, analizando los puntajes que presentaban en las escalas de APACHE II y de SOFA, observando que presentaban puntajes altos en ambas, lo cual con lo anteriormente descrito puede explicar la mayor mortalidad en este grupo por la gravedad del cuadro y no por la dosis administrada, el rol del antiviral no depende de la dosis si no del tiempo de administración, características clínicas y de la evolución del paciente como reporta Ariano (2010), se presentaron 13 pacientes con cuadros graves

que no recibieron antiviral durante su evolución y solo dos fallecieron, por lo que el rol del de este medicamento podría tener un peso sobreestimado en los pacientes.

Otra intervención terapéutica frecuente es la administración de antibiótico en el 85.19% de los pacientes una vez hospitalizados, sin embargo la administración de manera rutinaria no asegura una mejor evolución, ya que 7 pacientes no recibieron antibiótico durante su estancia hospitalaria y ninguno falleció, la administración prehospitalaria de antibióticos se relaciona con la mortalidad con una X^2 de 14.3114, en posible relación a mayor retraso en el manejo adecuado, la mayoría de estos antibióticos eran indicados por médicos externos al hospital. El resto de intervenciones terapéutica fueron comunes en todos los pacientes, siendo que los cuadros graves requerían mayor número de intervenciones terapéuticas, el 100 % de las defunciones ameritó manejo con vasopresores. La ventilación mecánica invasiva se presentó en un 37.04% de todos los pacientes, 14 la requirieron en las primeras 24 horas, lo cual correlaciona con la gravedad de los pacientes, sin embargo de estos 14 casos 4 sobrevivieron siendo la ventilación mecánica temprana una intervención que pudo favorecer a algunos pacientes.

4.2 Conclusiones.

Posterior a la realización del estudio y de los resultados obtenidos, tenemos conclusiones respecto a las características generales, sintomatología, evolución hospitalaria, resultados de laboratorio , gabinete y sobre las

intervenciones terapéuticas en los pacientes con influenza A H1N1 pandémico con cuadro de insuficiencia respiratoria aguda y que ameritaron hospitalización en el Hospital General del Estado de Sonora.

Las características generales de los pacientes se definieron, no se logró establecer una relación entre los grupos de edad con la mortalidad ya que las defunciones se presentan en todos los grupos de edad sin una relación demostrable, de igual manera no se logró establecer una relación entre el número de comorbilidades y mortalidad, ya que un gran porcentaje de los pacientes que fallecieron no presentaban ninguna, por lo que el número de éstas de acuerdo a los resultados no tiene una relación con las muertes.

En la evolución hospitalaria, el tiempo de estancia; en cuanto sí era prolongado o corto, no se logró relacionar con la mortalidad por la presencia de defunciones en estancias cortas menores de 3 días y largas.

Se analizaron dos escalas de severidad para evaluación inicial de los pacientes, estableciendo una relación significativa de ambas con la mortalidad de los pacientes sobre todo de la escala SOFA.

En los estudios de laboratorio y gabinete, se logró establecer una relación con la mortalidad de la linfopenia, niveles de creatinina alterados, LDH elevada y valor de la relación PaO_2/FIO_2 , así como la presencia de radiopacidades bilaterales, demostrándolos como predictores de la evolución de los paciente.

En las intervenciones terapéuticas, se observó que el retraso en el inicio de oseltamivir, la administración de antibiótico previo a la hospitalización y la dosis de oseltamivir recibida se relacionaron con la mortalidad.

Es posible establecer una relación con la mortalidad de las siguientes características: linfopenia, alteración de la creatinina al ingreso, elevación de LDH, relación $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$, puntuación en la escala de APACHE II y SOFA, tiempo de inicio de oseltamivir, administración de antibiótico antes de la hospitalización, dosis de oseltamivir recibida, por lo que son características cuya determinación en cada caso de paciente sospechoso o confirmado de influenza A H1N1 serán de utilidad. Las características encontradas sirven de fundamento para estudios posteriores que establezcan bien el papel de cada una en base a la relación ya establecida por mi estudio.

4.3 Recomendaciones.

La influenza A H1N1 es una enfermedad común, que a partir del 2009 con la presentación pandémica, requirió una mayor vigilancia por parte de todos los servicios de salud en el mundo, la determinación de las características de los pacientes en cada hospital donde se concentren o manejen casos sospechosos o confirmados de influenza, permitirá un mejor manejo de los pacientes y detección de casos con posibles complicaciones, por lo que las características relacionadas con la mortalidad como lo son: linfopenia, alteración de la creatinina al ingreso, elevación de LDH, relación $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$, puntuación en la escala de APACHE II y SOFA, tiempo de inicio de oseltamivir, administración de antibiótico antes de la hospitalización, dosis de oseltamivir recibida, deben quedar bien establecidas en cada uno de los pacientes que se evalúen en el hospital general del estado de sonora, de tal manera que permitirá la realización de

estudios posteriores donde se determine el peso exacto de cada una de estas características para realizar intervenciones terapéuticas específicas.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Agarwal, PP; Cinti S; y EA. Kazerooni. 2009. Chest radiographic and CT findings in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus (S-OIV) infection. *American Journal of Roentgenology* 2009; 193:1488.
2. Aoki, FY, y FG. Hayden.2013. The beneficial effects of neuraminidase inhibitor drug therapy on severe patient outcomes during the 2009-2010 influenza A virus subtype H1N1 pandemic. *The Journal of Infectious Diseases* 2013; 207:547.
3. Ariano, R. E; Sitar D, S; y Zelenitsky S. 2010. Enteric absorption and pharmacokinetics of oseltamivir in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. *Canadian Medical Association Journal*. 2010; 182(4): 357–363.
4. Barker, CI; y MD. Snape.2014. Pandemic influenza A H1N1 vaccines and narcolepsy: vaccine safety surveillance in action. *The Lancet Infectious Diseases* 2014; 14:227.
5. Baz, M; Abed Y; y J. Papenburg.2009. Emergence of oseltamivir-resistant pandemic H1N1 virus during prophylaxis. *The New England Journal of Medicine* 2009; 361:2296.
6. Belongia, E. A; Irving S. A; y S. C. Waring. 2010. Clinical characteristics and 30-day outcomes for influenza A 2009 (H1N1), 2008-2009 (H1N1), and 2007-2008 (H3N2) infections. *Journal of the American Medical Association* 2010; 304:1091.

7. Borse, RH; Shrestha SS; y AE. Fiore. 2013. Effects of vaccine program against pandemic influenza A(H1N1) virus, United States, 2009-2010. *Emerging Infectious Disease journal* 2013; 19:439.
8. Cao, B. y X.W. Li Mao. 2009. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *The New England Journal of Medicine* 2009; 361:2507.
9. Cauchemez, S; Donnelly, C. y C. A. Reed. 2009. Household transmission of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in the United States. *The New England Journal of Medicine* 2009; 361:2619.
10. United States Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance on case definitions to be used for investigations of novel influenza A (H1N1) cases <http://www.cdc.gov/h1n1flu/casedef.htm> (consultado abril 10, 2014).
11. United States Centers for Disease Control and Prevention. Interim Recommendations for Clinical Use of Influenza Diagnostic Tests During the 2009-10 Influenza Season http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/diagnostic_tests.htm (consultado abril 18, 2014)
12. United States Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance on infection control measures for 2009 h1n1 influenza in healthcare settings, including protection of healthcare personnel

http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines_infection_control.htm (consultado en abril 14, 2014).

13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Preliminary results: surveillance for Guillain-Barré syndrome after receipt of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine - United States, 2009-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59:657.

14. United States Centers for Disease Control and Prevention. Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm> (consultado 12 abri, 2014).

15. Chao, D.L; Halloran, M.E. y I.M. Longini. 2010. Jr. School opening dates predict pandemic influenza A(H1N1) outbreaks in the United States. *The Journal of Infectious Diseases* 2010; 202:877.

16. Lineamientos para la Vigilancia Epidemiológica de Influenza, Grupo Técnico Interinstitucional del Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica (CONAVE), enero 2012. <http://www.ssm.gob.mx/portal/page/influenza/LINEAMIENTOS%20DE%20INFLUENZA.pdf> consultado el 20 abril 2014.

17. Dawood, F.S; Iuliano, A.D. y C.Reed. 2012. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *The Lancet Infectious Diseases* 2012; 12:687.
18. Dawood, F.S. y L. Liu F. Dong. 2011. A pre-pandemic outbreak of triple-reassortant swine influenza virus infection among university students, South Dakota, 2008. *The Journal of Infectious Diseases* 2011; 204:1165.
19. Dawood, F.S y S. Jain. 2009. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *The New England Journal of Medicine* 2009; 360:2605.
20. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud Subsecretaria de Prevencion y Promocion de la Salud Influenza. http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/lineamientos/influenza/documento_tecnico_influenza.pdf consultado el 11 abril 2014..
21. Díaz, E; Rodríguez A. e I. Martin-Loeches. 2011. Impact of obesity in patients infected with 2009 influenza A(H1N1). *Chest* 2011; 139:382.
22. Fineberg, H.V 2014. Pandemic preparedness and response--lessons from the H1N1 influenza of 2009. *The New England Journal of Medicine* 2014; 370:1335.
23. Garten, R. J; Davis, C.T. y C. A. Russell. et al 2009. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 2009; 325:197.

24. Glen, P; Westall, M.B; y Paraskeva M. 2011. H1N1 Influenza: Critical Care Aspects. seminars in respiratory and critical care medicine/volume 32, number 4 2011.
25. Jain S; Benoit SR y J. Skarbinski. 2012 Influenza-associated pneumonia among hospitalized patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus--United States, 2009. *Clinical Infectious Diseases* 2012; 54:1221.
26. Jhung, M.A; Swerdlow, D. y S. J. Olsen. 2011. Epidemiology of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in the United States. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 52 Suppl 1:S13.
27. Louie, JK; Yang S; y M. Acosta. 2012. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09. *Clinical Infectious Diseases* 2012; 55:1198.
28. Martín-Loeches, I; Sanchez-Corral A y E. Diaz. 2011. Community-acquired respiratory coinfection in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus. *Chest* 2011; 139:555.
29. Myers, K.P; Olsen, C.W. y G.C. Gray. 2007. Cases of swine influenza in humans: a review of the literature. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44:1084.
30. Reed, C; Angulo, F.J. y D. L. Swerdlow. 2009. Estimates of the prevalence of pandemic (H1N1) 2009, United States, April-July 2009. *Emerging Infectious Disease journal* 2009; 15:2004

31 Short K. R; Veldhuis. E. J; Kroeze. J. B. y R. A Fouchier. 2014. Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress Síndrome. *The Lancet Infectious Diseases* 2014; 14: 57–69.

32. Talaat, KR; Greenberg, ME; y MH. Lai. 2010 A single dose of unadjuvanted novel 2009 H1N1 vaccine is immunogenic and well tolerated in young and elderly adults. *The Journal of Infectious Diseases* 2010; 202:1327.

33. UNAM. Departamento de Microbiología y Parasitología – Recursos de Virología. Actualización 2013.
<http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/virologia/influenza.html>
consultado el 10/abril/2014.

34. World Health Organization. Pandemic (H1N1) 2009 - update 86.
http://www.who.int/csr/don/2010_02_5/en/index.html (consultada en 10 abril 2014).

35. Zimmer, S.M. y D.S. Burke. 2009. Historical perspective--Emergence of influenza A (H1N1) viruses. *The New England Journal of Medicine* 2009; 361:279.