

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

“ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS PACIENTES CON INFLUENZA AH1N1 EN EL BROTE DEL AÑO 2009 Y 2014 EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA, EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI”

TESIS QUE PRESENTA:

DR. ROSAS JOSE MALINALLY

RESIDENTE 4 AÑO MEDICINA INTERNA HECMN SIGLO XXI

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

ASESORES

DR. MIGUEL GUILLERMO FLORES PADILLA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

DRA. MAURA ESTELA NOYOLA GARCIA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA



MÉXICO, DF

MARZO 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).

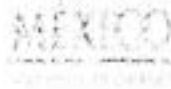
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



DRA. DIANA GRACIELA MÉNEZ DÍAZ
JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI IMSS

DR. HAIKO HELLEN HUMMEL
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI IMSS

DR. MIGUEL GUILLERMO FLORES PADILLA
ASISTENTE EN JEFE
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
MÉDICO ASISTENTE DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI IMSS



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Datos y Paz"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA CUTIÉREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA: 09/05/2014

DR.(A). MIGUEL GUILLERMO FLORES PADILLA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS PACIENTES CON INFLUENZA AH1N1 EN EL BROTE DEL AÑO 2009 Y 2014 EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA, EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de Investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro R-2014-3601-G0

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FRÉDY CUEVAS GARCÍA
Presidente de Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD FEDERAL

AGRADECIMIENTOS

INDICE

Resumen.....	1
Antecedentes.....	3
Planteamiento del problema.....	19
Justificación.....	19
Pregunta general.....	20
Objetivo.....	20
Hipótesis.....	21
Tipo de estudio	22
Universo de trabajo.....	22
Variables.....	22
Criterios de selección.....	35
Metodología.....	36
Consideraciones éticas.....	37
Recursos.....	37
Resultados.....	38
Análisis y discusión.....	49
Conclusiones.....	50
Bibliografía.....	52
Anexos.....	66

RESUMEN

Antecedentes: En la última década, una enfermedad esporádica y letal causada por un virus de influenza zoonótico, y la actividad estacional del virus de influenza AH1N1 en el 2009 han llevado a importantes estudios epidemiológicos y de laboratorio para conocer el ciclo de vida del virus. En México el 17 de abril del 2009 se identificó una nueva cepa de virus de la Influenza tipificado como tipo A H1N1⁷, la OMS calificó este brote epidémico como una urgencia de salud pública internacional y el 11 de junio fue determinada como pandemia. La infección se observó en mayor porcentaje en áreas urbanas, la mayoría de los casos graves en personas jóvenes entre los 35 y 45 años^(6, 9, 10, 13). Un total de 5029 casos fueron reportados en México en el periodo comprendido entre el 18 de marzo al 01 de junio del 2009, de éstos 97 fueron muertes documentadas; el 30 de agosto hubo más de 116 046 casos con 2234 muertes en todo el continente americano y 277 607 casos documentados y al menos 3205 muertes en todo el mundo⁽⁸⁾. Se declaró terminada la pandemia en agosto de 2010. En septiembre de 2010, un grupo estimó que aproximadamente el 59% de la población estadounidense era inmune a la influenza AH1N1, por infección natural, inmunización reciente o inmunidad preexistente, que se desarrolló por infección remota contra cepas relacionadas.⁽⁴⁸⁾ Los antecedentes asociados a mal pronóstico fueron enfermedades crónicas, retraso entre el inicio de los síntomas y la admisión hospitalaria, bioquímicamente la presencia de linfopenia, elevación de deshidrogenasa láctica (DHL) y creatinfosfoquinasa (CPK)⁴⁻⁵. Posterior al término de la pandemia por Influenza AH1N1, se han aislado 2 nuevos virus de la influenza: el H7N9^(51,52) y el H8N10⁶⁵. Este último en diciembre de 2013. A inicios de 2014, nuevamente los sistemas de salud son alertados por reportes de casos de neumonía por Influenza AH1N1, iniciando nuevamente la vigilancia epidemiológica a nivel nacional de dicha entidad clínica.

Objetivo: Comparar los factores de riesgo, y las diferencias, clínicas, bioquímicas y radiológicas, en los pacientes con diagnóstico por PCR-RT, de Influenza AH1N1, en el brote del año 2014 comparados con el año 2009, en el Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Metodología: Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, el universo de estudio fueron todos los pacientes mayores de 18 años ingresados al servicio de medicina Interna del Hospital de especialidades CMN siglo XXI del IMSS, con diagnóstico de Influenza A H1N1 confirmado por PCR-RT. Se obtuvieron todas las variables de interés de los expedientes clínicos. En cuanto al análisis estadístico se utilizó el paquete de análisis estadístico SPSS en su versión 21.0, la comparación de grupos se realizó con la prueba Chi cuadrada para variables nominales y ordinales y t de student de muestras no pareadas, para las medias, se consideró significativa una $p <= 0.05$.

Resultados: de un total de 60 pacientes con prueba (+) de PCR-RT para Influenza AH1N1, no se encontraron diferencias clínicas, epidemiológicas, radiográficas, ni gasométricas, estadísticamente significativas, entre ambos brotes. Los factores de riesgo que se asociaron con peor evolución clínica y con defunción fueron: niveles séricos de urea, frecuencia respiratoria al ingreso hospitalario y estancia en UCI, siendo estos estadísticamente significativos. Un total de 11 pacientes fueron ingresados a la UCI, de los cuales 9 fallecieron, correspondiendo 6 al género femenino y 3 al masculino. De igual manera de las 9 defunciones, 6 pacientes tenían menos de 40 años, que fue la media de edad del total de sujetos de nuestro estudio. Un dato importante es que el patrón radiográfico más frecuente fue el normal, en ambos brotes. Otro dato relevante fue la presencia de dolor ocular en 17 pacientes del brote del año 2009, no descrito en otras series publicadas.

1. Datos del alumno

Rosas

José

Malinally

Teléfono: 55 45 12 17 66

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Medicina Interna

Matrícula 98382715

2. Datos de los asesores

Flores

Padilla

Miguel Guillermo

Noyola

García

Maura Estela

3. Datos de la tesis

“ANALISIS COMPARATIVO DE LOS PACIENTES CON INFLUENZA AH1N1 EN EL BROTE DEL AÑO 2009 Y 2014 EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA, EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI”

67 paginas

MARZO 2014

REGISTRO NACIONAL DE TESIS: R-2014-3601-60

1. ANTECEDENTES

ANTECEDENTES HISTORICOS:

En la última década, una enfermedad esporádica y letal causada por un virus de influenza zoonótico, y la actividad estacional del virus de influenza AH1N1 en el 2009 han llevado a importantes estudios epidemiológicos y de laboratorio para conocer el ciclo de vida del virus ⁽¹⁾.

La diseminación del virus de la influenza AH1N1 sugiere que a pesar de su circulación desde el 2009, la inmunidad de la población no es lo suficientemente elevada y muchas personas permanecen susceptibles. Aunque personas previamente sanas, pueden tener una enfermedad severa, hay ciertos grupos que tienen mayor riesgo de complicaciones: niños menores de 2 años, ancianos, embarazadas, y personas con ciertas condiciones crónicas (pulmonares, cardíacas, renales, hepáticas metabólicas, hematológicas, neurológicas, inmunosupresión y obesidad mórbida) ⁽²⁾.

La influenza es una zoonosis viral de aves y mamíferos que probablemente ha existido desde tiempos remotos. En la antigüedad las poblaciones eran pequeñas y menos concentradas, lo cual limitaba el potencial de transmisión de la influenza. Conforme los animales fueron domesticados y comenzaron a vivir en proximidad con los humanos, se estableció la forma de introducción de la influenza zoonótica a la población humana. Debido a que la inmunidad contra la influenza es específica para cada cepa, la influenza se puede mantener y puede resultar en grandes epidemias en poblaciones urbanas cerradas. La frecuencia de ataques de influenza es relativamente alta, en cambio la mortalidad es relativamente baja (1%) ⁽³⁾.

La influenza tiene el potencial de diseminarse rápidamente e involucrar grandes poblaciones. En la pandemia de 1918-1919 de virus de Influenza AH1N1, la mortalidad fue del 1%, pero debido a que se infectó un número masivo de personas, se contabilizaron aproximadamente 50 millones de defunciones ⁽⁴⁻⁵⁾.

Las descripciones clínicas de la influenza, fueron realizadas por primera vez por Caus en 1551. Este médico inglés describió una enfermedad caracterizada por fiebre, cefalea y mialgias que mataba a los pacientes rápidamente pero duraba solo pocos días en aquellos que sobrevivían. Aunque esta

descripción pudo haberse debido a influenza, los hallazgos fueron poco específicos y no se parecen a la primera epidemia de Influenza oficialmente reconocida, que ocurrió en Alemania, Inglaterra e Italia en 1163. Las siguientes epidemias ocurrieron en Francia e Italia en 1323 y 1387 respectivamente. Villaini y Segui, fueron los primeros en usar el término “una influenza”, refiriéndose a alguna “influencia celestial” que se creía que era la responsable de la infección ⁽⁴⁻⁵⁾.

Millones de personas fueron afectadas por estas epidemias iniciales, pero la primera pandemia se diseminó en Europa en el año 1510. En 1679, Sydenem proporcionó la primera descripción clínica precisa de la Influenza. En 1933 aisló el virus de la Influenza A. Tres años después, Burnette fue el primero en cultivar el virus de la influenza en embriones de pollo. En 1941 Harst fue el primero en describir las reacciones de hemaglutinación de la influenza. Frances en 1939 fue el primero en aislar la influenza tipo B, y más tarde en 1950, Taylor fue el primero en aislar la Influenza tipo C ⁽⁶⁾.

La gran pandemia de influenza de 1918-1919 fue debido a una cepa de virus A H1N1. En 1997, y nuevamente en forma reciente han ocurrido otros brotes por el virus de influenza aviar (H5N1) afectando tanto a humanos como aves de corral. Desde 1997, la influenza aviar H5N1 ha emergido en términos de letalidad con una gran tasa de mortalidad, 60% entre adultos jóvenes, y posee un alto potencial pandémico. Afortunadamente esos brotes de influenza aviar de la última década han sido limitados y con mínima transmisión de persona a persona. Sin embargo la influenza aviar, al igual que la cepa de influenza A H1N1 de 1918-1919, tiene potencial pandémico si el virus muta, permitiendo una transmisión eficiente de persona a persona.

La pandemia de influenza A H1N1 de 1918-1919, fue importante en varios aspectos: fue la primera en generar tal mortalidad y virulencia, además de que se acompañó de 2 secuelas inusuales, específicamente encefalitis y enfermedad de Parkinson post influenza, además fue notable que la tasa de mortalidad fue excesiva en adultos jóvenes sanos. La mayoría de las muertes tempranas en estos individuos fue debida a la neumonía por influenza por si sola y no por neumonía bacteriana simultánea ⁽⁷⁻⁸⁾.

La primera vez que se aisló un virus de influenza porcina en humanos fue en el año 1974 ⁽⁸⁾. En 1976, este virus causó una enfermedad respiratoria con alta mortalidad en un grupo de 13 soldados de New

Jersey, en ellos no se encontró antecedente de exposición a cerdos, y en un estudio epidemiológico subsecuente se encontró que hasta 230 soldados habían estado infectados con el virus ⁽⁹⁾. Entre 1958 y 2005 se reportaron 37 casos de influenza porcina en civiles. 6 casos (17%) fueron fatales. 44% de los individuos infectados tenían antecedente de contacto con cerdos. Estos casos fueron reportados en Estados Unidos, Holanda, Rusia, Suiza y Hong Kong ⁽¹⁰⁾.

La pandemia de influenza porcina H1N1, comenzó en 2009, este nuevo virus de influenza A, consta de un reordenamiento de 4 elementos genéticos distintos: aviar, humano ,porcino y porcino-eurasiático, los cuales se combinan en un solo virus de influenza: la influenza AH1N1. La mayor proporción de genes proviene de los genes de influenza porcina ⁽¹¹⁾.

Esta pandemia rápidamente se diseminó desde México, hacia EUA, Canadá y el mundo en la primavera del año 2009 como resultado de los viajes aéreos. La neumonía letal por influenza porcina H1N1 afectó primordialmente adultos jóvenes y sanos ^(10, 12, 16,19).

Los virus de la influenza pueden ser detectados en la población general a lo largo del año, pero aumentan en los meses de invierno. En el hemisferio norte el pico de influenza estacional se observa en febrero, mientras que en el hemisferio sur, donde los meses invernales ocurren entre mayo y agosto, el pico se observa en los meses de junio-julio. La epidemia de influenza A se caracteriza por un incremento súbito en las enfermedades respiratorias agudas. Usualmente la influenza A o B son las que predominan. La influenza tiene un periodo de incubación corto de aproximadamente 2 días, con un rango de 1-5 días. Durante la fase inicial de la enfermedad, hay concentraciones muy elevadas del virus en secreciones respiratorias lo cual es el responsable de su transmisibilidad por vía aérea ⁽¹³⁾

A diferencia de las epidemias de influenza que ocurren en los meses de invierno, una pandemia de influenza puede ocurrir en cualquier tiempo, y diseminarse rápidamente entre países, facilitado por los viajes ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. El siglo XX ha experimentado 3 pandemias de influenza, 2 de las cuales emergieron en China ⁽¹⁵⁾.

La vigilancia de la influenza se realiza desde 1947, año en que se estableció la Red Mundial de Vigilancia Epidemiológica, ésta red está integrada en la actualidad por 125 instituciones de 96 países.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) cada año desarrolla una vacuna contra la influenza estacional con el propósito de vigilar la existencia de un nuevo virus de influenza con potencial pandémico ⁽¹⁸⁾.

LA PANDEMIA DEL 2009:

En México, a principios del mes de abril de 2009, ocurrieron dos hechos fuera de lo común: por una parte se incrementó el número de hospitalizaciones y defunciones por neumonía grave y por otra aumentó el número de casos probables de influenza que las autoridades de salud interpretaron como “un desplazamiento del pico estacional hacia el inicio del periodo primaveral, debido a una prolongación en el tiempo de transmisión” ⁽¹⁹⁾.

Para el 11 de abril de 2009 se habían contabilizado 14 casos de influenza en el país, tres veces mayor al periodo similar del 2008 ⁽¹⁸⁾.

De marzo a mayo de 2009 fueron reportados tres casos de influenza en los estados de Veracruz, Tlaxcala y San Luis Potosí estos reportes junto con un caso de neumonía atípica sospechoso de influenza en el estado de Oaxaca despertaron la alerta epidemiológica el día 17 de abril ⁽²⁰⁾, este día el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos y el Departamento de Salud Pública de California identificaron una nueva cepa de virus tipificado como tipo A (H1N1) en dos pacientes pediátricos residentes del condado de San Diego California en la frontera con México ⁽²¹⁾.

El Ministerio de Salud de México comunicó a la Organización Panamericana de Salud el día 23 de abril de 2009 varios casos confirmados de enfermedad respiratoria grave debida a infección por virus de la influenza tipo A (H1N1) de origen porcino (S-OIV), incluyendo las muestras provenientes del estado de Oaxaca y de Veracruz. ⁽²⁰⁾. La secuenciación genética reveló que los pacientes estaban infectados con la misma cepa identificada en los dos niños diagnosticados en California ⁽²¹⁾. Ese mismo día la OMS calificó este brote epidémico por un nuevo virus de la Influenza tipo A H1N1 como urgencia de salud pública de importancia internacional. Dos días después, el 27 de abril la OMS elevó el nivel de alerta pandémica a fase 4, tras identificar una transmisión interhumana capaz de causar brotes a nivel comunitario; el día 29 de abril lo elevó a fase 5 después de verificar la difusión interhumana del virus en al menos 2 países de una región de la OMS ⁽²¹⁾ y a partir del 11 de junio del 2009, se elevó a fase 6 o fase de pandemia ⁽¹⁸⁾.

Para el 24 de septiembre se habían registrado un total de 305 casos graves de infección por el virus de la influenza H1 N1 en México de los que 137 requirieron hospitalización en unidad de cuidados intensivos ⁽²¹⁾.

El 27 de septiembre del 2009 a nivel mundial se habían reportado más de 4100 muertes asociadas con la pandemia, de estos 3020 muertes ocurrieron en el continente Americano en los países de Estados Unidos de Norteamérica, México, Argentina, Brasil y Canadá ⁽²²⁻²⁵⁾. México tuvo uno de los más altos registros de muertes con 163 casos, de éstos 63 fueron reportados por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) ⁽²⁰⁾.

Un total de 5029 casos fueron reportados en México en el periodo comprendido entre el 18 de marzo al 01 de junio del 2009, de éstos 97 fueron muertes documentadas; el 30 de agosto hubo más de 116 046 casos con 2234 muertes en todo el continente americano y 277 607 casos documentados y al menos 3205 muertes en todo el mundo ⁽²⁶⁾. Llamaba la atención que los grupos más afectados eran de los 5 a 14 años y 25 a 44 años, pero esto inicialmente se atribuyó a la susceptibilidad de éstos grupos dado que no se habían vacunado por tratarse de grupos no considerados prioritarios para la vacunación contra la influenza ⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. Sin embargo una vez confirmados los casos de esta nueva influenza porcina , su distribución de los casos graves por grupos de edad, tanto en el hemisferio norte como en el sur fueron similares, aunque estas difieren de lo observado en las epidemias de influenza estacional ya que estas son más altas entre niños menores de 2 años, y personas de 65 años o más, por el contrario la mayoría de los casos graves de infección por Influenza tipo A H1 N1 se presentaron en personas jóvenes entre los 35 y 45 años ^(21,27). Más de 214 países reportaron casos confirmados por laboratorio de influenza A H1N1.

Hasta julio de 2009, se reportaron un total de 43,677 casos confirmados de Influenza AH1N1 en Estados Unidos de Norteamérica, lo cual es una cifra sustancialmente menor al número verdadero, debido que se estima que en realidad ocurrieron de 1.8 a 5.7 millones de casos, incluyendo 9000-21,000 hospitalizaciones ⁽⁴⁷⁾. Se declaró terminada la pandemia en agosto de 2010. En septiembre de 2010, un grupo estimó que aproximadamente el 59% de la población estadounidense era inmune a la influenza AH1N1, por infección natural, inmunización reciente o inmunidad preexistente, que se desarrolló por infección remota contra cepas relacionadas ^(28-29,48).

En un estudio realizado en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades CMN SXXI, en 2009, que incluyó 72 pacientes, tuvieron los siguientes hallazgos: se observó un porcentaje mayor de hombres que de mujeres con el diagnóstico confirmado de influenza (59.7% vs 57%). No se encontró que ser trabajador de la salud fuera un factor de riesgo importante, para el desarrollo de la enfermedad, ya que solo 15% de los pacientes positivos, eran trabajadores de la salud. En lo que concierne a los antecedentes, el haber tenido contacto con un paciente sospechoso de influenza, se encontró en 13 pacientes, lo que representa 86.7% de los que refirieron contacto con un caso sospechoso. Por otro lado, de los pacientes con diagnóstico definitivo de influenza, el porcentaje de los que refirieron haber tenido contacto con un caso sospechoso fue de 29.5% vs 71.5% de los que no tuvieron contacto y sí fueron positivos a influenza. El etilismo fue otra variable que se encontró con significancia estadística, ya que estuvo presente en 87.5% de los pacientes con diagnóstico de influenza. En cuanto a la comorbilidad el EPOC se identificó como un factor de riesgo importante, encontrándose que de 6 pacientes con dicho diagnóstico, 100% fueron positivos a influenza. Se observó que los pacientes con presencia de asma y los que habían recibido trasplante renal tenían un mayor riesgo de contraer influenza. Entre los datos clínicos que se encuentran con más frecuencia estuvieron: fiebre, tos, cefalea, disnea, mialgias y artralgias y se encontró en dolor ocular como un dato clínico importante, que no está reportado en ninguna otra serie ⁽³⁰⁾.

En Estados Unidos de Norteamérica, la tasa de infección fue máxima en individuos menores de 24 años. Entre abril de 2009 y abril de 2010, se estima que la distribución por grupo de edad fue la siguiente: 20 millones de casos en personas de 0-17 años; 35 millones de casos entre 18-64 años y 6 millones de casos en personas de 65 años o más. El mismo patrón fue notado en Inglaterra. Las infecciones por influenza AH1N1, fueron poco común en personas mayores de 65 años, probablemente como resultado de inmunidad preexistente contra virus de la influenza antigénicamente similares, que circularon antes de 1957 ^(31,49-50).

LAS NUEVAS CEPAS:

El 19 de febrero de 2013 se identificó la aparición de una nueva cepa de virus de Influenza: el H7N9. A finales de marzo y abril de 2013, se notificaron nuevos casos de influenza aviar H7N9 a la Organización

Mundial de la Salud (OMS), los primeros casos se produjeron en el este de China ^(51,52). La primera oleada se produjo entre febrero y mayo de 2013, durante la cual se detectaron 133 casos. El número de nuevos casos alcanzó su punto máximo en abril de 2013 y luego disminuyó. Un aumento en el número de casos se produjo a finales de 2013 y a principios de 2014, coincidiendo con la temporada de la influenza estacional ⁽⁵³⁾.

El virus de Influenza aviar A H7N9 parece haber derivado de múltiples eventos de reordenamiento de varios virus de influenza. Este nuevo virus parece haber derivado de al menos cuatro diferentes virus de influenza aviar. El gen H7 es genéticamente similar a las secuencias aisladas de patos en la provincia de Zhejiang. El gen NA es genéticamente similar a los genes de los virus H7N9 aislados de patos salvajes en Corea del Sur. Los seis genes internos se agrupan junto con los virus H9N2 aislados de aves de corral y patos en China. Los análisis sugieren al menos dos orígenes diferentes de virus H9N2, uno para el gen NS y uno para los genes internos restantes ⁽⁵⁴⁻⁵⁵⁾.

Las teorías actuales plantean la hipótesis de que los genes HA estaban circulando en las aves silvestres y patos a lo largo de la ruta migratoria de Asia Oriental, y que los genes NA fueron introducidos de linajes europeos y se transfieren a los patos en China las aves silvestres a través de la migración a lo largo de la ruta migratoria de Asia Oriental.

La secuencia de escisión HA posee un único aminoácido básico, lo que sugiere que estos virus son de baja patogenicidad en las aves ⁽⁵⁴⁾. Esto tiene importantes implicaciones para la salud pública, ya que los virus de baja patogenicidad pueden propagarse en aves de corral sin ser detectados y, potencialmente, causar epidemias. En contraste, los virus de la influenza aviar altamente patógena (H5N1), como tienen una serie de aminoácidos básicos en el sitio de corte de HA, esto le confiere virulencia y matan a las aves rápidamente ^(54,56).

En diciembre de 2013, se detectó la primera infección humana por virus de Influenza H10N8, en una mujer de 73 años de edad en China ⁽⁶⁵⁾.

MICROBIOLOGIA:

Los virus de la influenza A, B y C, son miembros de la familia Orthomyxoviridae. La diferencia entre ellos radica en la longitud de su segmento RNA, es decir los virus de influenza A y B tienen 8 segmentos de RNA mientras que el virus de influenza tipo C tiene 7 segmentos. Los 3 tienen forma esférica y están cubiertos por una cubierta lipídica de la membrana celular del huésped. Los virus de Influenza B y C no tienen subtipos, los subtipos son característicos del virus de influenza tipo A. Estos se clasifican en base a sus glicoproteínas de superficie, la hemaglutinina (Ha) y neuraminidasa (Na). Los virus de la influenza A tienen 17 diferentes subtipos de hemaglutinina y 10 diferentes subtipos de neuraminidasa, sin embargo 3 subtipos de Ha y 2 subtipos de Na, han sido implicados en las epidemias de influenza humana. Los 3 subtipos de Ha en brotes humanos son la H1, H2 y H3, y los 2 subtipos de Na son el N1 y N2. ^(13,57-58).

La glicoproteína de superficie Ha es la responsable de la adherencia viral a la célula huésped y la glicoproteína Na es la responsable de la liberación del virus de la célula infectada y la subsecuente diseminación del virus a otras células del tracto respiratorio ⁽⁵⁷⁾.

Los virus de la influenza A están ampliamente distribuidos en la naturaleza. Las especies aviares son el reservorio primario para los 17 subtipos de Ha y 10 subtipos Na. Otros huéspedes naturales para los virus de la influenza A son los humanos, caballos y cerdos. Los virus de la influenza humana, se replican en las células epiteliales respiratorias, mientras que los virus de la influenza A aviar se replican también en las células epiteliales gastrointestinales ^(14, 58).

FISIOPATOLOGIA DE LA ENFERMEDAD:

Una vez que entra al alveolo, el virus de la influenza infecta a su objetivo principal: las células epiteliales, las cuales sufren apoptosis o necrosis. Las células epiteliales afectadas por el virus de la influenza producen citocinas (CCL2, CCL5, CXCL10), que reclutan neutrófilos y monocitos al alveolo por quimiotaxis directa. La activación de las células endoteliales en la infección por el virus de la influenza, resulta en regulación alta de moléculas de adhesión, para la migración leucocitaria y la producción de citocinas como CCL2, CXCL10, Interferón (IFN) alfa, Interleucina 6, Factor de Necrosis Tumoral (TNF) alfa, e Interferón gamma. Ambos procesos atraen neutrófilos y macrófagos al alveolo. Los neutrófilos

reclutados, producen especies reactivas de oxígeno que pueden causar daño tisular. Los neutrófilos también producen citocinas, en respuesta a la infección por el virus de la influenza, particularmente la producción de CXCL10, es la que puede dañar la barrera endotelial-epitelial disparando la producción de superóxido e incrementando la quimiotaxis de neutrófilos. Los macrófagos reclutados, pueden dañar la barrera endotelial-epitelial de 3 formas: 1) expresan TRAIL (ligando inductor de apoptosis relacionado al factor de necrosis tumoral alfa) el cual interactúa con el receptor 5 de la célula epitelial e induce su apoptosis, 2) activación de NOS 2 por medio del cual se incrementan las concentraciones de óxido nítrico y peroxinitrito que causan daño tisular y 3) producción de citocinas proinflamatorias que exacerbaban la respuesta inflamatoria ⁽⁶⁰⁾.

La patogénesis del Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA), que induce el virus de la influenza se centra en el epitelio alveolar. Esta contrasta con el modelo clásico de la patogénesis del SDRA, en la cual el objetivo es el endotelio vascular pulmonar. Una causa importante de SDRA en el modelo clásico es la sepsis bacteriana, la cual difiere de la infección del virus de la influenza en 2 formas importantes. Primero, el agente patológico típico de la sepsis que es el lipopolisacárido, entra al alveolo a través de la circulación sanguínea, mientras que el virus de la influenza entra por vía respiratoria. Segundo, el principal objetivo del lipopolisacárido es la célula endotelial, mientras que el virus de la influenza es la célula epitelial ⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾. El SDRA inducido por el virus de la influenza, tiene una frecuencia alta de casos fatales, a pesar de un cuidado hospitalario intensivo, del desarrollo de estrategias de ventilación protectoras a nivel pulmonar y del uso de oxigenación con membrana extracorpórea. Las terapias dirigidas contra el virus frecuentemente no son adecuadas para curar la enfermedad, ya que el daño pulmonar residual después de la infección viral es demasiado severo como para resolverse por sí mismo ⁽⁶¹⁻⁶²⁾.

El análisis del virus de 1918 ha ayudado a comprender el mecanismo de daño que ocasiona este nuevo virus de la gripe humana; el comportamiento del virus en tejidos cultivados de ratón muestra una fácil replicación y la formación de placas sobre las monocapas del tejido cultivado en la ausencia de tripsina que es requerida para activar la Hemaglutinina que es la que inicia la infección del tejido, pero el virus de 1918 puede activar por sí mismo su propia Hemaglutinina a través de la acción de la

Neuroaminidasa ya sea directamente o indirectamente (posiblemente por unión de la Neuroaminidasa a la proteasa del huésped), el mecanismo exacto por el cual la Neuroaminidasa se une a la proteasa del huésped no está claro ^(21,32-33).

MECANISMOS DE TRANSMISION:

Los virus de la influenza pueden transmitirse a través de grandes gotas, vía tos o estornudos. Además de las secreciones respiratorias ⁽⁶³⁾, ciertos fluidos corporales, como las heces fecales deben considerarse como potencialmente infecciosos ⁽⁶⁴⁾. En contraste con previos brotes con virus de influenza porcina, en la pandemia de 2009-2010, de influenza AH1N1, se demostró la transmisión de persona a persona sugerido por la identificación de grandes números de pacientes con enfermedades respiratorias en un corto periodo de tiempo en varios lugares alrededor del mundo. Además varias de las cepas aisladas que causaron enfermedad en los Estados Unidos de Norteamérica se encontró que eran idénticas genéticamente a las aisladas en México, lo cual apoya la transmisión del virus de persona a persona. También se observó transmisión nosocomial, entre pacientes hospitalizados y trabajadores de la salud ^(13-14,66). También los fómites están implicados en la transmisión de la influenza ⁽⁶⁶⁾.

El virus puede persistir durante horas, en particular en un medio frío y con poca humedad ⁽³²⁾.

El periodo de incubación se estima en un rango que va de 1-4 días, el periodo de transmisión inicia desde un día antes del inicio de los síntomas y persiste durante 5-7 días de iniciado el cuadro clínico aunque algunas personas pueden transmitir el virus por largos periodos sobre todo en niños y personas con inmunodepresión, la mayor cantidad de virus expulsado es mayor en los primeros 2-3 días y esto parece estar relacionado con la presencia de fiebre elevada, por lo que la definición del periodo infeccioso de Influenza inicia un día antes del inicio de la fiebre y termina 24 h después de haber cesado la misma ⁽³⁴⁾. Similar a lo que se ha observado con la influenza estacional, la diseminación del virus de influenza AH1N1, se ha observado que comienza el día previo al inicio de los síntomas y persiste de 5-7 días en individuos inmunocompetentes. Se han observado periodos más largos de diseminación en niños, adultos mayores, pacientes con enfermedades crónicas e inmunocomprometidos. Se ha observado que en pacientes que desarrollan SIRA o enfermedad fatal hay un aclaramiento retardado del virus de la nasofaringe ^(13,66).

CUADRO CLINICO:

Los signos y síntomas causados por el virus pandémico de la influenza AH1N1, son similares a los causados por la influenza estacional, aunque las manifestaciones gastrointestinales, parecen ser más comunes en la influenza pandémica por virus AH1N1 ^(34,67-69).

Se han realizado diversos estudios donde se analizan y describen casos seleccionados de pacientes ingresados y hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) realizados en México y otros países, sin embargo un análisis completo y detallado no se ha reportado ⁽²¹⁾.

Los hallazgos clínicos, más comúnmente encontrados en la influenza pandémica de 2009 AH1N1, fueron fiebre, tos, faringodinia, mialgias, cefalea; el vomito y la diarrea fueron también comunes, sin embargo, estos hallazgos son inusuales en la influenza estacional. Otros hallazgos fueron, escalofríos, mialgias y artralgias ^(18, 20, 68,70).

Desde los primeros casos en México, Estados Unidos y Canadá, se comunicó que los pacientes infectados podían evolucionar con un cuadro respiratorio grave ^(34,71-72) y alguno de estos casos con lesión renal aguda. El órgano de mayor impacto en la infección por Influenza es el pulmón, por lo cual otro mecanismo de lesión renal, probablemente, es la isquemia inducida por hipoxemia grave persistente. Está clara la asociación de ésta con la afectación aguda renal ⁽⁷³⁾. Por último, la rabdomiólisis es la causa más referida de lesión renal en la Influenza estacional ⁽⁷⁴⁻⁷⁵⁾

La rabdomiólisis induce una agresión por vasoconstricción, formación de cilindros tubulares y citotoxicidad directa por el hem ⁽⁷⁶⁾.

Se sugiere que en pacientes con alteraciones en la respuesta inmunológica, presentan mayor frecuencia de infección por virus de la influenza, así como sus complicaciones ^(35,77).

GRUPOS DE RIESGO:

Aunque la vacunación contra influenza, es ampliamente recomendada para personas con inmunosupresión, la misma disfunción inmunológica que puede incrementar el riesgo y las consecuencias de la infección por influenza, puede también comprometer la respuesta y la efectividad de la vacuna. Dichas condiciones de inmunosupresión afectan aproximadamente 3 millones de personas en Estados Unidos de América ⁽⁷⁸⁾. Por ejemplo, los pacientes que reciben trasplantes de órganos sólidos,

son tratados con drogas inmunosupresoras que alteran múltiples mecanismos inmunológicos, por lo tanto, esos pacientes pueden tener infecciones por influenza más severas y menores respuestas a la vacunación. Es crucial por lo tanto la prevención de infección por influenza en receptores de trasplantes de órganos sólidos. La infección por influenza, ha sido reportada como causa de rechazo agudo de injerto renal, y también como causa de rechazo agudo y crónico de injerto pulmonar ⁽⁷⁹⁾. A pesar de estas devastadoras consecuencias de la infección en receptores de trasplante de órganos sólidos, la vacunación en esta población podría estimular la respuesta de células T, condicionando rechazo orgánico. Es motivo de amplio debate la efectividad de la vacuna contra la influenza en estos pacientes. La mayoría de la literatura sugiere que las respuestas de anticuerpos están disminuidas en receptores de trasplante de órganos independientemente de si se trata de riñón, hígado, corazón o pulmón. No hay una influencia particular condicionada por el régimen inmunosupresor utilizado ⁽⁸⁰⁾. La azatioprina por ejemplo, podría tener menos efecto en las respuestas serológicas en comparación con micofenolato de mofetilo o ciclosporina. De hecho el micofenolato de mofetilo se ha asociado con baja respuesta serológica en comparación con otros inmunosupresores ⁽⁸¹⁾, a pesar de que en general existen menores respuestas a la vacunación, muchos pacientes si logran montar una respuesta inmune apropiada.

Muchos pacientes utilizan esteroides sistémicos para tratar una amplia variedad de patologías, particularmente inflamatorias y autoinmunes como asma, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico ⁽³⁵⁾. Algunos los reciben por cortos periodos de tiempo, mientras que otros permanecen con terapia crónica. Los esteroides alteran la función inmunológica, a través de efectos directos en la transcripción de genes y tienen muchos efectos sobre las células, tanto linfoides como no linfoides ⁽⁸²⁾. El uso de esteroides predispone a los pacientes a infecciones, particularmente con dosis mayores de 10 mg por día, pero no está bien establecido que su uso proporcione un riesgo específico adicional para infección por influenza ⁽⁸³⁾.

La evidencia sugiere que para los pacientes que toman esteroides orales o inhalados, y ya sea en forma crónica o por un periodo transitorio, la vacunación contra la influenza es segura y serológicamente inmunogénica, pero su efectividad clínica en esta población no ha sido probada ⁽⁸⁴⁾.

HALLAZGOS DE LABORATORIO:

La sobreinfección bacteriana, a nivel pulmonar, se reporta hasta en 29% de los casos de los pacientes hospitalizados en la pandemia de 2009, según los reportes de los Estados Unidos de Norteamérica, España, Argentina y Nueva Zelanda ^(33,37,85). Entre los casos fatales reportados los agentes causales aislados en orden de frecuencia fueron: Streptococo Pneumoniae, Streptococcus Pyogenes, Staphilococcus Aureus, Streptococcus mitis, y Haemophilus Influenzae ^(38,86-87).

Los hallazgos de laboratorio más frecuentes, son leucopenia (20%), leucocitosis (18%), anemia (37%), trombocitopenia (14%), elevación de transaminasas (45%) e hiperbilirrubinemia (5%), se han reportado además elevación de CPK y HDL.

Las tasas de linfopenia han variado entre los estudios. Entre 426 pacientes con infección por Influenza A H1N1 pandémica confirmada en China, la linfopenia se produjo en el 68% de adultos y el 92% de niños ⁽⁸⁸⁾. En un estudio realizado en los Estados Unidos con probable influenza pandémica AH1N1, la linfopenia relativa ($\leq 21\%$ de leucocitos totales), sin leucopenia se observó en 23 de los 25 adultos, pero en sólo 3 de 16 niños ⁽⁸⁹⁾.

Las elevaciones de los niveles de creatinfosfoquinasa se informaron en algunos pacientes con enfermedad grave, incluyendo un paciente con rabdomiólisis grave ^(39,90). La lactato deshidrogenasa fue elevada en los 16 pacientes con enfermedad severa en un estudio ⁽³⁹⁾.

HALLAZGOS RADIOGRAFICOS:

De los pacientes hospitalizados con caso probable o confirmado de infección por influenza A H1N1 pandémica, el 66% tenían infiltrados sugestivos de neumonía o síndrome de distrés respiratorio agudo en la radiografía de tórax ^(37,91). En otros estudios que utilizaron la radiografía de tórax y la tomografía computarizada, los resultados comunes incluyen zonas de consolidación, de vidrio esmerilado y opacidades irregulares, con o sin consolidación; predominando la afección a nivel de lóbulos pulmonares inferiores y de las regiones perihiliares, periférico y central ^(40,92,93). De los pacientes críticos que requirieron ingreso a la unidad de cuidados intensivos y asistencia mecánica respiratoria, se observó enfermedad extensa que implica ≥ 3 zonas pulmonares en el 13%.

Las opacidades nodulares y embolias pulmonares fueron reportados en un estudio de pacientes críticamente enfermos con influenza pandémica A H1N1 a los que se realizó Tomografía de tórax ⁽⁹³⁾.

DIAGNOSTICO:

Existen diversas pruebas diagnósticas que detectan virus en las secreciones respiratorias. Estas difieren en su sensibilidad y especificidad, para detectar el virus, disponibilidad comercial, tiempo de procesamiento, y la habilidad para distinguir entre los tipos de virus de la influenza (A vs B) y subtipos de la influenza tipo A ⁽³⁶⁾.

La PCR-RT es la prueba más sensible y específica para el diagnóstico de la influenza pandémica A H1N1 ⁽⁹⁴⁻⁹⁵⁾. El aislamiento de la influenza pandémica A H1N1 mediante cultivo, también es diagnóstico, pero es generalmente demasiado lento para ayudar a guiar el tratamiento clínico. Un cultivo negativo no excluye la infección por virus de influenza pandémica AH1N1. Varias pruebas rápidas de antígenos y anticuerpos por inmunofluorescencia están disponibles para el diagnóstico de la infección por virus de la influenza. Sin embargo, la sensibilidad de estas pruebas varía mucho, y aunque algunos ensayos son capaces de distinguir entre los virus de la influenza A y B, no son capaces de distinguir entre las cepas pandémicas y las estacionales de influenza AH1N1.

La sensibilidad de la prueba de anticuerpos por inmunofluorescencia ha variado entre los estudios. En un informe, entre las 42 muestras que fueron positivas para la influenza pandémica A H1N1 la (RT-PCR), el 93% fueron positivas ⁽⁹⁶⁾. Sin embargo, en otro estudio, entre los 21 pacientes críticamente enfermos con influenza pandémica AH1N1, fueron positivos en todos los pacientes cuando se realizó la prueba por RT-PCR, pero sólo en el 25% de las pruebas rápidas ⁽⁹⁷⁾. Así, una prueba rápida por inmunofluorescencia negativa no excluye la infección por influenza pandémica AH1N1.

Las pruebas serológicas son más útiles para la vigilancia de la influenza, y se puede utilizar para identificar a los pacientes que se han recuperado, de los pacientes que no fueron diagnosticados durante la infección aguda ⁽⁹⁸⁾.

TRATAMIENTO:

La CDC recomienda iniciar de forma temprana el tratamiento empírico antiviral en sospecha o confirmación de Influenza en pacientes hospitalizados y en pacientes externos en aquellos con alto riesgo de complicaciones. Cuando esté indicado el tratamiento antiviral empírico deberá iniciarse de la forma más temprana posible y no debe ser retardado en espera de los resultados de las pruebas diagnósticas ⁽³⁶⁾.

El retardo en el inicio de la terapia antiviral se asoció con peor pronóstico y muerte, de los pacientes que fallecieron (7%) de todos los hospitalizados ninguno de ellos recibió terapia antiviral 48 horas después del inicio de los síntomas, en este estudio la media en el inicio de la terapia antiviral fue de 8 días ⁽⁴¹⁾.

Basado en las pautas de la CDC, la pronta iniciación de la terapia antiviral se recomienda para los niños, adolescentes o adultos con infección por influenza presunta o confirmada y cualquiera de las siguientes características ⁽⁹⁹⁾:

- Enfermedad que requiere hospitalización.
- Enfermedad grave o complicada, independientemente de su estado de salud previo.

Varios estudios de pacientes hospitalizados con la influenza pandémica A H1N1 han sugerido que el tratamiento con un inhibidor de la neuraminidasa, reduce la severidad y mortalidad de la enfermedad ⁽¹⁰⁰⁻¹⁰¹⁾.

Los inhibidores de la Neuraminidasa son las drogas de elección para el tratamiento de influenza tipo A H1 N1 y para los cuadros probables de Influenza, en pacientes mayores de 1 año de edad.

- Oseltamivir: Inhibidor de la Neuraminidasa aprobado por la FDA en el tratamiento de Influenza aguda no complicada.
- Zanamivir: Inhibidor de la Neuraminidasa aprobado por la FDA para tratamiento de la Influenza H1 N1 en pacientes mayores de 7 años de edad. Es el fármaco de elección en los pacientes que se demuestra resistencia al oseltamivir ⁽⁴²⁾.

- Paramivir: Inhibidor de la Neuraminidasa formulado para administración intravenosa, en octubre de 2009 ha sido enviado a la FDA.

Con respecto al uso de esteroides, en pacientes con infecciones por virus de influenza, sólo se ha evaluado en estudios retrospectivos, con resultados contradictorios. Se necesitan estudios adicionales para determinar si los son perjudiciales o beneficiosas en este grupo de pacientes ⁽¹⁰²⁾.

VACUNACIÓN:

La mayoría de los estudios sugieren que la vacunación contra la pandemia de influenza A H1N1 no ofrecería protección frente a las cepas de influenza estacional y que la vacunación contra la influenza estacional no ofrecería protección contra el virus de influenza pandémica A H1N1 ⁽¹⁰³⁻¹⁰⁶⁾.

Sin embargo, un estudio de casos y controles en la Ciudad de México, que incluyó 60 pacientes con diagnóstico confirmado por laboratorio de infección por influenza A H1N1 y 180 controles sugiere que los individuos que habían recibido la vacuna contra la influenza en la temporada 2008-2009 fueron menos propensos a desarrollar la infección por influenza A H1N1 en el 2009 ⁽¹⁰⁷⁾.

Usando los datos de los programas de vigilancia, se estima que el programa de vacunación contra el virus de la Influenza AH1N1, en los Estados Unidos evitó de 700.000 a 1,5 millones de casos de influenza, 4.000 a 10.000 hospitalizaciones y evitó alrededor de 200 a 500 muertes ⁽¹⁰⁸⁾.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde la pandemia del 2009, se ha intentado en diversos estudios plasmar la experiencia con respecto a los casos de Influenza AH1N1, buscando marcadores tempranos a nivel clínico, de laboratorio y de gabinete, así como los predictores de complicaciones e ingreso a unidades de cuidados intensivos, sin embargo a la fecha poco se ha dilucidado a este respecto. En la experiencia de nuestro centro hospitalario en la pandemia de 2009, se encuentran las mismas características que las reportadas en la literatura mundial. Sin embargo con el resurgimiento de nuevos casos a principios del presente año, es interesante valorar si hay algún cambio a nivel epidemiológico y las características clínicas, bioquímicas y radiológicas de los pacientes con diagnóstico de influenza tipo AH1N1 en nuestra población, y comparar ambos brotes, y así poderla comparar con el resto de casos a nivel mundial.

3. JUSTIFICACION

Dado el impacto en los sistemas de salud y la economía a nivel mundial, que representó en 2009 la pandemia por virus de Influenza A H1N1, así como el poco conocimiento que se tenía tanto a nivel clínico como paraclínico y el antecedente de vacunación solo en grupos poblacionales considerados de alto riesgo se ha impulsado la investigación en todos los campos para poder tener una identificación temprana, un diagnóstico oportuno y como consecuencia un tratamiento satisfactorio. Los organismos internacionales encargados de la vigilancia epidemiológica mantienen especial interés en el virus de Influenza A H1N1, debido a que es el único subtipo en el que se ha probado transmisión entre seres humanos, y que podría nuevamente causar una alerta mundial. En la experiencia de nuestro centro hospitalario en la pandemia del 2009, en que se vieron afectados en su mayoría pacientes sin comorbilidades y la reaparición de nuevos casos a principios de este año, es importante conocer si las características de la población ha presentado algún cambio entre ambos brotes, una vez que se han realizado medidas dictadas por los organismos internacionales encargados de la vigilancia epidemiológica. Se tendrá énfasis en las pruebas positivas con PCR-RT, dado que es el estudio diagnóstico que ha mostrado mayor sensibilidad y especificidad en este padecimiento. Por lo anteriormente expuesto, es necesario conocer las características tanto clínicas, como de laboratorio y

gabinete que se encuentra en los pacientes afectados por esta entidad clínica, y revisar la literatura mundial para poder conocer las características de los dos brotes que ha sufrido nuestra población, todo en miras de impactar directamente en la evolución y el pronóstico del paciente.

4. PREGUNTA GENERAL

¿Son las mismas características clínicas, bioquímicas y radiológicas, las que presentaron los pacientes con diagnóstico por PCR-RT de Influenza AH1N1, en el brote del año 2014, y el brote del año 2009, en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI?

5. OBJETIVOS

General:

- Conocer las características, epidemiológicas, clínicas, bioquímicas y radiográficas de los pacientes con diagnóstico por PCR-RT, de Influenza AH1N1, en el brote del año 2014, y compararlas con los pacientes del brote de Influenza AH1N1 del año 2009, en el Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Específicos:

- Describir qué factores de riesgo se asocian con peor evolución clínica en los pacientes con diagnóstico por PCR-RT de Influenza AH1N1, en el brote del año 2014, y compararlos con los pacientes del brote del año 2009, en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Determinar los factores de riesgo clínicos, bioquímicos y radiográficos que se asociaron con desenlace fatal en los pacientes con diagnóstico por PCR-RT, de Influenza AH1N1, en el brote del año 2014 comparados con el año 2009, en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

- Describir las diferencias clínicas, en los pacientes con diagnóstico por PCR-RT, de Influenza AH1N1, en el brote del año 2014 comparados con el año 2009, en el Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI .
- Describir las diferencias bioquímicas, en los pacientes con diagnóstico por PCR-RT, de Influenza AH1N1, en el brote del año 2014 comparados con el año 2009, en el Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI .
- Describir las diferencias radiográficas, en los pacientes con diagnóstico por PCR-RT, de Influenza AH1N1, en el brote del año 2014 comparados con el año 2009, en el Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI .
- Determinar si hay diferencias en la evolución clínica en los pacientes con antecedente de vacunación para virus de influenza AH1N1, en los pacientes con diagnóstico por PCR-RT, de Influenza AH1N1, en el brote del año 2014 comparados con el año 2009, en el Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI .

6. HIPOTESIS

H0 Las características clínicas, bioquímicas y radiológicas de los pacientes con diagnóstico de Influenza AH1N1 por PCR-RT del brote del 2014 y los pacientes del brote del 2009, del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, son similares.

H1 Las diferencias del grupo de pacientes con diagnóstico de Influenza AH1H1 por PCR-RT del brote del 2014 en relación al del brote del 2009, del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI radican en el grupo etéreo afectado, las comorbilidades asociadas y el antecedente de vacunación.

7. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio transversal, analítico, descriptivo.

8. UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes adultos con diagnóstico de Infección por Virus de Influenza AH1N1 con prueba positiva de PCR-RT para Virus de Influenza AH1N1, de los brotes del 2009 y 2014, en el Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

9. VARIABLES

- **Edad.**

Definición conceptual: Estado de desarrollo corporal semejante, desde el punto de vista de los exámenes físicos y de laboratorio, a lo que es normal para un hombre o una mujer con el mismo tiempo de vida cronológica.

Definición operacional: Número de años vividos, consignado en el expediente clínico.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta.

Escala de medición: Número de años.

- **Género.**

Definición conceptual: Clasificación del sexo de una persona en masculino, femenino o intersexual. Sexo particular de una persona.

Definición operacional: Sexo consignado en el expediente clínico.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Escala de medición: 1: Hombre, 2: Mujer.

- **Diabetes mellitus.**

Definición conceptual: Trastorno complejo del metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas que es básicamente secundario a una deficiencia o ausencia total de secreción de insulina por las células beta pancreáticas o a la resistencia a la insulina.³⁹

Definición operacional: Presencia del padecimiento consignado en la historia clínica. También se considera este diagnóstico a pacientes que tengan hemoglobina glucosilada igual o mayor a 6.5% y que desconocieran previamente que tuvieran la enfermedad.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Escala de medición: 1: presente, 2: ausente.

- **Hipertensión arterial sistémica.**

Definición conceptual: Nivel sostenido de presión arterial por encima de 140/90 mmHg. El diagnóstico se establece con el promedio de por lo menos dos mediciones, tomadas al menos en dos visitas posteriores a la detección inicial, o a través de un periodo más prolongado.⁴⁰

Definición operacional: Presencia del padecimiento consignado en la historia clínica.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Escala de medición: 1: Presente, 2: ausente.

- **Enfermedad renal crónica.**

Definición conceptual: Incapacidad parcial o total de los riñones para excretar los productos de desecho, concentrar la orina y conservar los electrolitos.⁴¹

Definición operacional: Presencia de padecimiento consignado en la historia clínica o bien todos aquellos pacientes con depuración de creatinina < 60 ml/min/m²sc por más de 3 meses, calculada por la fórmula de MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study Equation), al momento de realizar el estudio.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Escala de medición: 1: presente, 2: ausente.

- **Tabaquismo**

Definición Conceptual: Dependencia o adicción al tabaco

Definición Operacional: consumo de tabaco por parte de los pacientes, con independencia de la cantidad, al momento de realizar el estudio, consignado en el expediente.

Tipo de variable: nominal dicotómica.

Escala de medición: 1: presente, 2: ausente.

- **Uso de esteroides :**

Definición Conceptual: Consumo de medicamentos del tipo de los corticosteroides semisintéticos compuestos, análogos estructurales de los corticosteroides naturales y en particular de los glucocorticoides.

Definición Operacional: Consumo de una dosis igual o mayor a 5 mg de prednisona o su equivalente por día, durante mínimo 3 meses, consignado en el expediente.

Tipo de variable: nominal dicotómica.

Escala de medición: 1: presente, 2: ausente.

- **Lupus Eritematoso Sistémico:**

Definición Conceptual : Enfermedad autoinmune crónica, que afecta al tejido conjuntivo, caracterizado por inflamación y daño tisular mediado por el sistema inmunitario, específicamente debido a la unión de anticuerpos a las células del organismo y al depósito de complejos antígeno-anticuerpo.

Definición Operacional: Presencia del padecimiento consignado en la historia clínica.

Tipo de variable: nominal dicotómica.

Escala de medición: 1: presente, 2: ausente.

- **Trasplante Renal:**

Definición Conceptual: es el trasplante de un riñón en una persona con enfermedad renal avanzada, típicamente clasificado como de donante fallecido o de donante vivo.

Definición Operacional: Presencia del padecimiento consignado en la historia clínica.

Tipo de variable: nominal dicotómica.

Escala de medición: 1: presente, 2: ausente.

- **Fiebre:**

Definición conceptual: Elevación de la temperatura corporal por encima de la variación Circadiana normal, como consecuencia de cambios en el centro termorregulador de la Región anterior del hipotálamo

Definición operacional: Valor consignado en expediente, definiéndolo como una Temperatura mayor a 38.3° C.

Tipo de variable: Cuantitativa continúa

Escala de medición: Grados centígrados

- **Rinorrea:**

Definición conceptual: Derrame de líquido de tipo seroso, mucoso, mucopurulento, Purulento, sanguíneo o de líquido cefalorraquídeo a través de las fosas nasales

Definición operacional: Síntoma consignado en el expediente.

Tipo de variable: Nominal dicotómica

Escala de medición: 1: Si 2: No

- **Diarrea:**

Definición conceptual: Trastorno digestivo que consiste en la emisión frecuente de heces Líquidas o pastosas a causa de un aumento en la motilidad o un defecto en la reabsorción De agua a nivel del intestino.

Definición operacional: Síntoma consignado en el expediente.

Tipo de variable: Nominal dicotómica

Escala de medición: 1: Si 2: No

- **Cefalea:**

Definición conceptual: Dolor continuo intracraneal, localizado o difuso, que puede estar

Provocado por distintas causas

Definición operacional: Signo consignado en el expediente.

Tipo de variable: Nominal dicotómica

Escala de medición: 1: Si 2: No

- **Disnea.**

Definición conceptual: Dificultad respiratoria que se suele traducir en falta de aire. Deriva en una sensación subjetiva de malestar que suele originarse en una respiración deficiente, englobando sensaciones cualitativas distintas variables en intensidad

Definición operacional: Síntoma consignado en el expediente.

Tipo de variable: Nominal dicotómica

Escala de medición: 1: Si 2: No

- **Tos.**

Definición conceptual: Liberación violenta del aire de los pulmones que se produce por contracción espasmódica repentina y a veces repetitiva de los músculos de la cavidad torácica

Definición operacional: Signo consignado en el expediente.

Tipo de variable: Nominal dicotómica

Escala de medición: 1: Si 2: No

- **Mialgias:**

Definición conceptual: malestar referido a nivel muscular, dependiente exclusivamente a nivel de musculo estriado.

Definición operacional: Síntoma consignado en el expediente.

Tipo de variable: Nominal dicotómica

Escala de medición: 1: Si 2: No

- **Artralgias:**

Definición conceptual: dolor referido a nivel articular, en una o varias articulaciones.

Definición operacional: Síntoma consignado en el expediente.

Tipo de variable: Nominal dicotómica

Escala de medición: 1: Si 2: No

- **Presión arterial media (PAM).**

Definición conceptual: Es la presión sanguínea promedio en un individuo durante un ciclo cardíaco

Definición operacional: Signo consignado en el expediente.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta

Escala de medición: mmHg

- **Frecuencia cardiaca.**

Definición conceptual: Número de latidos o contracciones de los ventrículos del corazón por minuto.

Definición operacional: Valor consignado en el expediente. si el valor que se obtiene es menor de 60 se dice que el paciente padece bradicardia* y si supera las 100 pulsaciones por minuto se habla de taquicardia*.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta

Escala de medición: Latidos por minuto

- **Frecuencia respiratoria.**

Definición conceptual: Número de inspiraciones por minuto

Definición operacional: Valor consignado en el expediente.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta

Escala de medición: Respiraciones por minuto

- **Hemoglobina.**

Definición conceptual: Pigmento rojo portador de oxígeno de los eritrocitos de los vertebrados, es una proteína con peso molecular de 64 450.

Definición operacional: Valor numérico consignado en la hoja de datos de hemoglobina sérica.

Tipo de variable: Cuantitativa continúa.

Escala de medición: gramos/decilitro.

- **Hematocrito.**

Definición conceptual: Porcentaje del volumen sanguíneo ocupado por los eritrocitos.

Definición operacional: Valor numérico consignado en la hoja de datos de hematocrito.

Tipo de variable: Cuantitativa continúa.

Escala de medición: porcentaje.

- **Linfocitos:**

Definición conceptual: tipo de leucocitos que forma parte del sistema inmunitario, fabricados por células linfoides en la medula ósea.

Definición operacional: Valor numérico consignado en la hoja de datos de linfocitos

Tipo de variable: Cuantitativa continúa.

Escala de medición: células/ microlitro

- **Monocitos:**

Definición conceptual: tipo de leucocitos que forma parte del sistema inmunitario. Su función principal es la fagocitosis.

Definición operacional: Valor numérico consignado en la hoja de datos de monocitos

Tipo de variable: Cuantitativa continúa.

Escala de medición: células/ microlitro

- **Glucosa sérica:**

Definición conceptual: Compuesto cristalino, incoloro, soluble en agua, que tiene la propiedad de ser dextrógiro.

Definición operacional: Nivel sérico de este compuesto consignado en la hoja de datos.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta.

Escala de medición: mg/dl.

- **Creatinina sérica:**

Definición conceptual: Proteína que se sintetiza en el hígado a partir de metionina, glicina y arginina, se fosforila en el músculo esquelético para formar fosforilcreatinina, la cual constituye una reserva importante de energía para la síntesis de ATP.

Definición operacional: Valor numérico reportado en la hoja de datos.

Tipo de variable: Cuantitativa continúa.

Escala de medición: mg/dl.

- **Aspartato aminotransferasa (AST) :**

Definición conceptual: Enzima que cataliza la reacción de transferencia de un grupo amino desde el L-aspartato al 2-oxoglutarato formándose L-glutamato y oxaloacetato. Se encuentra en varios tejidos especialmente corazón, el hígado y músculo. Se encuentran cantidades elevadas en casos de infarto agudo de miocardio, hepatopatía aguda, miopatías y en cualquier enfermedad con daño celular.

Definición operacional: Valor numérico de este compuesto consignado en la hoja de datos.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta.

Escala de medición: U/L.

- **Alanino aminotransferasa (ALT) :**

Definición conceptual: Enzima cataliza la transferencia de un grupo amino desde la alanina al alfa-cetoglutarato. Se encuentra en mayor concentración en el hígado y en menor medida en los riñones, corazón y músculos, es una aminotransferasa más específicamente hepática y aparece más elevada en las enfermedades hepáticas.

Definición operacional: Valor numérico de este compuesto consignado en la hoja de datos.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta.

Escala de medición: U/L.

- **Gamaglutamiltranspeptidasa(GGT):**

Definición conceptual: Enzima hepática que cataliza la transferencia de una porción de gamma-glutamil de glutatión a un aceptor que puede ser un aminoácido, un péptido o una molécula agua. Su presencia predomina a nivel de los hepatocitos, siendo un marcador de laboratorio de enfermedad hepática.

Definición operacional: Valor numérico de este compuesto consignado en la hoja de datos.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta.

Escala de medición: U/L.

- **Deshidrogenasa láctica (DHL):**

Definición conceptual: Enzima catalizadora oxidorreductasa, participa en el metabolismo energético anaerobio, se encuentra en muchos tejidos del cuerpo, pero su presencia es mayor en el corazón, hígado, riñones, músculos, glóbulos rojos, cerebro y pulmones. Su elevación en el suero es un signo inespecífico de que un órgano o tejido ha sido lesionado, así mismo también es un índice de proliferación

Definición operacional: Valor numérico de este compuesto consignado en la hoja de datos.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta.

Escala de medición: UI/L.

- **Proteínas totales séricas:**

Definición conceptual: Biomoléculas formadas por aminoácidos enlazados en cadenas mediante enlaces peptídicos, los cuales a su vez unen el grupo amino de un aminoácido al grupo carboxilo del siguiente.

Realizan funciones estructurales, inmunológicas, enzimáticas, homeostáticas, etc.

Definición operacional: Valor numérico de este compuesto consignado en la hoja de datos.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Escala de medición: gramos/dl.

- **Albúmina sérica:**

Definición conceptual: Proteína sintetizada por el hígado que es la más abundante en el plasma sanguíneo con un peso molecular de 67 000 daltons y que desempeña funciones de transporte, control del pH y regulación de la presión oncótica.

Definición operacional: Nivel sérico de este compuesto consignado en la hoja de datos.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Escala de medición: gramos/dl.

- **Bilirrubina total sérica:**

Definición conceptual: Pigmento biliar que resulta de la degradación de la hemoglobina sérica.

Definición operacional: Nivel sérico de este compuesto consignado en la hoja de datos.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Escala de medición: mg/dl.

- **Bilirrubina directa sérica:**

Definición conceptual: Pigmento biliar que resulta de la degradación de la hemoglobina sérica y posterior a su conjugación con ácido glucurónico, lo cual la hace más hidrosoluble.

Definición operacional: Nivel sérico de este compuesto consignado en la hoja de datos.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Escala de medición: mg/dl.

- **Bilirrubina indirecta sérica:**

Definición conceptual: Pigmento biliar que resulta de la degradación de la hemoglobina sérica, previo a su conjugación con ácido glucurónico.

Definición operacional: Nivel sérico de este compuesto consignado en la hoja de datos.

Tipo de variable: Cuantitativa continúa.

Escala de medición: mg/dl.

- **Creatinfosfoquinasa sérica (CPK):**

Definición conceptual: Enzima expresada por diferentes tejidos que cataliza la producción de fosfocreatina a través de fosforilación de una molécula de creatina, consumiendo una molécula de ATP en el proceso. Es una enzima dimérica por dos tipos de subunidades monoméricas, M y B, que se confirman para formar tres isoformas: MM, MB y BB, la principal proporción de la actividad total de la CPK se encuentra en los músculos esqueléticos y es predominantemente la isoenzima MM.

Definición operacional: Nivel sérico de este compuesto consignado en la hoja de datos.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta.

Escala de medición: mg/dl.

- **Tiempo de protrombina (TP):**

Definición conceptual: Determinación del tiempo de coagulación del plasma descalcificado en presencia de un exceso de tromboplastina tisular y calcio. Mide, conjuntamente, la protrombina y los factores VII, X y V (vía extrínseca de la coagulación), siempre que la tasa de fibrinógeno sea suficiente y no existan anticoagulantes circulantes.

Definición operacional: Valor numérico consignado en la hoja de datos

Tipo de variable: Cuantitativa discreta

Escala de medición: Segundos

- **Tiempo de tromboplastina activada (TTPa):**

Definición conceptual: Prueba para detectar defectos de coagulación del sistema intrínseco, añadiendo tromboplastina parcial activada a una muestra de plasma problema y a otra de plasma-control, plasma normal.

Definición operacional: Valor numérico consignado en la hoja de datos

Tipo de variable: Cuantitativa discreta

Escala de medición: Segundos

- **Prueba Rápida para influenza:**

Definición conceptual: Inmunoanálisis de flujo lateral que utiliza anticuerpos monoclonales de alta sensibilidad específicos para la detección de los antígenos de la influenza A y B.

Definición operacional: Se tomará resultado del resultado de la prueba realizada durante la hospitalización del paciente, esto de la hoja de recolección de datos.

Tipo de variable: Nominal dicotómica

Escala de medición: 1: Positiva 2: Negativa

- **Reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa en tiempo real para influenza AH1N1 2009 (PCR-RT):**

Definición conceptual: Método molecular consiste en extraer y cuantificar el ARN viral, luego se realiza la reacción de transcripción en reversa con la que se obtiene ADN complementario; enseguida, con el empleo de iniciadores específicos y de ciclos repetitivos, se realiza la PCR tiempo real de cuatro genes distintos que detectan en su conjunto influenza H1N1.

Definición operacional: Se tomará resultado del resultado de la prueba realizada durante la hospitalización del paciente, esto de la hoja de recolección de datos.

Tipo de variable: Nominal dicotómica

Escala de medición: 1: Positiva 2: Negativa

- **Patrón radiográfico normal:**

Definición conceptual: caracterizado por ausencia de anomalías.

Definición operacional: Presentar el patrón radiológico de acuerdo a médicos de radiología.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Escala de medición: 1: Presente, 2: Ausente

- **Patrón radiográfico reticular:**

Definición conceptual: Colección de innumerables opacidades lineares, pequeñas, que, en suma producen una apariencia que recuerda a una red, generalmente se presenta en enfermedades intersticiales

Definición operacional: Presentar el patrón radiológico de acuerdo a médicos de radiología.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Escala de medición: 1: Presente, 2: Ausente

- **Patrón radiográfico nodular:**

Definición conceptual: Caracterizado por la presencia de innumerables opacidades redondeadas y pequeñas con un rango de diámetro de 2 a 10 mm, su distribución no es necesariamente uniforme.

Definición operacional: Presentar el patrón radiológico de acuerdo a médicos de radiología.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Escala de medición: 1: Presente, 2: Ausente

- **Patrón radiográfico alveolar:**

Definición conceptual: Áreas que se atenúan y que por lo tanto aparecen con mayor opacidad que el área que las rodea, son productos de enfermedades que reemplazan el aire alveolar, generando una consolidación pulmonar.

Definición operacional: Presentar el patrón radiológico de acuerdo a médicos de radiología.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Escala de medición: 1: Presente, 2: Ausente

- **Antecedente de vacunación antiinfluenza:**

Definición conceptual: proceso por el cual se genera inmunidad contra una enfermedad, estimulando la producción de anticuerpos. Puede tratarse de una suspensión de organismos muertos o atenuados o de productos o derivados de microorganismos vivos.

Definición operacional: Haber sido inmunizado en el año previo a su ingreso hospitalario

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Escala de medición: 1: Presente, 2: Ausente

10. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes de ambos sexos
- Pacientes con diagnóstico de Infección por Virus de Influenza AH1N1 por prueba positiva de PCR-RT para Virus de Influenza AH1N1

Criterios de Exclusión:

- Pacientes embarazadas

Criterios de Eliminación:

- Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo

11. METODOLOGIA

Plan de Análisis:

Se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes que ingresaron al Servicio de Medicina Interna del Hospital de especialidades del CMN SXXI durante el período comprendido entre el mes de abril a diciembre del año 2009, y durante el periodo comprendido de enero y junio de 2014 con diagnóstico de Infección por Virus de Influenza AH1N1 por prueba positiva de PCR-RT para Virus de Influenza A (H1N1) según la definición de la OMS y el CDC. Si el paciente no presenta criterios de exclusión, se procederá a la recolección de datos en la hoja diseñada para este fin.

Se realizará análisis estadístico descriptivo y analítico, con SPSS Versión 21. Las variables con distribución normal se reportarán como medias y desviaciones estándar, las variables con distribución no normal se reportarán como medianas y percentiles 25 y 75. Las variables cualitativas y categóricas se reportarán como proporciones. La comparación de grupos se realizó con la prueba Chi cuadrada para variables nominales y ordinales y t de student de muestras no pareadas, para las medias. Se consideró significativa una $p < 0.05$. se evaluará la asociación entre los posibles factores de riesgo para desenlace fatal y estancia en UCI con tablas de 2x2, utilizando prueba de dependencia de Fisher y calculo de odds ratio para las mismas. Se realizará el análisis multivariado para las variables en las que la n lo permita.

Cálculo de la Muestra: No se requiere ya que fueron incluidos todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

12. CONSIDERACIONES ETICAS

Este protocolo se apega a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la salud, y de acuerdo a la misma, este proyecto se considera dentro de la Categoría I: Investigación sin riesgo. El protocolo sigue las normas deontológicas reconocidas por la declaración de Helsinki, y no viola los derechos de los pacientes. El protocolo será presentado para su validación al Comité de Investigación correspondiente. Al tratarse de un estudio retrospectivo y que no realizó ninguna intervención no se requirió carta de consentimiento informado y se realizó bajo estrictas normas de respeto a la confidencialidad de los datos obtenidos.

13. RECURSOS

Humanos:

- Residente del cuarto año de Medicina Interna
- Médico adscrito al servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades CMNSXXI
- Personal del Archivo Clínico del Hospital de Especialidades CMNSXXI

Materiales:

- Computadora
- Hojas blancas
- Fotocopias
- Impresora
- Lápices, plumas
- SPSS v21
- Excel

Económico:

- Propios de la institución, no se requiere financiamiento externo.

14. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 60 pacientes con diagnóstico de infección por Influenza AH1N1, 44 pacientes fueron del brote del año 2009 y 16 pacientes del brote del 2014, ingresados al servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades CMNSXXI, que contaban con PCR-RT positiva como método diagnóstico.

Las características generales de la población estudiada fueron como se detalla a continuación. Hubo un total de 29 hombres, que corresponde al 48.3% y 31 mujeres que corresponde al 51.7%, como se observa en las figuras 1 y 2.

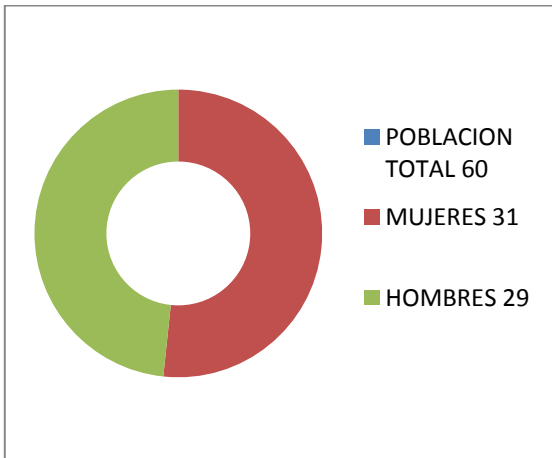


Figura 1

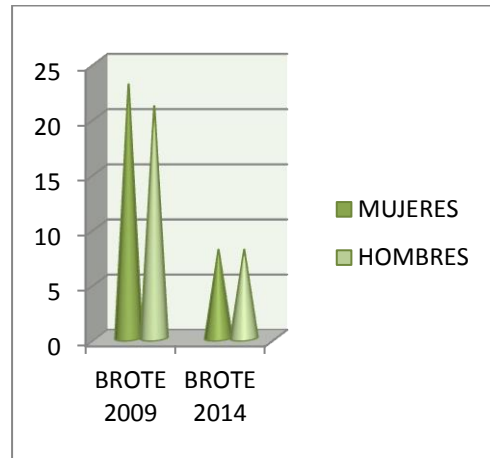


Figura 2

La media de edad en la población general fue de 40 años, con un rango entre 20 y 91 años. Las características clínicas y los antecedentes patológicos, así como su distribución en hombres, mujeres y en cada brote, se detallan en la tabla 1. Destaca que únicamente el 30% del total de pacientes tuvo antecedente de contacto, con un caso sospechoso de Influenza por virus de influenza AH1N1. El hábito tabáquico estuvo presente en el 43.3% de la población, con un valor de $p=0.212$.

CARACTERISTICAS GENERALES	BROTE INFLUENZA 2009 N= 44	BROTE INFLUENZA 2014 N=16
Edad- Md Pc 25-75	40 años (20-79)	41 años (28-91)
Genero -no. (%)	23 (52.3%) mujeres 21 (47.7%) hombres	8 (50%) mujeres 8 (50%) hombres
Antecedente de contacto previo -no. (%)	12 (27.3%) SI 32 (72.7%) NO	6 (37.5%) SI 10 (62.5%) NO
Tabaquismo- no. (%)	19 (43.2%) SI 25 (56.8%) NO	7 (43.8%) SI 9 (56.3%) NO

Tabla 1

Las comorbilidades más frecuentes en nuestro grupo de estudio se muestran en la figura 3 y en la tabla 2. Destaca la Diabetes Mellitus tipo 2, la Hipertensión Arterial Sistémica, ambas con un 23.3%, y la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), con un 16.7%. Mención aparte merecen los pacientes con inmunosupresión, siendo considerados en este grupo pacientes bajo tratamiento con corticoesteroides, inmunosupresores, post-trasplantados renales, con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico u otras condiciones reumatológicas, los cuales representan un 21% de nuestra población general.

Se encontraron diversas comorbilidades en nuestra población estudiada con la presentación de un solo caso; dichas enfermedades son: leucemia linfocítica aguda, cáncer, Infección por VIH, panhipopituitarismo, síndrome mielodisplásico, cardiopatía reumática, infección por VHC, intoxicación por tolueno, tuberculosis pulmonar, trombofilia, púrpura trombocitopénica idiopática, trombocitosis esencial, osteoartritis, enfermedad vascular cerebral, litiasis renal.

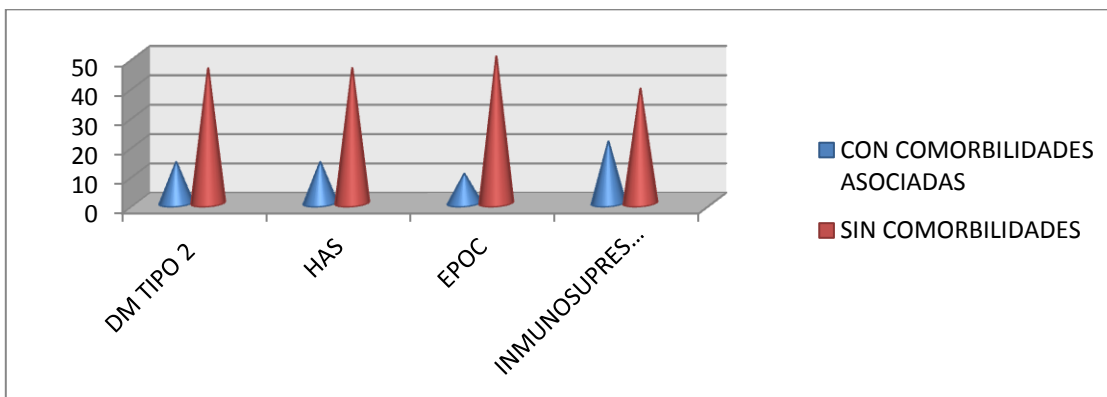


Figura 3

COMORBILIDADES ASOCIADAS	BROTE 2009	BROTE 2014
DIABETES MELLITUS TIPO 2- no. (%)	10 (22.7%) SI 34 (77.3%) NO	4 (25%) SI 12 (75%) NO
HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA- no. (%)	8 (18.2%) SI 36 (81.8%) NO	6 (37.5%) SI 10 (62.5%) NO
EPOC- no. (%)	7 (15.9%) SI 37 (84.1%) NO	3 (18.8%) SI 13 (81.3%) NO
INMUNOSUPRESION- no. (%)	17 (38.6%) SI 27 (61.4%) NO	4 (25%) SI 12 (75%) NO

Tabla 2

En lo que respecta a los datos clínicos, la tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, presión arterial media, frecuencia cardiaca, todas ellas al ingreso, no tuvieron relevancia a nivel estadístico, no siendo así para la frecuencia respiratoria, teniendo una mediana de 24, con un percentil 25-75 de 21-27.5 en el brote del año 2014, con una $p = <0.05$.

La fiebre fue el signo más frecuente en ambos brotes, presente en 53 de los 60 pacientes de nuestra población total, que corresponde al 88.3%, y estando presente en el 100% de los pacientes del brote del año 2014. Otros síntomas frecuentes fueron la tos en 47 pacientes que representa el 78.3%, cefalea en 46 pacientes representando el 76.7% de la población total, disnea en 39 pacientes, representando el 65%, mialgias en 34 pacientes que representa el 56.7%, artralgias en 25 pacientes que representa el 41.7%.

Destaca en nuestra población de estudio la presencia de dolor ocular, síntoma que fue referido en 17 pacientes, representando un 28.3% de nuestra población total, referida exclusivamente en el primer brote de influenza AH1N1, en el año 2009. Así mismo en 2 pacientes el síntoma inicial fue la hemoptisis.

Los detalles de los datos clínicos comentados, se resumen en la figura número 4 y la tabla número 3, que a continuación se muestra.

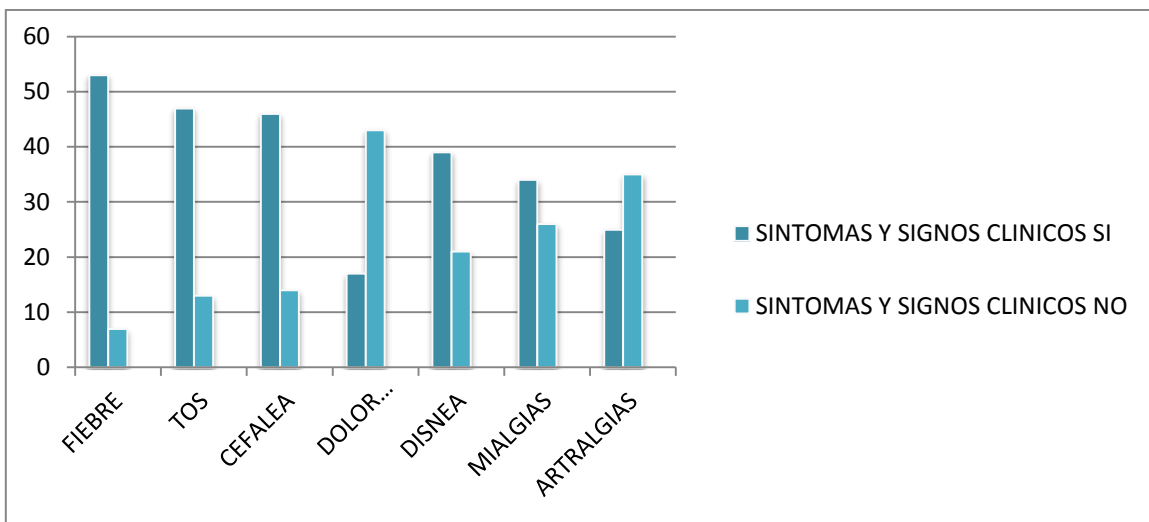


Figura 4

VARIABLES CLINICAS	BROTE 2009	BROTE 2014
Tensión Arterial Sistólica al ingreso- no. (%)	110 (110-120)	110 (100-120)
Tensión Arterial Diastólica al ingreso- no. (%)	70 (70-80)	70 (62.5-80)
Presión Arterial Media- no. (%)	87 (83-93)	83 (77.7-93)
Frecuencia Cardíaca al ingreso- no. (%)	83.5 (77.5-98)	90 (88.5-100)
Frecuencia Respiratoria al ingreso- no. (%)	20 (18-22.2)	24 (21-27.5)
Fiebre- no. (%)	37 (84.1%) SI 7 (15.9%) NO	16 (100%) SI 0 (0%) NO
Tos- no. (%)	34 (77.3%) SI 10 (22.7%) NO	13 (81.3%)SI 3 (18.8%) NO
Cefalea- no. (%)	34 (77.3%) SI 10 (22.7%) NO	12 (75%) SI 4 (25%) NO
Dolor ocular- no. (%)	17 (38.6%) SI 27 (61.4%) NO	0 (0%) SI 16 (100%) NO
Disnea- no. (%)	29 (65.9%) SI 15 (34.1%) NO	10 (62.5%) SI 6 (37.5%) NO
Mialgias- no. (%)	21 (47.7%) SI 23 (52.3%) NO	13 (81.3) SI 3 (18.8%) NO
Artralgias- no. (%)	16 (36.4%) SI 28 (63.6%) NO	9 (56.3%) SI 7 (43.8%) NO

Tabla 3

Los resultados de laboratorio, así como gasométricos más relevantes al ingreso hospitalario en ambos grupos estudiados son los siguientes: leucocitos totales con una media de 7,070 con un percentil 25-75 de 5132.5/9295, linfocitos con una media de 940 y desviación estándar de 547.15, monocitos con una media de 516 y desviación estándar de 400.94. Hemoglobina con una mediana de 13.9 y percentil 25-75

de 11.25/14.87, plaquetas con una mediana de 188 y percentil 25-75 de 130/233. Urea con una mediana de 29, y percentil 25-75 de 21.2/41.7, en la población general, sin embargo en el análisis de grupos individuales, en el brote de 2014, presenta un percentil 25-75 de 27.2/86, resultando en una $p < 0.05$, siendo este hallazgo bioquímico estadísticamente significativo. El resto de resultados de análisis bioquímicos y gasométricos, se resumen en la tabla número 4, a continuación.

EXAMENES LAB.	BROTE 2009	BROTE 2014
Leucocitos- <i>Md Pc 25-75</i>	7070 (4540-8852)	7400 (5725-13400)
Linfocitos – <i>M (DS)</i>	991 (582.7)	800 (418.6)
Monocitos – <i>M (DS)</i>	515 (384.1)	519 (457.5)
Hemoglobina- <i>Md Pc 25-75</i>	13.9 (10.9-14.8)	13.7 (11.4-15.4)
Plaquetas- <i>Md Pc 25-75</i>	187 (129.2-233)	196 (146.2-233.2)
Glucosa- <i>Md Pc 25-75</i>	104 (94-161.5)	119 (96-143)
Urea- <i>Md Pc 25-75</i>	28 (20.2-35.7)	39 (27.2-86)
Creatinina- <i>Md Pc 25-75</i>	0.79 (0.61-0.94)	0.83(0.71-1.6)
Albumina- <i>Md Pc 25-75</i>	3.7 (3.0-3.9)	3.3 (2.4-4.0)
Aspartatoaminotransferasa- <i>Md Pc 25-75</i>	27.5 (19-43.5)	38 (27-64.5)
Alaninoaminotransferasa- <i>Md Pc 25-75</i>	26 (18.2-43.5)	24.5 (16.2-71)
Deshidrogenasa láctica- <i>Md Pc 25-75</i>	431 (320.5-610.5)	507 (437.5-915)
Creatinfosfocinasa- <i>Md Pc 25-75</i>	135 (64.7-212.2)	148 (66.2-689.2)
Presión de O ₂ - <i>Md Pc 25-75</i>	51.1(25.6-60.8)	64.1 (31.9-75.8)
Presión de CO ₂ - <i>Md Pc 25-75</i>	30.5 (21.2-34.9)	32.2 (24.3-37.1)
Índice de Kirby- <i>Md Pc 25-75</i>	243.3 (122-289.7)	178.5 (113.2-222.7)

Tabla 4

Con respecto a los patrones radiográficos presentes al ingreso en nuestro grupo estudiado, se clasificó de acuerdo a la presencia de infiltrados de forma difusa o focal, siendo clasificada en 6 patrones: Intersticial focal y difuso, Alveolar focal y difuso, Nodular focal y difuso, y patrón radiográfico normal, como se muestra en la figura 5.

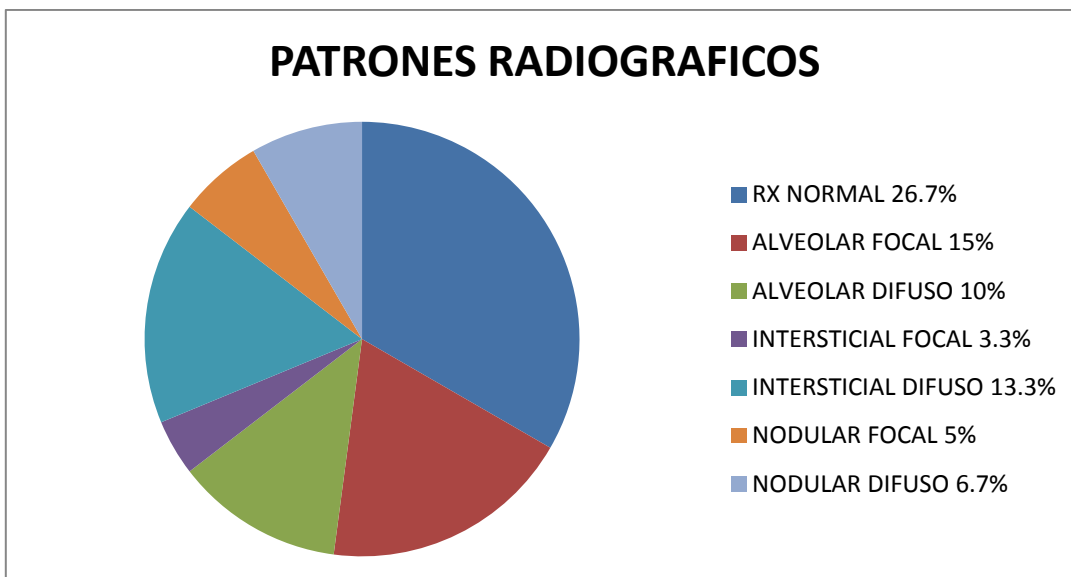


Figura 5

De los 60 pacientes estudiados, se recopiló información de 56 de ellos, no contando con 4 estudios radiográficos, correspondientes al brote de influenza del año 2009. Los resultados de acuerdo a la frecuencia de dichos patrones radiográficos es como se muestra a continuación: el más frecuente fue el patrón radiográfico normal en 16 pacientes, correspondiente al 26.7% de la población general, siendo este patrón consistente en ambos brotes, el segundo patrón radiográfico fue el alveolar focal, con 9 pacientes, correspondientes al 15% de la población total, el patrón intersticial difuso se presentó en 8 pacientes, representando un 13.3% de la población total, el patrón alveolar difuso se presentó en 6 pacientes, que representa el 10% del total de la muestra estudiada, el patrón nodular difuso, se presentó en 4 pacientes que representa un 6.7% del total, el patrón nodular focal, estuvo presente en 3 pacientes, representando el 5% de la población estudiada y el patrón radiográfico menos frecuente fue el intersticial focal, con solo 2 pacientes, representando el 3.3% del total de la población. El resumen de dichos hallazgos se presenta en la tabla número 5 que se muestra a continuación.

PATRONES RADIOGRAFICOS	BROTE 2009	BROTE 2014
PATRON RX INTERSTICIAL FOCAL no. (%)	2 (4.5%) SI 38 (86.4%) NO 4(9.1%) PERDIDO	0 (0%) SI 16 (100%) NO
PATRON INTERSTICIAL DIFUSO -no. (%)	5 (11.4%) SI 35 (79.5%) NO 4(9.1%) PERDIDO	3 (18.8%) SI 13 (81.3%) NO
PATRON ALVEOLAR FOCAL -no. (%)	7 (15.9%) SI 33 (75%) NO	2 (12.5%) SI 14 (87.5%) NO

	4(9.1%) PERDIDO	
PATRON ALVEOLAR DIFUSO -no. (%)	2 (4.5%) SI 38 (86.4%) NO 4(9.1%) PERDIDO	4 (25%) SI 12 (75%) NO
PATRON NODULAR FOCAL -no. (%)	3 (6.8%) SI 37 (84.1%)NO 4(9.1%) PERDIDO	0 (0%) SI 16 (100%) NO
PATRON NODULAR DIFUSO -no. (%)	2 (4.5%) SI 38 (86.4%) NO 4(9.1%) PERDIDO	2 (12.5%) SI 14 (87.5%) NO
RADIOGRAFIA NORMAL -no. (%)	11 (25%) SI 29 (65.9%) NO 4(9.1%) PERDIDO	5 (31.3%) SI 11 (68.8%) NO

Tabla 5

En lo que respecta a los desenlaces de la población estudiada, 9 pacientes fallecieron representando el 15% de la población total, 5 pacientes corresponden al brote de influenza del año 2009 y 4 corresponden al brote de influenza del año 2014.

De los 60 pacientes estudiados, al 100% se les administró tratamiento antiviral a base de oseltamivir a dosis establecida. Únicamente 4 pacientes correspondientes al brote de 2014, tenían el antecedente de vacunación para Influenza AH1N1, sin tener relevancia estadística.

11 de los pacientes analizados, correspondientes al 18.3% de la población total, ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos, 5 pacientes, que corresponde al 11.4% de la población estudiada, en el brote del año 2009 y 6 pacientes, que corresponde al 37.5% de la población estudiada, durante el brote del año 2014. El resumen de dichos resultados se muestra en las figuras 6 y 7 y en la tabla número 6 a continuación.

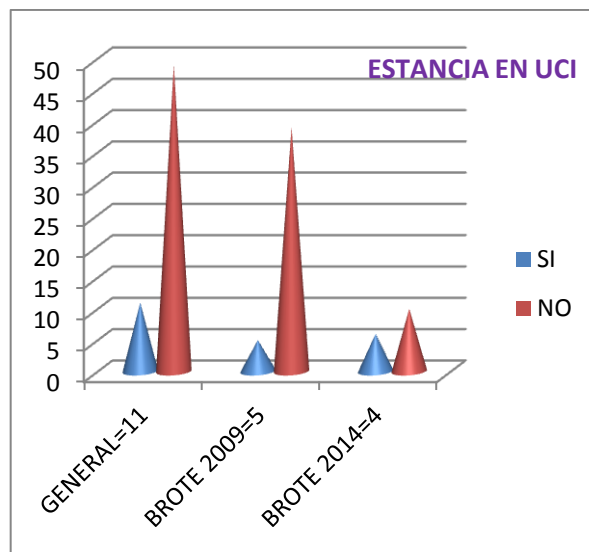
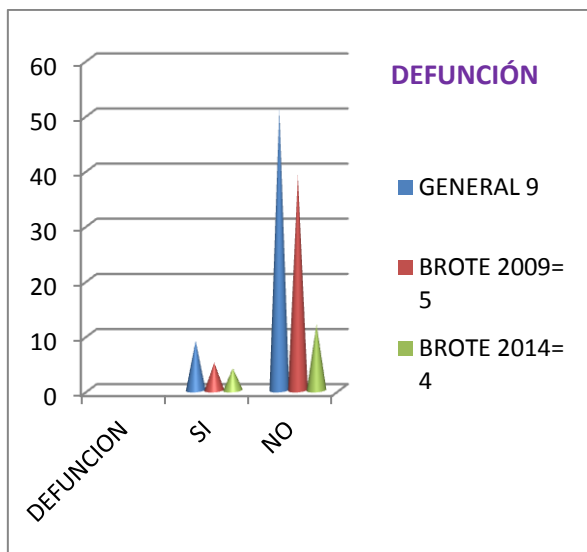


Figura 6

Figura 7

DESENLACE	BROTE 2009	BROTE 2014
ESTANCIA UCI -no. (%)	5 (11.4%) SI 39 (88.6%) NO	6 (37.5%) SI 10 (62.5%)NO
ANTEC VACUNACION -no. (%)	0 (0%) SI 44 (100%) NO	4 (25%) SI 12 (75%) NO
TX CON OSELTAMIVIR -no. (%)	44 (100%) SI	16(100%) SI
DEFUNCIÓN -no. (%)	5 (11.4%)SI 39 (88.6) NO	4 (25%) SI 12(75%) NO

Tabla 6

Una vez, que se describen las características basales de cada brote por separado, se procedió a realizar un análisis comparativo entre ambos grupos, con la metodología referida anteriormente, destacando con significancia estadística: frecuencia respiratoria al ingreso, dolor ocular, niveles séricos de urea, estancia en la UCI, y antecedente de vacunación, como se muestran los valores de P, en las tablas previamente mostradas.

En cuanto a los factores de riesgo para desenlace fatal y para estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, se realizó un análisis bivariado y se aplicó la prueba de Independencia de Fisher, reportando lo siguiente; Factores de riesgo para defunción: los pacientes que ingresaron con taquipnea (considerada en mayor de 24 rpm) se encontró un OR de 14.3 (IC .036-.476), pacientes con insuficiencia renal, un OR de 14.6 (IC .047-.427), respecto a los pacientes que ingresaron a la UCI, se encontró un OR de 5.5

(IC 1.5-6.4), pacientes menores de 40 años, se encontró un OR de 1.1 (IC .424-3.42), respecto al género, se encontró para el género femenino un OR de 1.87 (IC .515-6.7), con respecto a ambos brotes ,se obtuvo un OR de 2.60 para el brote 2014 (IC .139-1.48) y por último la inmunosupresión tuvo un OR de 1.07 (IC .299-3.87).los valores estadísticamente significativos fueron la taquipnea, falla renal, y estancia en UCI, con un valor de $p < 0.05$.

Los factores de riesgo para estancia en UCI analizados fueron taquipnea al ingreso, con un OR de 43.0 (IC .027-.279), Insuficiencia renal con un OR de 41.12 (IC .037-2.75), género femenino con un OR 1.6 (IC .531-5.01), brote del año 2014, con un OR de 4.6 (IC .107-.857), por último los días de estancia en UCI, l estancia mayor a 10 días, se asoció con un OR de 11.8 (IC .045-.493)

Los resultados mencionados, se detallan en la siguiente tabla.

FACTOR DE RIESGO PARA DEFUNCION	OR	IC 95%
TAQUIPNEA AL INGRESO	14.3	.036-.476
INSUFICIENCIA RENAL	14.6	.047-.427
ESTANCIA EN UCI	5.52	1.5-6.4
GENERO FEMENINO	1.87	.515-6.7
MENORES DE 40 AÑOS	1.10	.424-3.4
BROTE DE INFLUENZA AÑO 2014	2.60	.139-1.48
INMUNOSUPRESION	1.07	.299-3.87
FACTOR DE RIESGO PARA INGRESO A UCI	OR	IC 95%
TAQUIPNEA AL INGRESO	43.0	.027-.279
INSUFICIENCIA RENAL	41.1	.037-2.75
GENERO FEMENINO	1.6	.531-5.01
BROTE DE INFLUENZA AÑO 2014	4.6	.107-.857

Tabla 7

FACTORES DE RIESGO PARA DEFUNCIÓN

DEFUNCION/TAQUIPNEA

DEFUNCION	NO	SI	TOTAL	P. EXACTA DE FISHER
FREC. RESPIRATORIA NORMAL	43	3	46	
TAQUIPNEA	4	4	8	P=< 0.05
TOTAL	47	7	54	

DEFUNCION/INSUFICIENCIA RENAL

DEFUNCION	NO	SI	TOTAL	P. EXACTA DE FISHER
FUNCION RENAL NORMAL	47	4	51	
INSUFICIENCIA RENAL	4	5	9	P=< 0.05
TOTAL	51	9	60	

DEFUNCION/ESTANCIA EN UCI

DEFUNCION	NO	SI	TOTAL	P. EXACTA DE FISHER
NO ESTANCIA EN UCI	49	0	49	
ESTANCIA EN UCI	2	9	11	P=< 0.05
TOTAL	51	9	60	

DEFUNCION/EDAD

DEFUNCION	NO	SI	TOTAL	P. EXACTA DE FISHER
MENOR DE 40 AÑOS	25	6	31	
MAYOR DE 40 AÑOS	26	3	29	P= 0.05
TOTAL	51	9	60	

DEFUNCION/GENERO

DEFUNCION	NO	SI	TOTAL	P. EXACTA DE FISHER
FEMENINO	25	6	31	
MASCULINO	26	3	29	P= 0.05
TOTAL	51	9	60	

DEFUNCION/INMUNOSUPRESION

DEFUNCION	NO	SI	TOTAL	P. EXACTA DE FISHER
CON INMUNOSUPRESION	18	3	21	
SIN INMUNOSUPRESION	33	6	39	P= 0.05
TOTAL	51	9	60	

DEFUNCION/BROTE

DEFUNCION	NO	SI	TOTAL	P. EXACTA DE FISHER
BROTE 2009	39	5	44	
BROTE 2014	12	4	16	P= 0.05
TOTAL	51	9	60	

FACTORES DE RIESGO PARA INGRESO A UCI

INGRESO A UCI/TAQUIPNEA

INGRESO A UCI	NO	SI	TOTAL	P. EXACTA DE FISHER
FREC. RESPIRATORIA NORMAL	43	3	46	
TAQUIPNEA	2	6	8	P= < 0.05
TOTAL	45	9	54	

INGRESO A UCI/INSUFICIENCIA RENAL

INGRESO A UCI	NO	SI	TOTAL	P. EXACTA DE FISHER
FUNCION RENAL NORMAL	47	4	51	
INSUFICIENCIA RENAL	2	7	9	P= <0.05
TOTAL	49	11	60	

INGRESO A UCI/GENERO

INGRESO A UCI	NO	SI	TOTAL	P. EXACTA DE FISHER
FEMENINO	24	7	31	
MASCULINO	25	4	29	P= 0.05
TOTAL	49	11	60	

INGRESO A UCI/BROTE

INGRESO A UCI	NO	SI	TOTAL	P. EXACTA DE FISHER
BROTE 2009	39	5	44	
BROTE 2014	10	6	16	P= 0.05
TOTAL	49	11	60	

Tabla 8

15. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN:

El objetivo principal de nuestro estudio, es conocer, si hubo alguna diferencia a nivel epidemiológico, clínico, bioquímico, radiológico y gasométrico en los pacientes con diagnóstico confirmado por PCR-RT para Influenza tipo AH1N1, en los brotes del año 2009 y del año 2014.

En una población de 60 sujetos, en la que se distribuyeron de forma homogénea de acuerdo al género, y que la población tuvo una media de edad de 40 años, no se encontraron diferencias epidemiológicas, radiográficas o gasométricas significativas. En lo que respecta al ámbito clínico, es de destacar que el brote del año 2014, presentó mayor taquipnea que el brote del año 2009, con una frecuencia respiratoria promedio de 24, siendo uno de los predictores de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos, como se describirá más adelante. Con respecto al ámbito bioquímico, el parámetro en el que hubo diferencia significativa fue en los niveles séricos de urea, lo cual se encuentra reportado en varias series, destacando que pacientes con insuficiencia renal, son un grupo de riesgo para desarrollo de esta infección.

Los objetivos específicos de nuestro estudio incluían también determinar si hay factores de riesgo para una peor evolución clínica, encontrando en nuestro análisis que la frecuencia respiratoria al ingreso, los niveles séricos de urea, así como la estancia en la unidad de cuidados intensivos, fue estadísticamente significativo. Es relevante que, a pesar de tener un menor número de sujetos en el segundo brote, la mortalidad fue similar, con 5 pacientes en el año 2009 y 4 pacientes en el año 2014.

Otra variable a tener en cuenta es el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos, siendo estadísticamente significativo como factor de riesgo, los dos parámetros previamente comentados (niveles séricos de urea y frecuencia respiratoria al ingreso). De un total de 11 pacientes que ingresaron a la UCI, 6 fueron en el brote del año 2009 y 5 en el año 2014, 7 de estos pacientes fueron de género femenino y 4 de género masculino. De un total de 9 defunciones de pacientes que ingresaron a la UCI: 6 correspondieron al género femenino, de igual manera de estas 9 defunciones, 6 pacientes tenían menos de 40 años de edad, que pese a no tener significancia estadística, es de llamar la atención.

El último de los objetivos era ver el impacto que tiene la vacunación contra el virus para Influenza AH1N1, con respecto a la población sin antecedente de la misma. Este objetivo únicamente se aplicaría

al brote del año 2014, que del total de 16 pacientes, únicamente 4 pacientes que corresponde al 25% de la población total del brote, tenían el antecedente de vacunación, sin tener relevancia estadística significativa, como factor de riesgo en cuanto a evolución clínica, u otros factores asociados.

Una de las debilidades a considerar en el presente estudio, es que al ser un Hospital de tercer nivel y por lo tanto de referencia, se tomaron únicamente pacientes con prueba (+) por PCR-RT para Influenza AH1N1, y no así pacientes con cuadro clínico-radiológico sugestivo de dicha patología. Esto se debe a que muchos de los pacientes referidos de otras unidades médicas llegan con varios días de iniciado el cuadro clínico, lo cual contribuye a los falsos negativos en la prueba de PCR-RT.

16. CONCLUSIONES:

- De un grupo de 60 pacientes ingresados con diagnóstico por PCR-RT al Hospital de Especialidades CMN SIGLO XXI, en los brotes del año 2009 y 2014, se encontró homogeneidad con respecto al género, con 51.7% para mujeres y un 48.3% para hombres, con una media de edad de 40 años.
- No hubo diferencias epidemiológicas, clínicas, radiológicas ni gasométricas, estadísticamente significativas entre ambos brotes del 2009 y 2014
- Únicamente un 30% de pacientes tuvo el antecedente de contacto con pacientes con cuadro sospechoso de Influenza tipo AH1N1.
- Las comorbilidades más asociadas fueron: Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensión Arterial Sistémica, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica e Inmunosupresión.
- Un dato clínico importante reportado en nuestro estudio, en el brote de 2009, fue la presencia de dolor ocular, en 17 pacientes, correspondiente al 38.6%, no reportado en otras series.
- El patrón radiográfico más frecuente en ambos brotes fue el patrón normal, con un 26.7% seguido por los patrones alveolar e intersticial, con 15% y 13.3% respectivamente.

- A pesar de no tener significancia estadística se encontró de un total de 11 pacientes que ingresaron a UCI, 7 pacientes fueron mujeres y 4 hombres, de estos 11, 9 pacientes presentaron deceso, de los cuales 6 fueron mujeres y únicamente 3 fueron hombres. Con respecto al grupo etario en cuanto a defunción, 6 pacientes eran menores de 40 años y únicamente 3 tenían más de 40 años, lo cual se encuentra descrito en otras series publicadas, respecto a mayor mortalidad en adultos jóvenes y con pocas comorbilidades.
- Con respecto a la asociación entre los factores de riesgo y presencia de una peor evolución clínica, así como para defunción, Los niveles séricos de urea, la frecuencia respiratoria al ingreso, así como la estancia en Unidad de Cuidados Intensivos, fueron estadísticamente significativos.
- Por último del número total de pacientes con ingreso a UCI, 8 presentaron estancia prolongada (considerada en > de 10 días), y 3 pacientes tuvieron corta estancia en dicho departamento.

17. BIBLIOGRAFIA

1. Kidd M. Influenza viruses: update on epidemiology, features, treatment and vaccination. *Curr Opin Pulm Med*; 2014 Mar 14.
2. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices United States, 2013–2014. *Recomm Rep* 2013;62(RR-07):1-43.
3. Ewald PW. Influenza. In: *Evolution of infectious disease*. New York: Oxford University Press; 1994. p. 10–116.
4. Crosby AW. Influenza. In: Kiple KF, editor. *The Cambridge world history of human disease*. New York: Cambridge University Press; 1993. p. 807–11.
5. Aufderheide AC, Rodríguez-Martin C. Influenza. In: Aufderheide AC, Rodríguez- Martin C, editors. *The Cambridge encyclopedia of human paleopathology*. New York: Cambridge University Press; 1998. p. 210–2.
6. Sydenham T. Influenza. In: Major RH, editor. *Classic descriptions of disease*. Springfield (MA): Charles C. Thomas, Publisher; 1978. p. 201–2.
7. Stevens KM. The pathophysiology of influenzal pneumonia in 1918. *Perspect Biol Med* 1918;25:115–25.
8. Andrewes FW. The bacteriology of influenza. In: Great Britain Ministry of Health. *Reports on public health and medical subjects, no. 4: report on the pandemic of influenza, 1918–1919*. London: His Majesty's Stationery Office; 1920. p. 110–26.

9. Gaydos JC, Hodder RA, Top FH Jr, et al. Swine influenza A at Fort Dix, New Jersey (January-February 1976). II. Transmission and morbidity in units with cases. *J Infect Dis* 1977; 136 Suppl:S363
10. Khan K, Arino J, Hu W, et al. Spread of a novel influenza A (H1N1) virus via global airline transportation. *N Engl J Med* 2009; 361:212.
11. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 2009; 325:197.
12. World Health Organization. In focus: H1N1 now in the post-pandemic period. August 10, 2010. <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/index.html> (Accessed on September 21, 2010).
13. Debre R, Couvreur J. Influenza: clinical features. In: Debr_e R, Celers J, editors. *Clinical virology: the evaluation and management of human viral infections*. Philadelphia: WB Saunders; 1970. p. 507–15.
14. Van Voris LP, Young JF, Bernstein JM, et al. Influenza viruses. In: Belshe RB, editor. *Textbook of human virology*. Littleton (MA): PSG Publishing Company; 1984. p. 267–81.
15. Atmar RL. Influenza viruses. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al, editors. *Manual of clinical microbiology*. 9th edition. Washington, DC: ASM Press; 2007. p. 1340–51.
16. López-Cervantes M, Venado A, Moreno A, Pacheco-Domínguez RL, Ortega-Pierres G. On the spread of the novel influenza A(H1N1) virus in Mexico. *J Infect Dev Ctries* 2009; 3: 327–30.
17. Grijalva-Otero I, Talavera JO, Solorzano-Santos F, Vazquez-Rosales G, Vladislavovna-Doubova S, Pérez-Cuevas R, Miranda-Novales G, García-Peña C, Espinel- Bermúdez C, Torres

J, de la Peña JE. Critical analysis of deaths due to atypical pneumonia during the onset of the influenza A (H1N1) virus epidemic. *Arch Med Res.* 2009 Nov;40(8):662-8.

18. Fajardo-Dolci GE, Hernández-Torres F, Santacruz-Varela J, Rodríguez-Suárez J, Lamy P, Arboleya-Casanova H, Gutiérrez-Vega R, Manuell-Lee G, Córdova-Villalobos JA. Epidemiological profile of mortality due to human influenza A (H1N1) in Mexico. *Salud Publica Mex.* 2009 Sep-Oct;51(5):361-71.

19. Laguna-Torres VA, Benavides JG. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico. *Lancet.* 2009 Dec 19;374(9707):2032-3.

20. Echevarría- Zuno S, Mejía-Aranguré JM, Mar-Obeso AJ, Grajales-Muñiz C, Robles-Pérez E, González-León M, Ortega-Alvarez MC, Gonzalez-Bonilla C, Rascón-Pacheco RA, Borja-Aburto VH. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *Lancet.* 2009 Dec 19;374(9707):2072-9.

21. José María Navarro-Marí, José María Mayoral-Cortés, Mercedes Pérez-Ruiz, Jesús Rodríguez- Baño, Jordi Carratalá, Virtudes Gallardo-García. Infección en humanos por virus de la gripe A(H1N1): revisión al 30 de octubre de 2009 *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, Volume 28, Issue 7, Pages 446-452

22. Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, Vugia D, Harriman K, Matyas B, Glaser CA, Samuel MC, Rosenberg J, Talarico J, Hatch D; California Pandemic (H1N1) Working Group. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA.* 2009 Nov 4;302(17):1896-902.

23. Oliveira W, Carmo E, Penna G, Kuchenbecker R, Santos H, Araujo W, Malaguti R, Duncan B, Schmidt M; Surveillance Team for the pandemic influenza A(H1N1) 2009 in the Ministry of Health. Pandemic H1N1 influenza in Brazil: analysis of the first 34,506 notified cases of influenza-like illness with severe acute respiratory infection (SARI). *Euro Surveill.* 2009 Oct 22;14(42).

24. Dee S, Jayathissa S. Clinical and epidemiological characteristics of the hospitalized patients due to pandemic H1N1 2009 viral infection: experience at Hutt Hospital, New Zealand. *N Z Med J*. 2010 Apr 9;123(1312):45-53.
25. Surveillance Group for New Influenza A(H1N1) Virus Investigation and Control in Spain. New influenza A(H1N1) virus infections in Spain, April-May 2009. *Euro Surveill*. 2009 May 14;14(19).
26. Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, de la Torre A, Poblano-Morales M, Baltazar-Torres JA, Bautista E, Martinez A, Martinez MA, Rivero E, Valdez R, Ruiz-Palacios G, Hernández M, Stewart TE, Fowler RA. Critically Ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA*. 2009 Nov 4;302(17):1880-7.
27. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, Hanage WP, Van Kerkhove MD, Hollingsworth TD, Griffin J, Baggaley RF, Jenkins HE, Lyons EJ, Jombart T, Hinsley WR, Grassly NC, Balloux F, Ghani AC, Ferguson NM, Rambaut A, Pybus OG, Lopez-Gatell H, Alpuche-Aranda CM, Chapela IB, Zavala EP, Guevara DM, Checchi F, Garcia E, Hugonnet S, Roth C; WHO Rapid Pandemic Assessment Collaboration. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. *Science*. 2009 Jun 19;324(5934):1557-61.
28. Kelly H, Grant K, Williams S, Smith D. H1N1 swine origin influenza infection in the United States and Europe in 2009 may be similar to H1N1 seasonal influenza infection in two Australian states in 2007 and 2008. *Influenza Other Respi Viruses*. 2009 Jul;3(4):183-8.
29. Kelly HA, Grant KA, Williams S, Fielding J, Smith D. Epidemiological characteristics of pandemic influenza H1N1 2009 and seasonal influenza infection. *Med J Aust*. 2009 Aug 3;191(3):146-9.
30. Flores, G., Lozano, F, Noyola, M., Nellen, H. Influenza tipo AH1N1 en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, cap 13, pag 167-181. *Temas selectos medico-quirurgicos* 2013.

31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009 May 22;58(19):521-4.
32. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Heneghan CJ, Hama R, Thompson MJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children.
33. Scott A. Harper, John S. Bradley,^{2,3} Janet A. Englund,⁴ Thomas M. File,⁶ Stefan Gravenstein,^{7,8} Frederick G. Hayden,⁹ Allison J. McGeer,¹⁴ Kathleen M. Neuzil,^{4,5} Andrew T. Pavia,¹⁰ Michael L. Tappier,^{11,12} Timothy M. Uyeki and Richard K. Seasonal Influenza in Adults and Children—Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:1003–32.
34. Burke AC. Swine Influenza (H1N1) Pneumonia: Clinical Considerations. *Infect Dis Clin N Am* 24 (2010) 203–228.
35. Kunisaki KM, Janoff EM. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:493–504.
36. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: novel influenza A (H1N1) virus infection - Mexico, March-May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009 Jun 5;58(21):585-9.
37. L Abbo, A Quartin and M I Morris et al. Pulmonary imaging of pandemic influenza H1N1 infection: relationship between clinical presentation and disease burden on chest radiography and CT. *The British Journal of Radiology.* 2010 Apr 9; 83 645–651.
38. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A(H1N1) - United States, May-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009 Oct 2;58(38):1071-4.
39. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, Ramirez- Venegas A, Rojas-Serrano J, Ormsby CE, Corrales A, Higuera A,

Mondragon E, Cordova-Villalobos JA; INER Working Group on Influenza. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med.* 2009 Aug 13;361(7):680-9

40. Agarwal P, Cinti S, Kazerooni EA. Chest Radiographic and CT Findings in Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus (S-OIV) Infection. *AJR* 2009; 193:1488-1493

41. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, Sugerman DE, Druckenmiller JK, Ritger KA, Chugh R, Jasuja S, Deutscher M, Chen S, Walker JD, Duchin JS, Lett S, Soliva S, Wells EV, Swerdlow D, Uyeki TM, Fiore AE, Olsen SJ, Fry AM, Bridges CB, Finelli L; 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med.* 2009 Nov 12;361(20):1935-44.

42. Gooskens J, Jonges M, Claas EC, Meijer A, van den Broek PJ, Kroes AM. Morbidity and mortality associated with nosocomial transmission of oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) virus. *JAMA.* 2009 Mar 11;301(10):1042-6

43. Tuite AR, Greer AL, Whelan M, Winter AL, Lee B, Yan P, Wu J, Moghadas S, Buckeridge D, Pourbohloul B, Fisman DN. Estimated epidemiologic parameters and morbidity associated with pandemic H1N1 influenza. *CMAJ.* 2010 Feb 9;182(2):131-6.

44. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection - California, April-May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009 May 22;58(19):536-41.

45. Anderson, K. e. (2003). *Diccionario Mosby. Medicina, Enfermería y Ciencias de la salud.*(Sexta Edición ed., Vol. II).

46. *Diccionario de la Lengua Española - Vigésima segunda edición.* (2011).

47. Carrie Reed, Frederick J. Angulo, Estimates of the Prevalence of Pandemic (H1N1) 2009, United States, April–July 2009; *Emerg Infect Dis.* Dec 2009; 15(12): 2004–2007.

48. World Health Organization. In focus: H1N1 now in the post-pandemic period. August 10, 2010. <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/index.html> (Accessed on September 21, 2010).
49. Shrestha SS, Swerdlow DL, Borse RH, et al. Estimating the burden of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in the United States (April 2009-April 2010). *Clin Infect Dis* 2011; 52 Suppl 1:S75.
50. Belshe RB. Implications of the emergence of a novel H1 influenza virus. *N Engl J Med* 2009; 360:2667.
51. Li Q, Zhou L, Zhou M, et al. Epidemiology of human infections with avian influenza A(H7N9) virus in China. *N Engl J Med* 2014; 370:520.
52. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of avian influenza A(H7N9) virus causing severe human illness - China, February-April 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62:366.
53. Cowling BJ, Jin L, Lau EH, et al. Comparative epidemiology of human infections with avian influenza A H7N9 and H5N1 viruses in China: a population-based study of laboratory-confirmed cases. *Lancet* 2013; 382:129.
54. Kageyama T, Fujisaki S, Takashita E, et al. Genetic analysis of novel avian A(H7N9) influenza viruses isolated from patients in China, February to April 2013. *Euro Surveill* 2013; 18:20453.
55. Zhang L, Zhang Z, Weng Z. Rapid reassortment of internal genes in avian influenza A(H7N9) virus. *Clin Infect Dis* 2013; 57:1059.

56. Liu D, Shi W, Shi Y, et al. Origin and diversity of novel avian influenza A H7N9 viruses causing human infection: phylogenetic, structural, and coalescent analyses. *Lancet* 2013; 381:1926.
57. Kilbourne ED, editor. *The influenza viruses and influenza*. Orlando (FL): Academic Press; 1975.
58. Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, editors. *Textbook of influenza*. Oxford (UK): Blackwell Science; 1998.
59. Kim HM, Lee YW, Lee KJ, et al. Alveolar macrophages are indispensable for controlling influenza viruses in lungs of pigs. *J Virol* 2008;82:4265–74.
60. Bannerman DD, Goldblum SE. Mechanisms of bacterial lipopolysaccharide-induced endothelial apoptosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 284: L899–914.
61. Van Riel D, Munster V, de Wit E, et al. Human and avian influenza viruses target different cells in the lower respiratory tract of humans and other mammals. *Am J Pathol* 2007; 171: 1215–23.
62. Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD, et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 72–79.
63. Kandun IN, Wibisono H, Sedyaningsih ER, et al. Three Indonesian clusters of H5N1 virus infection in 2005. *N Engl J Med* 2006; 355:2186.
64. De Jong MD, Bach VC, Phan TQ, et al. Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med* 2005; 352:686.

65. Chen H, Yuan H, Gao R, et al. Clinical and epidemiological characteristics of a fatal case of avian influenza A H10N8 virus infection: a descriptive study. *Lancet* 2014; 383:714.
66. Hayden FG, Palese P. Influenza virus. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, editors. *Clinical virology*. 3rd edition. Washington, DC:ASM Press; 2009. p. 943–76
67. Cheng VC, To KK, Tse H, et al. Two years after pandemic influenza A/2009/H1N1: what have we learned? *Clin Microbiol Rev* 2012; 25:223.
68. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360:2605.
69. Belongia EA, Irving SA, Waring SC, et al. Clinical characteristics and 30-day outcomes for influenza A 2009 (H1N1), 2008-2009 (H1N1), and 2007-2008 (H3N2) infections. *JAMA* 2010; 304:1091.
70. United States Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for clinicians on identifying and caring for patients with swine-origin influenza A (H1N1) virus infection <http://www.cdc.gov/swineflu/identifyingpatients.htm> (Accessed on May 05, 2009).
71. CDC Report. Update: Swine Infuenza A (H1N1) Infections-California and Texas, April 2009. En <http://www.cdc.gov/mmwr>.
72. Cutler J, et al. Investigation of the first cases of human-to-huma infection with the new swine-origin influenza A (H1N1) virus in Canada. *CMAJ* 2009;181:159-63.
73. Legrand M, et al. Renal hypoxia and dysoxia after reperfusion of the ischemic kidney. *Mol Med* 2008;14:502-16.

74. Wakabayashi Y, Nakano T, Kikuno T, Ohwada T, Kikawada R. Massive rhabdomyolysis associated with influenza A infection. *Intern Med* 1994;33:450-3.
75. Annerstedt M, Herlitz H, Mölne J, Oldfors A, Westberg G. Rhabdomyolysis and acute renal failure associated with influenza virus type A. *Scand J Urol Nephrol* 1999;33:260-4.
76. Vanholder R, Sever MS, Ereğ E, Lameire N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1553-61.
77. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. *Science* 2009; 324: 1557–61.
78. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289: 179–86.
79. Vilchez RA, McCurry K, Dauber J, et al. Influenza virus infection in adult solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2002; 2: 287–91.
80. Scharpe J, Evenepoel P, Maes B, et al. Influenza vaccination is efficacious and safe in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2008; 8: 332–37.
81. Keshtkar-Jahromi M, Argani H, Rahnavardi M, et al. Antibody response to influenza immunization in kidney transplant recipients receiving either azathioprine or mycophenolate: a controlled trial. *Am J Nephrol* 2008; 28: 654–60.
82. Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1198–208.

83. Herron A, Dettleff G, Hixon B, et al. Infl uenza vaccination in patients with rheumatic diseases: safety and effi cacy. *JAMA* 1979; 242: 53–56.
84. Del Porto F, Lagana B, Biselli R, et al. Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis safety and immunogenicity. *Vaccine* 2006; 24: 3217–23.
85. Viasus D, Paño-Pardo JR, Pachón J, et al. Pneumonia complicating pandemic (H1N1) 2009: risk factors, clinical features, and outcomes. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90:328.
86. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:1071.
87. Jean C, Louie JK, Glaser CA, et al. Invasive group A streptococcal infection concurrent with 2009 H1N1 influenza. *Clin Infect Dis* 2010; 50:e59.
88. Cao B, Li XW, Mao Y, et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med* 2009; 361:2507.
89. Cunha BA, Pherez FM, Schoch P. Diagnostic importance of relative lymphopenia as a marker of swine influenza (H1N1) in adults. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1454.
90. Ayala E, Kagawa FT, Wehner JH, et al. Rhabdomyolysis associated with 2009 influenza A(H1N1). *JAMA* 2009; 302:1863.

91. Louie JK, Acosta M, Winter K, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009; 302:1896.
92. Agarwal PP, Cinti S, Kazerooni EA. Chest radiographic and CT findings in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus (S-OIV) infection. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193:1488.
93. Karadeli E, Koç Z, Uluşan S, et al. Chest radiography and CT findings in patients with the 2009 pandemic (H1N1) influenza. *Diagn Interv Radiol* 2011; 17:216.
94. 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 (Accessed on November 21, 2011).
95. Kumar S, Henrickson KJ. Update on influenza diagnostics: lessons from the novel H1N1 influenza A pandemic. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25:344.
96. Pollock NR, Duong S, Cheng A, et al. Ruling out novel H1N1 influenza virus infection with direct fluorescent antigen testing. *Clin Infect Dis* 2009; 49:e66.
97. Blyth CC, Iredell JR, Dwyer DE. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 361:2493.
98. Hung IF, To KK, Lee CK, et al. Effect of clinical and virological parameters on the level of neutralizing antibody against pandemic influenza A virus H1N1 2009. *Clin Infect Dis* 2010; 51:274.

99. 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> (Accessed on December 15, 2009).
100. Uyeki T. Antiviral treatment for patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A (H1N1). *N Engl J Med* 2009; 361:e110.
101. Aoki FY, Hayden FG. The beneficial effects of neuraminidase inhibitor drug therapy on severe patient outcomes during the 2009-2010 influenza A virus subtype H1N1 pandemic. *J Infect Dis* 2013; 207:547.
102. Han K, Ma H, An X, et al. Early use of glucocorticoids was a risk factor for critical disease and death from pH1N1 infection. *Clin Infect Dis* 2011; 53:326.
103. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:521.
104. Hancock K, Veguilla V, Lu X, et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* 2009; 361:1945.
105. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Effectiveness of 2008-09 trivalent influenza vaccine against 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-June 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:1241.
106. Cowling BJ, Ng S, Ma ES, et al. Protective efficacy of seasonal influenza vaccination against seasonal and pandemic influenza virus infection during 2009 in Hong Kong. *Clin Infect Dis* 2010; 51:1370.

107. Garcia-Garcia L, Valdespino-Gómez JL, Lazcano-Ponce E, et al. Partial protection of seasonal trivalent inactivated vaccine against novel pandemic influenza A/H1N1 2009: case-control study in Mexico City. *BMJ* 2009; 339:b3928.

108. Borse RH, Shrestha SS, Fiore AE, et al. Effects of vaccine program against pandemic influenza A(H1N1) virus, United States, 2009-2010. *Emerg Infect Dis* 2013; 19:439.

18. ANEXOS

ANEXO 1 - - ABREVIATURAS

DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2

HAS – Hipertensión Arterial Sistémica

ERC – Enfermedad Renal Crónica

EPOC- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Cronica

UCI- Unidad de Cuidados Intensivos

ANEXO 2 - HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

“ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS PACIENTES CON INFLUENZA AH1N1 EN EL BROTE DEL AÑO 2009 Y 2014 EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA, EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI”

GENERAL

Edad	
Género	

SÍNTOMAS

Fiebre	SI		NO	
Rinorrea	SI		NO	
Diarrea	SI		NO	
Cefalea	SI		NO	
Disnea	SI		NO	
Tos	SI		NO	
Mialgias	SI		NO	
Artralgias	SI		NO	

ANTECEDENTES

Tabaquismo	SI		NO	
Enfermedad Renal Crónica	SI		NO	
Uso de Esteroides >3 meses	SI		NO	
Diabetes Mellitus Tipo 2	SI		NO	
Hipertensión Arterial Sistémica	SI		NO	
Lupus Eritematoso Sistémico	SI		NO	
Trasplante Renal	SI		NO	

SIGNOS

FC	
FR	
PAM	

LABORATORIO

Hemoglobina		AST		BT	
Hematocrito		ALT		BD	
Linfocitos		GGT		BI	
Monocitos		DHL		CPK	
Glucosa		Proteínas Tot		TP	
Creatinina		Albúmina		TPT	

DIAGNÓSTICO

	Positivo	Negativo
Prueba Rápida Influenza		
PCR-TR		

PATRÓN RADIOGRÁFICO

Reticular	
Nodular	
Alveolar	
Normal	

Antecedente de vacunación: SI _____ NO _____