



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL



UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

TITULO

**SURGIMIENTO DEL NUEVO VIRUS DE LA INFLUENZA HUMANA TIPO A (H1N1) EN
MÉXICO.**

EXPERIENCIA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL C.M.N. S.XXI

TESIS QUE PRESENTA

DR. SALVADOR AMADEO FUENTES ALEXANDRO

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

ASESORES: DRA. SUSANA CASTAÑÓN ROBLES

DR. HAIKO NELLEN HUMMEL.

MÉXICO DF AGOSTO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

“SURGIMIENTO DEL NUEVO VIRUS DE LA INFLUENZA HUMANA TIPO A (H1N1) EN MÉXICO. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL C.M.N. S.XXI.”

ALUMNO:

Dr. Salvador Amadeo Fuentes Alejandro

Residente de 4o. Año en la especialidad de Medicina Interna, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI (HE CMN SXXI). Instituto Mexicano del Seguro Social.

TUTOR PRINCIPAL

Dra. Susana Castañón Robles

Maestra en Epidemiología Clínica. Coordinadora de programa adscrita a la División de desarrollo en la investigación de la Coordinación en Investigación en Salud.
Instituto Mexicano del Seguro Social.

ASESOR

Dr. Haiko Nellen Hummel

Médico Internista. Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.
Instituto Mexicano del Seguro Social.



REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación: 3 Suroeste.

Unidad de adscripción: H.E. U.M.A.E. C.M.N. S.XXI.



Autor:

Apellido Paterno: Fuentes

Materno: Alexandro

Nombre: Salvador Amadeo.

Matrícula: 99384955

Especialidad: Medicina Interna

Graduación: 28/02/2010.

Título de la tesis:

“SURGIMIENTO DEL NUEVO VIRUS DE LA INFLUENZA HUMANA TIPO A (H1N1) EN MÉXICO. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL C.M.N. S.XXI.”

Resumen: En abril del 2009 se identificó en México un brote epidémico por un nuevo virus de la influenza tipo A. Posteriormente la Organización mundial de la Salud (OMS) declaró la primera pandemia del siglo XXI. El análisis genómico indicó el surgimiento de un nuevo virus recombinante de origen porcino con componentes aviares y humanos

Objetivo. Describir las características clínicas, demográficas y de gabinete de los casos sospechosos y confirmados de infección por el Nuevo Virus de la Influenza Humana tipo A (NVIH-A) H1N1 que ingresaron al servicio de Medicina Interna (MI) del HE CMN SXXI, más una breve revisión de la literatura. **Material y métodos.** Se realizó una Encuesta Transversal Analítica, retrolectiva, a través de la revisión de los expedientes clínicos de todos los pacientes hospitalizados a MI del HE CMN SXXI con sospecha de de infección por NVIH-A (H1N1) en el período del 18 de abril al 19 de mayo de 2009. Mediante estadística descriptiva no paramétrica se analizaron los datos de las variables de interés para la totalidad de los casos; se formaron dos grupos de acuerdo al tipo de prueba positiva: prueba rápida y prueba confirmatoria. Se utilizó prueba de chi cuadrada para diferencia de proporciones de las variables cualitativas y U de Whitman para diferencia de medianas de las variables cuantitativas. El nivel de significancia fue $<.05$, a dos colas. **Resultados.** Se incluyeron 31 pacientes, 18 mujeres (58%), con una mediana de edad 39 años, de los cuales 12 tuvieron prueba rápida positiva y 5 RT-PCR positiva para NVIH-A (H1N1). De los casos confirmados, 100% presentaron fiebre, tos y cefalea, 60% dolor faríngeo, 40% diarrea y 20% disnea, 40% leucopenia, 60% con linfopenia y trombocitopenia y 20% neutropenia leve y anemia; 80% cursaron con acidosis metabólica, hipoxemia, hipocarbica y alcalosis respiratoria, 20% tuvo acidosis respiratoria, hipercarbica y anión gap elevado. La variación más evidente fue en la DHL ya que; 80% con infección por NVIH-A (H1N1) presentaban DHL elevada (>350 UI/L) al momento del ingreso con una media de 983 UI/L y en el caso que falleció alcanzó 2384 UI/L. Al comparar el grupo total con el que presentó neumonía por NVIH-A (H1N1) se encontró un valor de $p=.0005$ para diferencia de medianas en el valor de DHL. **Conclusiones.** Durante las pandemias los servicios de salud se ven rebasados en cuanto al número de visitas médicas, el suministro de medicamentos para el tratamiento específico y los servicios de hospitalización, por lo que la caracterización clínica y de laboratorio de todos los casos sospechosos y las posibles diferencias con los casos que presentaron prueba rápida para identificación de Influenza A y prueba confirmatoria por RT-PCR, es de vital importancia para la identificación de factores pronósticos que definan a pacientes con alto riesgo de complicaciones y necesidad de hospitalización.

Palabras Clave:

1) Influenza Humana. 2) Influenza Origen Porcino

3) H1N1.

Páginas:

Ilustraciones:

Tipo de Investigación: _____

Tipo de Diseño: _____

Tipo de Estudio: _____

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3601.

DICTAMEN DE LA TESIS:

“SURGIMIENTO DEL NUEVO VIRUS DE LA INFLUENZA HUMANA TIPO A (H1N1) EN MÉXICO. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL C.M.N. S.XXI.”

AUTORIZADO.

CON NÚMERO DE REGISTRO: **R-2009-3601-144**

DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ.

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD.
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.

DR. HAIKO NELLEN HUMMEL.

PROFESOR DEL CURSO.
JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.

TUTOR

DRA. SUSANA CASTAÑÓN ROBLES

Maestra en Epidemiología Clínica. Coordinadora de programa adscrita a la División de desarrollo en la investigación de la Coordinación en Investigación en Salud. Instituto Mexicano del Seguro Social.

ASESOR

DR. HAIKO NELLEN HUMMEL

Médico Internista. Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Siglo XXI". Instituto Mexicano del Seguro Social.

ÍNDICE

1) DATOS DE LA TESIS	1
2) INTRODUCCIÓN	8
3) ANTECEDENTES	9
- Influenza Estacional	9
- Orígenes “Novel” Virus de la Influenza Humana A (H1N1)	10
- Estructura Genómica	12
- Historia Natural	13
4) OBJETIVOS	15
5) JUSTIFICACIÓN	16
6) MATERIAL Y MÉTODOS	16
- Diseño del Estudio	16
- Universo de Trabajo	16
- Variables	17
- Selección de la Muestra	23
- Procedimientos	24
- Análisis Estadístico	24
- Aspectos Éticos	25
- Recursos	25
- Cronograma de Actividades	26
7) RESULTADOS	26
8) DISCUSIÓN	31
9) CONCLUSIONES	33
10) BIBLIOGRAFÍA	34

INTRODUCCIÓN.

En abril del 2009, una nueva cepa del virus de la Influenza Humana A (H1N1) se identificó en México como el responsable de un brote epidémico. La secretaria de Salud de México emitió una alerta epidemiológica el 16 de abril, se informó decesos en pacientes previamente sanos con edades entre los 13 y 47 años. ^[1] Posteriormente la Organización mundial de la Salud (OMS) declaró la primera pandemia del siglo XXI el día 11 de junio de 2009. De acuerdo a la OMS al día 17 de junio del 2009 este nuevo virus se ha expandido a 76 países, con 37 mil 204 casos reportados y 91 muertes asociadas. Estados Unidos en esa fecha registraba el mayor número de casos confirmados, con 17 mil 855. ^[2] Se realizó el análisis genómico del nuevo virus identificado por el Centro para La Prevención y Control de Enfermedades de EEUU (CDC por sus siglas en inglés) e indicó una cercana relación con un virus recombinante de origen porcino asilado previamente en América del Norte, Europa y Asia, sin embargo con componentes aviáres y humanos dentro del mismo genoma, ^[3] indicando así la emergencia de un nuevo virus con alta virulencia y en un principio con mortalidad alta. ^[1,3] La Secretaría de Salud de México al día 19 de mayo del 2009 contabilizó 3,734 casos confirmados de infección por el nuevo virus de la influenza humana A (H1N1), 74 defunciones, para una tasa de mortalidad de 2%; 55.4% de estas defunciones se presentaron en mujeres. Lo que llamó poderosamente la atención desde el inicio de la pandemia fue que no había diferencia de sexo en la incidencia de la infección ya que el 50% de los infectados eran mujeres, sin embargo si se mostró una mayor mortalidad en las mujeres en el grupo de edad de 50-59 años (80%). ^[4] El 77.2% de las defunciones se registraron en los grupos de edad que comprenden de los 20 a los 54 años. Si bien las 32 entidades federativas del país registraron casos confirmados; la mayor parte se concentró en el Distrito Federal con 1529 casos al día 19 de mayo de 2009 y 32 defunciones (43.2%), seguido en orden descendente por Veracruz, Yucatán, San Luis Potosí y Jalisco ^[4]. Si bien aún no se cuenta con el reporte oficial de la cifra total de pacientes atendidos en nuestro instituto si se cuenta con el total de defunciones, al 19 de mayo del 2009 eran 33, seguido del Instituto de Seguridad Social y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) con 6 defunciones y la Secretaría de Salud del Distrito Federal (SSDF) con 7, sin embargo, la Secretaría de Salud estimó que el número de pacientes atendidos en nuestro instituto superó por mucho a las demás instituciones públicas de salud de nuestro país. ^[5] Debido a la relevancia de esta pandemia, consideramos de importancia informar las características clínicas, bioquímicas y radiológicas de los pacientes atendidos en nuestro centro hospitalario.

ANTECEDENTES.

Influenza Estacional

El virus de la Influenza A pertenece a la familia *Orthomyxoviridae*, Género *Influenzavirus A*, y es considerada desde hace más de 10 años la mayor enfermedad pandémica que amenaza al género humano. De acuerdo a estimaciones estadísticas puede infectar a 30% de la población mundial en unos cuantos meses y alcanzar la cifra de 130 millones de muertes en el primer año de una pandemia; ^[6] 4 veces por arriba del total de muertes causadas por el HIV en 30 años.

Los orthomyxovirus son virus RNA de una cadena, incluyen a los géneros *Isavirus*, *Thogotovirus* y los 3 géneros de influenza virus: A, B y C. Los *Isavirus* son causantes de enfermedades en los peces, los *thogotovirus* incluyen diversos virus causantes de encefalitis que se transmiten de mamífero a mamífero por medio de mordeduras/picaduras, ^[7] y de los virus de la influenza solo son clínicamente significativos los serotipos A y B. Los rivales de la influenza A, como causantes o posibles causantes de pandemias (VIH-1, Ébola, SARS, plaga neumónica), tienen mayor mortalidad si no son tratados, sin embargo carecen de la rápida transmisión inter-personal (VIH) o de su distribución estacional universal (Ébola, SARS). ^[6]

Recientemente se ha caracterizado la evolución clínica de la influenza A estacional (H1N1) como leve, la influenza B moderada y la influenza A estacional (H3N2) como severa, lo que corresponde a 66, 81 y 99 hospitalizaciones por cada 100,000 habitantes respectivamente, ^[3,9] con el 80% de las muertes debidas al serotipo H3N2. ^[9]

Los virus de la influenza son la causa más común de infección respiratoria en los adultos, ^[10] y están asociados con una alta morbilidad y mortalidad, especialmente en niños menores de 5 años, ancianos y personas con enfermedades crónicas. ^[11] Tan solo en países del norte de América la infección por influenza produce 200,000 hospitalizaciones al año y 36,000 muertes en una típica temporada estacional endémica. ^[11] Así mismo se ha estimado que 250,000-500,000 muertes ocurren al año a nivel mundial; ^[12] lo que la coloca en la enfermedad prevenible por vacunación con mayor número de muertes. ^[6,11]

La infección por influenza A estacional generalmente se caracteriza por un inicio agudo de fiebre, mialgias y síntomas en el tracto respiratorio, en personas sanas la mayoría de las veces se resuelve sin mayores consecuencias ^[9] sin embargo, condiciones médicas crónicas como lo son las

cardiopatías, enfermedad pulmonar, diabetes, enfermedad renal crónica, enfermedad reumatológica, demencia, enfermedad vascular cerebral, son factores de riesgo alto para presentar complicaciones.^[8,9] Otros grupos de riesgo identificados para presentar complicaciones asociado a la infección por influenza son las pacientes embarazadas y los inmunocomprometidos. Las pacientes embarazadas comparadas con las que no presentan este estado, desarrollan mayores eventos cardiopulmonares adversos durante la infección por influenza estacional, independientemente si es embarazo de riesgo o no.^[13] Los pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o que han desarrollado síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) la presentación clínica típica de la influenza estacional es con fiebre y síntomas respiratorios, aún a pesar de la vacunación,^[14] además la duración de la hospitalización y la mortalidad son mayores en éste grupo de pacientes.^[15,16]

La complicación más frecuente y seria, sin importar edad y estatus de salud, es a nivel pulmonar.^[9] Existen 4 categorías principales para esta complicación: neumonía por influenza primaria, neumonía bacteriana secundaria, neumonía asociada a patógenos inusuales o en pacientes inmunocomprometidos y exacerbaciones de enfermedad pulmonar crónica; sin embargo también existen en gran proporción complicaciones cardiovasculares, sobre todo en pacientes de edad avanzada, y menos frecuentemente complicaciones neuromusculares.^[9]

Además de los brotes anuales durante el invierno, virus antigénicamente “nuevos” de influenza A ocasionalmente han emergido, causando pandemias mundiales, con un promedio calculado de 3 veces cada siglo.^[17,18] Por ejemplo en los 120 años pasados han ocurrido 4 pandemias: 1889, 1918, 1957 y 1968.^[19,20] La pandemia de 1918; la mas desastrosa registrada por la historia, causó 675,000 muertes en EEUU y se calcula cerca de 50-100 millones de muertes a nivel mundial.^[18,19]

“Novel” Influenza Humana A H1N1.

Orígenes.

Desde 1998 en Estados Unidos de Norteamérica se identificaron virus porcinos de influenza A emergentes de una combinación genética única, se catalogaron como “virus de influenza porcina triple-recombinante”, los cuales contienen genes de influenza A humana, influenza A aviar e influenza A porcina,^[21,22] y que tiene como hospedero natural a los cerdos, sin embargo 12 casos de infección a humanos con dichos virus se identificaron en los Estados Unidos de América de 2005 a 2009.^[23]

Desde los años 90 hasta la fecha, se han identificado en varias regiones de Asia y Europa diferentes cepas de Virus de Influenza A en puercos enfermos que contienen genes codificadores para neuraminidasa y proteínas de matriz diferentes a los genes identificados de cerdos enfermos con Virus de Influenza A en Norteamérica. Se ha catalogado a los primeros de manera general como Virus de Influenza A porcina Euroasiáticos.^[21]

A principios de abril del 2009 se identificó en México, a través de la OMS, un virus de Influenza A que no pudo ser subtipificado en laboratorios de Canadá y Estados Unidos de América, el cual causaba un síndrome febril con falla respiratoria en pacientes jóvenes catalogados como previamente sanos,^[1] pero fue hasta el 15 y 17 de abril que el CDC identificó en 2 pacientes norteamericanos que se trataba de un nuevo virus de influenza humana tipo A de origen porcino (H1N1), el cual estaba caracterizado por una combinación única de segmentos genéticos que no había sido identificado previamente entre infecciones humanas o porcinas de influenza A.^[22] El virus fue llamado como nuevo virus de Influenza Humana tipo A (NVIH-A) (H1N1) el cual posee material genético de virus porcinos euroasiáticos y porcinos norteamericanos, virus de influenza A humana H3N2 e influenza aviar según lo reportado recientemente por Trifonov y Cols.^[3] El esquema del genoma del NVIH-A (H1N1) se representa en la Figura 1.

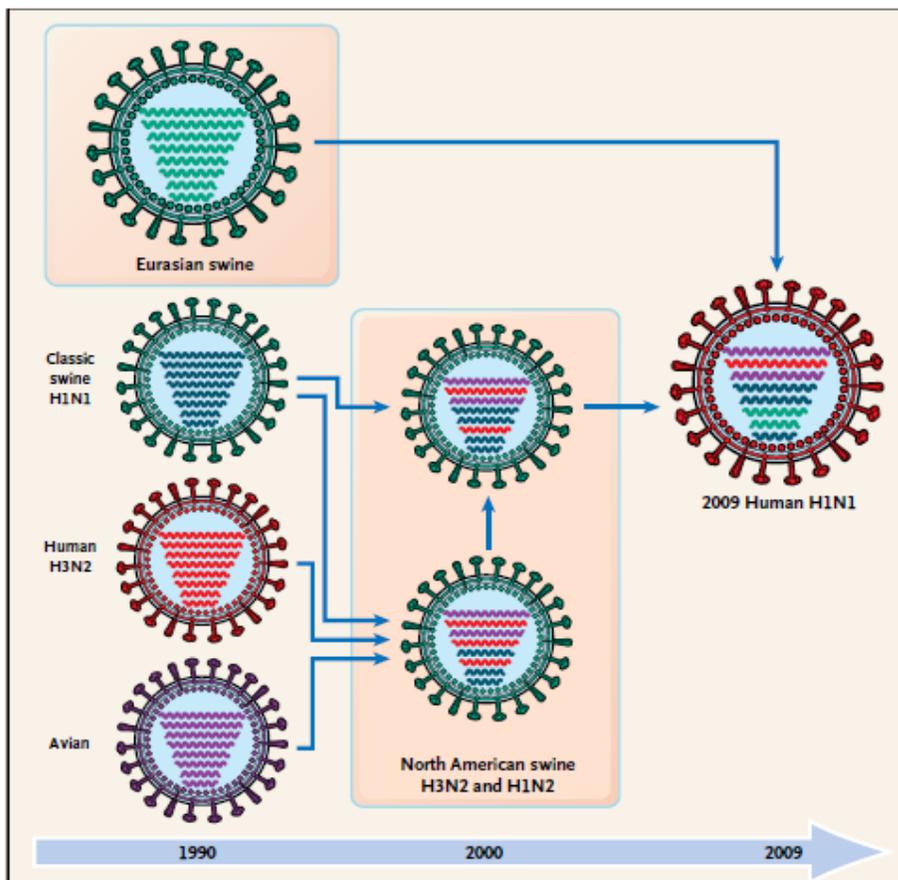


Figura 1. Historia de los eventos de recombinación genética en la evolución del Virus de la Influenza A (H1N1) del 2009. Tomado de Referencia No. 3

Estructura Genómica.

El CDC desarrollo una prueba basada en reacción en cadena de polimerasa reversa en tiempo real (RT-PCR por sus siglas en inglés) para detectar virus de influenza estacional serotipos A, B, H1, H3 (humanos) y H5 (aviares).^[22] Durante el 2008 este mismo organismo realizó las primeras pruebas específicas contra el virus de influenza A de origen porcino (serotipos H1 y H3) en el estudio de los primeros casos de infección en humanos por este tipo de virus durante el año mencionado. Por lo tanto el estudio genómico de los virus aislados de los 2 primeros casos registrados en Estados Unidos de Norteamérica por el nuevo virus de influenza A humana (H1N1), llevado a cabo por el CDC, se pudo realizar de manera inmediata utilizando los ajustes previos existentes para detectar virus de influenza de origen porcino.

El genoma del NVIH-A contiene seis segmentos genéticos (PB2, PB1, PA, HA, NP, y NS) que son similares a los previamente descubiertos en virus circulantes entre las manadas de cerdos en Norteamérica y que infectaron a humanos entre el 2005 y el 2009 catalogados como virus de influenza A porcina triple-recombinante H1. Los genes que codifican la neuraminidasa (NA) y la proteína M (M) están relacionados de manera estrecha con influenza virus A de origen porcino que circulan entre la población de cerdos de Asia y Europa, también llamado virus influenza A de origen porcino euroasiático.^[3, 21,22] (Ver Figura 2)

Además se encontró cerca de 5 cambios en nucleótidos lo que resultó en 4 cambios de aminoácidos en el gen HA. Con respecto al gen que codifica para la NA como se comento previamente tiene un homólogo cercano a los virus de origen porcino euroasiáticos en particular el “*A/swine/Belgium/1/83 H1N1*”. El análisis del gen M demostró una mutación de la serina 31 a asparagina, lo que le confiere resistencia a los fármacos bloqueadores de M2 (amantadina, rimantadina, etc.) sin embargo información tanto de secuencia genética como funcional demostró que el virus es susceptible a la inhibición de la neuraminidasa por fármacos específicos (oseltamivir, zanamivir).^[3,21,22] Por lo tanto este fenotipo es típico de la línea de virus euroasiática y no de la línea previamente aislada en el continente americano.

La nueva y particular combinación genética de los segmentos del nuevo virus de la influenza no había sido nunca identificados en México, Estados Unidos de Norteamérica o en alguna otra parte del mundo.^[21]

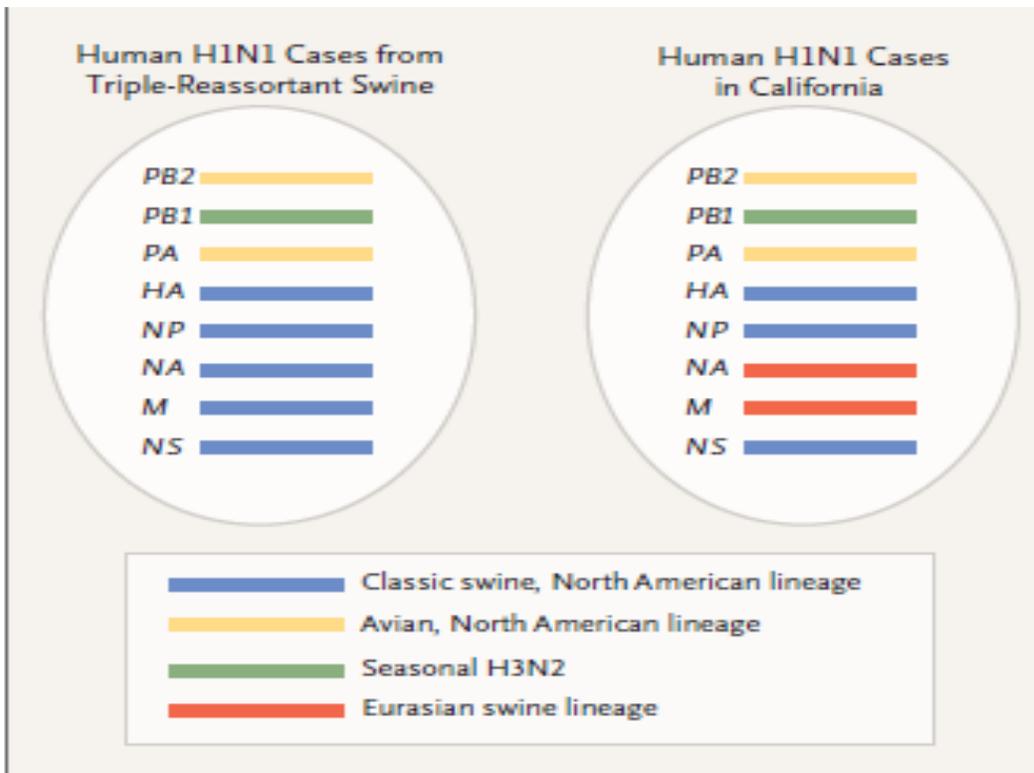


Figura 2. Comparación de virus de la influenza H1N1 de origen porcino con el nuevo virus de la influenza H1N1 identificado en EEUU y causante de la actual pandemia. HA: gen de hemagglutinina, M: gen de la proteína M, NA: gen de neuraminidasa, NP: gen de núcleo-proteína, NS: gen de proteína no estructural, PA: gen de PA polimerasa, PB1: gen de PB1 polimerasa, PB2: gen de PB2 polimerasa. Tomado de Referencia No. 21

Historia natural.

De acuerdo a estudios epidemiológicos y por la continua identificación de nuevos casos de NVIH-A (H1N1) en el mundo se sabe que la transmisión humano-humano es sostenida y viable. Los modos de transmisión de este nuevo virus son al momento desconocidos, sin embargo han sido propuestos diferentes mecanismos, en base a estudios previos de transmisión tanto de la influenza estacional como de los últimos casos reportados de infección de virus de influenza de origen porcino a humanos. Por lo tanto se cree que la diseminación por “gotas” aéreas de partículas grandes (y posiblemente por “gotas” aéreas de partículas pequeñas) expelidas durante un ataque de tos o estornudo de un paciente infectado es el mecanismo de diseminación más común.^[24] Otro potencial modo de transmisión del virus es a través del contacto con fómites que han sido contaminados con material respiratorio o gastrointestinal.^[25] Debido a que algunos de los pacientes infectados con virus de influenza de origen porcino y del NVIH-A (H1N1) han presentado vómito y diarrea, se debe considerar que la replicación viral en tracto gastrointestinal con descarga viral en las heces es importante y por lo tanto la ruta de transmisión fecal-oral es factible,^[21] sin embargo este modo de transmisión debe ser investigada ulteriormente.

El período de incubación de los virus de origen porcino^[23] y del NVIH-A (H1N1)^[21] según las observaciones en la actual pandemia, oscila entre 2 y 7 días. En base a información de estudios en influenza estacional, el período de contagiosidad de un individuo oscila entre 1 día previo al inicio de los síntomas y hasta 5-7 días posteriores al inicio de los síntomas y/o hasta que los síntomas se resuelvan,^[8,10,26] por lo tanto se ha tomado como referencia para la influenza de origen porcino y para el NVIH-A este margen de contagiosidad. En pacientes pediátricos así como en pacientes inmunocomprometidos o gravemente enfermos el periodo de contagiosidad pudiera ser más prolongado.^[26]

Se ha observado que al menos el 60% de los pacientes presentan edad entre 18 años o menor, lo que ha sugerido que los pacientes pediátricos y los adultos jóvenes son más susceptibles a la infecciones con influenza de origen porcino, en comparación con la población senil, expertos en virología sugieren que se debe a diferencias en las redes sociales y de comportamiento lo que ha retrasado la transmisión en las personas de adultos mayores^[23] sin embargo, algunos otros refieren la posibilidad que exista, hasta cierto nivel, una protección cruzada contra virus de origen porcino emergentes en ésta población senil, debido a la presencia de anticuerpos pre-existentes contra otros tipo de influenza A (por ejemplo el H1N1 común). Ésta última idea ha surgido gracias a las investigaciones serológicas en 1976 para el desarrollo de la vacuna contra influenza estacional.^[21] Estas suposiciones científicas están por confirmarse de acuerdo a la evolución de la actual pandemia mundial de NVIH-A (H1N1) ya que el número de nuevos casos confirmados se espera vaya en aumento.

La referencia en cuanto a las manifestaciones clínicas, evolución de la enfermedad y pronóstico no han sido aún bien delimitadas y solo la observación de la actual pandemia irá proporcionando mayor conocimiento respecto al comportamiento de este nuevo virus, sin embargo ya se cuenta con la experiencia mexicana para darnos una idea somera del comportamiento de este nuevo virus.^[1,4,25] Un trabajo reciente hace correlación con el nuevo virus de la influenza humana H1N1 y los virus de origen porcino previamente estudiados.^[21] La mayoría de los caso de influenza de origen porcino confirmados por PCR se han caracterizado por ser un cuadro respiratorio no complicado y autolimitado, los síntomas son similares a los que se presentan en los cuadros de influenza estacional como lo son la presencia de tos, faringitis, rinorrea, cefalea y mialgias; sin embargo el 38% de los casos confirmados presentan vómito o diarrea, 2 síntomas que no son típicos de la influenza estacional.^[21,23] Por otro lado la enfermedad ha tenido diferentes espectros de severidad según el país afectado, en EEUU algunos pacientes requirieron hospitalización y en su último reporte publicado en revistas científicas 2 pacientes han fallecido a causa de este nuevo virus,^[21] por otro lado en nuestro país reporta al día 19 de mayo del 2009 se han reportado 3,734 casos confirmados de infección por el nuevo virus de la influenza humana A (H1N1), con 74 defunciones, dichas defunciones corresponden al 2% del total de casos, 55.4% de los casos son del sexo femenino.^[4,5]

Por lo tanto el espectro clínico del NVIH-A (H1N1) todavía está por definirse, ya que presenta desde enfermedad leve autolimitada hasta desarrollo severo de la enfermedad con falla respiratoria y muerte de los pacientes infectados, sin embargo éste espectro clínico ha sido previamente identificado tanto en infecciones con virus de la influenza A de origen porcino, [23,27] como en la influenza estacional. [9,10,11]. El desarrollo de enfermedad severa y de decesos relacionados con las epidemias de influenza estacional en gran parte son el resultado de complicaciones incluyendo neumonía viral primaria, neumonía bacteriana secundaria (particularmente estreptococo del grupo A, estreptococo pneumoniae y estafilococo aureus) así como exacerbaciones de comorbilidades pre-existentes^[8,9] sin embargo, en los reportes de la nueva pandemia del NVIH-A (H1N1) destaca que se han presentado mayor cantidad de decesos en paciente adultos jóvenes previamente catalogados como sanos y en pacientes embarazadas^[1,2,4,21] en comparación con pacientes pediátricos o seniles, lo que ha condicionado preocupación en la comunidad científica; sin embargo esta información debe ser confirmada de acuerdo a la evolución de la actual pandemia.

Objetivos

- Objetivo General.
 - Describir las características clínicas, demográficas y de gabinete de los casos sospechosos de infección por el Nuevo Virus de la Influenza Humana tipo A (H1N1) que ingresaron al servicio de MI del HE CMN SXXI durante el período comprendido entre el 18 de abril 2009 y el 19 de mayo del 2009.

- Objetivos Particulares
 - Describir las características clínicas, demográficas y de gabinete de los casos sospechosos con prueba rápida positiva para infección por Virus de la Influenza, que ingresaron al servicio de medicina interna del HE CMN SXXI durante el período comprendido entre el 18 de abril 2009 y el 19 de mayo del 2009.

- Describir las características clínicas, demográficas y de gabinete de los casos confirmados por reacción en cadena de la polimerasa de infección por el Nuevo Virus de la Influenza Humana tipo A (H1N1), que ingresaron al servicio de medicina interna del HE CMN SXXI durante el período comprendido entre el 18 de abril 2009 y el 19 de mayo del 2009.
- Realizar una breve revisión del tema.

➤ Justificación

La pandemia causada por el nuevo virus de la influenza humana tipo A (H1N1) que inicio en nuestro país en abril del 2009 está en evolución día con día. Debido a la naturaleza del nuevo virus y al desarrollo de nueva evidencia clínica y de laboratorio se ha podido integrar un esbozo del alcance del virus y sus consecuencias; por lo que es imperativo que en todos los países con casos confirmados se reporte las características clínicas de los sujetos, la evolución y el desenlace de la infección; que permita generar de manera directa información epidemiológica local y nacional acerca del virus.

Durante las pandemias los servicios de salud se ven rebasados en cuanto al número de visitas médicas, el suministro de medicamentos para el tratamiento específico y los servicios de hospitalización, por lo que la caracterización de todos los casos sospechosos y las posibles diferencias con los casos que presentaron prueba rápida para identificación de Influenza A y prueba confirmatoria por RT-PCR es de vital importancia para la identificación de factores pronósticos que definan a pacientes con alto riesgo de complicaciones y necesidad de hospitalización

➤ Material y métodos

- Diseño: Encuesta transversal analítica, retrolectiva.

- Universo de trabajo: Expedientes clínicos de todos los pacientes con sospecha diagnóstica de de infección por NVIH-A (H1N1), hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el período comprendido entre el 18 de abril al 19 de mayo de 2009

- Descripción de variables.

1. Generales

- **Sexo.** Determinante biológico que define ser hombre o mujer. Nominal Categórica: hombre-mujer.
- **Edad.** Tiempo en años transcurrido a partir de la fecha de nacimiento. Continua.
- **Estado civil.** Situación legal del paciente determinada por sus relaciones de familia, provenientes del matrimonio. (casado/soltero/viudo/divorciado). Nominal Categórica: casado/soltero/viudo/divorciado
- **Ocupación.** Actividad productiva o de empleo de conocimientos dentro de una de las áreas del conocimiento humano que realizaba el paciente por lo general, a cambio de un salario, al momento del ingreso hospitalario. Nominal Categórica.

2. Clínicas

- **Caso sospechoso.** Se considera caso sospechoso al paciente que presentaba al momento de su hospitalización un cuadro respiratorio febril agudo que cumpliera los criterios del Centro para el Control de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés), como caso probable para infección por NVIH-A (H1N1). Nominal Dicotómica: Si, No.
- **Caso.** Se considera caso al paciente que presentaba al momento de su hospitalización un cuadro respiratorio-febril agudo que cumpliera los criterios de la CDC como caso confirmado para infección por NVIH-A (H1N1). Nominal Dicotómica: Si, No.
- **Contacto.** Antecedente de haber estado al menos a 2 metros de distancia o menos con un paciente confirmado con NVIH-A (H1N1). Nominal Dicotómica: Si, No.
- **Tabaquismo.** Consumo de 3 o más cigarrillos diariamente o su equivalente durante el último año. Nominal Dicotómica: Si, No.

- **Fiebre.** Temperatura corporal, medida en la axila, superior a 38° C. Nominal Dicotómica: Si, No.
- **Tos.** Movimiento convulsivo y sonoro del aparato respiratorio y que se caracteriza por la expulsión súbita del aire contenido en los pulmones de manera violenta e intermitente. Nominal Dicotómica: Si, No.
- **Dolor Faríngeo.** Sensación molesta y aflictiva de la faringe, de instalación aguda o subaguda y de intensidad variable, ya sea continua o intermitente. Nominal Dicotómica: Si, No.
- **Disnea.** Sensación subjetiva de dificultad respiratoria o falta de aire que engloba sensaciones cualitativas distintas que varían en intensidad, de instalación aguda o subaguda y de presentación variable. Nominal Dicotómica: Si, No.
- **Rinorrea.** Goteo nasal abundante, consistente en material de apariencia mucosa que sale a través de las narinas, de cantidad variable y de presentación continua o intermitente. Nominal Dicotómica: Si, No.
- **Diarrea.** Más de tres deposiciones al día con una disminución en la consistencia de las heces o el aumento de la cantidad de heces a más de 200 g/24 h en sujetos adultos, sin acompañarse de moco, pus o sangre, de instalación aguda o subaguda, con presentación continua o intermitente. Nominal Dicotómica: Si, No.
- **Cefalea.** Dolor de cabeza de instalación aguda, con presentación continua o intermitente, que no se acompaña de otros datos de patología a nivel de SNC, y que no cumple criterios de calcificación para cefalea tensional, migraña o en racimos. Nominal Dicotómica: Si, No.
- **Hipertensión arterial sistémica.** (HAS) Cifra de presión arterial sistólica de 140 mm Hg o diastólica de 90 mm Hg registrada con un esfigmomanómetro de mercurio por lo menos en 2 ocasiones utilizando la fase I y V de Korotkoff para identificar la presión sistólica y diastólica respectivamente. Nominal Dicotómica: Si, No.
- **Diabetes Mellitus.** (DM) Síndrome orgánico, multisistémico y crónico que se caracteriza por hiperglucemia, y ésta es causada por la baja producción de la hormona insulina, o por su inadecuado uso por parte del cuerpo, con repercusión en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas, en cualquiera de las tres formas de diabetes mellitus aceptadas por Organización Mundial de la Salud y que haya sido diagnosticada por un facultativo médico al menos 1 mes previo al ingreso hospitalario y sin

importar la terapéutica empleada al momento del ingreso hospitalario.
Nominal Dicotómica: Si, No.

- **Neumopatía Obstructiva Crónica. Ó enfermedad pulmonar obstructiva crónica.** (NOC) es una enfermedad prevenible y tratable, su componente pulmonar se caracteriza por una limitación al flujo de aire inspiratorio pero sobre todo espiratorio que puede o no ser completamente reversible. La limitación al flujo de aire (respiratorio) es por lo general progresiva y se asocia con una respuesta inflamatoria pulmonar anómala a partículas o gases tóxicos, presenta afectación sistémica extrapulmonar que puede contribuir a la gravedad en algunos pacientes; se incluyen las dos enfermedades fundamentales: Enfisema pulmonar y Bronquitis crónica, con diagnóstico de al menos 1 mes previo al internamiento por un facultativo médico, sin importar la clase funcional y medicación actual para el tratamiento de dichas enfermedades. Nominal Dicotómica: Si, No.
- **Asma.** Condición inflamatoria crónica del sistema respiratorio, que se caracteriza por ataques de disnea espiratoria de duración variable acompañada de tos, sibilancias y sensación de opresión torácica, todo debido al espasmo reversible del árbol bronquial, en ocasiones se producen cantidades excesivas de mucosidad, en respuesta a uno o más factores desencadenantes, como la exposición a un alérgeno, el aire húmedo, el ejercicio o esfuerzo, o el estrés emocional, sin importar el estadio según la GINA ni el tratamiento actual, con al menos 1 mes de diagnóstico previo por un facultativo médico al momento del ingreso. Nominal Dicotómica: Si, No.
- **Uso de antivirales.** Administración de esquema completo de inhibidor de neuraminidasa (oseltamivir o zanamivir) para el tratamiento de influenza A H1N1 según la dosificación y recomendaciones del CDC, previo o durante su internamiento en HE de CMNSXXI. Nominal Dicotómica: Si, No.
- **Asistencia ventilatoria mecánica.** Procedimiento de respiración artificial que sustituye la función ventilatoria de los músculos inspiratorios provisto a través de una cánula orotraqueal o por traqueostomía conectado a un ventilador mecánico automático durante la hospitalización del paciente. Nominal Dicotómica: Si, No.

3. Exámenes de laboratorio y gabinete

- **Biometría Hemática.** (BH) Es el cálculo del número de células sanguíneas realizado con los contadores electrónicos de partículas con los que cuenta el HE CMNSXXI al momento del ingreso hospitalario. Los datos que informa para la serie roja son: hemoglobina (Hb), hematocrito (Hct), número de glóbulos rojos (GR), volumen globular medio (VGM),

hemoglobina corpuscular media (HCM), concentración media de hemoglobina corpuscular (CmHb) y coeficiente de variación del volumen globular medio (CV-VGM). La Hb se mide en gramos por decilitro (g/dL). Los datos que la CH proporciona para la serie blanca son el número de glóbulos blancos (GB), cuenta diferencial [neutrófilos (NS), eosinófilos (Eo), basófilos (Ba), linfocitos (LF) y monocitos (Mon)] en porcentaje y valores de cuenta absoluta, realizada al momento del ingreso hospitalario.

- **Anemia.** se considera anemia cuando existe un descenso de la masa eritrocitaria y/o un descenso de hemoglobina, para este estudio se considera Anemia cuando las cifras de hemoglobina (Hb) son inferiores a 13 g/dL de sangre en el hombre y 12 g/dL en las mujeres. Nominal Dicotómica: Si, No.
- **Leucocitosis.** Aumento anormal del número de leucocitos circulantes totales por arriba de 10,000 células por mm³. Nominal Dicotómica: Si, No.
- **Leucopenia.** Disminución anormal del número de leucocitos circulantes totales por debajo de 4,500 células/mm³. Nominal Dicotómica: Si, No.
- **Linfocitosis.** Aumento anormal del número de linfocitos circulantes totales por arriba de 4,500 /mm³. Nominal Dicotómica: Si, No.
- **Linfopenia.** Disminución anormal del número de linfocitos circulantes totales por debajo de 1,000/mm³. Nominal Dicotómica: Si, No.
- **Neutrofilia.** Aumento anormal del número de neutrófilos circulantes totales por arriba de 7000 /mm³. Nominal Dicotómica: Si, No.
- **Neutropenia.** Disminución anormal del número de neutrófilos circulantes totales por debajo de 1,500 /mm³. Nominal Dicotómica: Si, No.
- **Trombocitopenia.** Disminución anormal del número de plaquetas circulantes totales por debajo de 150,000 /mm³. Nominal Dicotómica: Si, No.
- **Química sanguínea.** Grupo de exámenes de séricos que suministran información acerca del metabolismo del organismo, englobamos en este rubro los siguientes compuestos: Urea, Creatinina, AST, ALT, GGT, FA, DHL, Triglicéridos, Colesterol, Glucosa, Albumina, Proteínas totales, Bilirrubinas, realizados al momento del ingreso hospitalario.
- **Hipertransaminasemia.** Aumento anormal de la cifra en suero de Aspartato aminotransferasa (AST, Transaminasa glutámica oxaloacética TGO) y/o Alanina aminotransferasa (ALT; Transaminasa glutámico pirúvica

GPT) por arriba de 33 UI/L y 35 UI/L (unidades internacionales por litro) respectivamente. Nominal Dicotómica: Si, No.

- **DHL elevada.** Cantidad de deshidrogenasa láctica (DHL) en la sangre, para valores mayores a 350 UI/L Nominal dicotómica: Si, No.
- **Electrolitos Séricos.** Pruebas químicas realizadas en el suero sanguíneo para determinar elementos o sustancias susceptibles de electrólisis y que en un medio acuoso se ionizan o se disocian en partículas cargadas eléctricamente y que corresponden en el suero humano a el sodio (Na+), el potasio (K+), el cloro (Cl-), el magnesio (Mg+), el fósforo (PO4-) entre otros, y que fueron medidas al momento del ingreso hospitalario.
- **Gasometría arterial.** Técnica diagnóstica que consiste en la determinación química de la presión parcial de O₂ y de CO₂ en sangre arterial, dentro de ésta también es posible determinar la saturación de hemoglobina por el oxígeno (SaO₂), la concentración de iones hidronio [H₃O⁺] presentes en suero o llamado también potencial de hidrógeno (pH) y la cantidad de bicarbonato sérico (HCO₃-), y que se realizo al momento del ingreso o dentro de las primeras 24 hrs posteriores.
- **Acidosis metabólica.** Aumento de hidrogeno sérico que supera las posibilidades de excreción por el organismo y es resultado de un aumento en la producción endógena de ácidos o por la pérdida de los depósitos de bicarbonato o por acumulación progresiva de ácidos endógenos, definido con un valor gasométrico de pH menor a 7.35 y un HCO₃ menor a 22 mEq/l. Nominal Dicotómica: Si, No.
- **Acidosis respiratoria.** La debida al aumento del ácido carbónico sérico circulante, al no producirse una eliminación normal del dióxido de carbono como resultado de hipoventilación alveolar o alteración en intercambio de gases en membrana alveolar, definido con un valor gasométrico de pH menor de 7.35 y un CO₂ mayor a 45 mmHg. Nominal Dicotómica: Si, No.
- **Alcalosis respiratoria.** Debida a una disminución del ácido carbónico sérico, como resultado de hiperventilación alveolar o alteración en intercambio de gases en membrana alveolar, definido con un valor gasométrico de pH mayor de 7.45 y un CO₂ menos a 35 mmHg. Nominal Dicotómica: Si, No.
- **Hipoxemia.** Disminución anormal del valor gasométrico en la presión parcial de Oxígeno (pO₂) por debajo de 75 mmHg. Nominal Dicotómica: Si, No.

- **Hipercarbia.** Aumento anormal del valor gasométrico en la presión parcial de Dióxido de carbono (pCO₂) por arriba de 45 mmHg. Nominal Dicotómica: Si, No.
- **Prueba confirmatoria.** Reacción en Cadena de la Polimerasa de Transcripción Reversa en Tiempo Real. Conocida como **rRT-PCR** por sus siglas en inglés (**Real-Time reverse transcription *Polymerase Chain Reaction***), es una técnica de biología molecular desarrollada a base de la PCR descrita en 1986 por Kary Mullis, se fundamenta en la propiedad natural de las ADN polimerasas para replicar hebras de ADN, para lo cual emplea ciclos de altas y bajas temperaturas alternadas para separar las hebras de ADN recién formadas entre sí tras cada fase de replicación y, a continuación, dejar que vuelvan a unirse a polimerasas para que vuelvan a duplicarlas; como resultado se obtiene una amplificación del ADN “molde”. Se utilizó para la detección del NVIH-A (H1N1) la prueba desarrollada por el CDC para identificar virus de influenza A de origen porcino (VIHA-OP), en el laboratorio del Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica (INDRE); prueba necesaria al momento del ingreso o durante su internamiento, el resultado se da como “positivo” o “negativo” para influenza A de origen porcino. Nominal Dicotómica: Si, No.
- **Prueba rápida para Influenza.** Test aprobado por la secretaría de salud para la detección, a través de raspado nasal, de influenza tipo A o B. Esta prueba demuestra reactividad positiva o negativa contra antígenos comunes en los virus de influenza A y B, sin distinguir el subtipo de cada uno. Se utilizó en el HE de CMN SXXI durante la contingencia sanitaria el kit comercial Quidel QuickVue Influenza A+B Test (Quidel; San Diego, CA, USA) que demostró en un reciente estudio sensibilidad del 67% y especificidad del 100% con valor predictivo positivo del 100% y valor predictivo negativo del 89%.^[28]
- **Estudios de Gabinete.** Englobamos en esta categoría a Radiografía de tórax. (Rx) Imagen registrada en una placa o película fotográfica o dispositivo electrónico que se obtiene al exponer dicha placa o película a una fuente de radiación de alta energía (rayos X) procedente de isótopos radiactivos (Iridio 192, Cobalto 60, Cesio 137) interponiendo entre la radiación y la placa la caja torácica, se tomó para el estudio la que se realizó al momento del ingreso hospitalario Los resultados se darán como positivo o negativo para infiltrado neumónico. Nominal Dicotómica: Si, No; así como a la Tomografía Axial Computada de Tórax. (TAC) es una técnica de diagnóstico por exploración de rayos X seriados por planos paralelos que produce imágenes detalladas de cortes axiales del cuerpo gracias a la reconstrucción matemática computarizada (o computada) de los tejidos orgánicos a través del análisis cualitativo de sus densidades

elementales, realizada al momento del ingreso hospitalario o durante su internamiento.

- **PaO₂/FiO₂.** Índice de Oxigenación o índice de Kirby^[29,30] utilizado como sucedáneo del intercambio de oxígeno entre el alvéolo y la sangre partir de la relación entre la presión arterial de O₂ (PaO₂) y la fracción inspirada de O₂ (FiO₂), multiplicado por 100, el valor normal por arriba de 350. Cuantitativa.
 - **SOFA.** Puntuación que se creó en 1994 por la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) y que significa Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)^[31] utilizada como factor pronóstico en pacientes con disfunción orgánica. Se obtuvo la puntuación de SOFA de la siguiente manera: la evaluación del sistema nervioso central se realizó analizando el mejor Glasgow obtenido dentro de las primeras 24 hs; para el aparato respiratorio se tuvo en cuenta la relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (índice PaO₂/FiO₂); la función renal fue determinada por el valor de creatinina sérica; la función hepática con el valor de bilirrubina sérica; la función hematológica a través del recuento plaquetario y la hemodinamia se evaluó por el valor de presión arterial media (PAM) que presentó el paciente, y la necesidad o no de drogas inotrópicas. Todo esto permitió obtener el valor de SOFA al ingreso de cada integrante de nuestra población. Cuantitativa.
 - **APACHE II.** Sistema de Calificación para la Evaluación de la Salud Crónica y la Fisiología Aguda, versión II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Scoring System-APACHE II*) es uno de los sistemas más frecuentemente utilizados para cuantificar la gravedad de un paciente con independencia del diagnóstico.^[32] En base éste sistema de puntuación se ha validado la predicción en la evolución de los pacientes por medio de una cifra objetiva. Cuantitativa.
-
- Selección de la muestra.
 - Muestreo no probabilístico, casos consecutivos.

- a. Criterios de selección.
 - i. Pacientes adultos que ingresaron al Servicio de Medicina Interna del HE del CMN SXXI durante el período comprendido entre el 18 de abril 2009 y el 19 de mayo del 2009 con cuadro respiratorio febril agudo que cumpliera los criterios de la CDC como caso probable para infección por NVIH-A (H1N1).

- b. Criterios de no inclusión.
 - i. No contar con el expediente clínico completo.

➤ Procedimientos

- Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que ingresaron al Servicio de Medicina Interna del HE del CMN SXXI durante el período comprendido entre el 18 de abril 2009 y el 19 de mayo del 2009 con sospecha de infección por el nuevo virus de la influenza humana A (H1N1) según la definición de la OMS y el CDC, de donde se obtuvieron todas las variables de interés.

➤ Análisis Estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 15.

- Descriptivo: Se usaron medidas de resumen y de dispersión paramétricas o no paramétricas de acuerdo a la distribución de los datos. Debido al tamaño de muestra (31), algunas variables cuantitativas como la DHL mostraron distribución normal, para el resto se usaron pruebas paramétricas.

- Bivariado
 - Se buscó asociación entre las variables de interés con posibles desenlaces como Insuficiencia respiratoria, necesidad de apoyo mecánico-ventilatorio, gravedad de la enfermedad y defunción, con prueba de chi 2 de Mantel y Haenzel, con corrección de Yates para grupos desiguales y exacta de Fisher cuando había cero en alguna de las casillas.

- Se usó prueba de t de Students para diferencia de medias de DHL entre los grupos sospechosos y confirmados y mediante análisis de varianza de un factor se evaluó la diferencia entre los grupos total, prueba rápida positiva y prueba confirmatoria positiva.

➤ Aspectos Éticos

- Riego de la investigación:

De acuerdo a la Ley General de Salud este es un estudio sin riesgo por ser documental.

- Contribución y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en conjunto:

No hay un beneficio directo para los participantes sin embargo, los resultados podrían brindar evidencia clínica y de laboratorio para la identificación de factores pronósticos, así como información epidemiológica local.

- Confidencialidad:

La anonimización de los datos se garantizará mediante la asignación de un número de folio que no permitirá ligar los datos con los sujetos. Los sujetos no serán contactados por ningún motivo.

El protocolo se sometió para su evaluación al comité local del HE del CMN SXXI, siendo aceptado para su realización el día:

➤ Recursos

- Recursos humanos.

- Residente de cuarto año del servicio de Medicina Interna.

- Recursos materiales.

- Expediente Clínico de pacientes admitidos al servicio de medicina interna del HE del CMN SXXI con diagnóstico presuntivo de infección por nuevo virus de la influenza humana A (H1N1).

- Recursos financieros

- No medibles.

➤ Cronograma de actividades

- 16-30 de junio 2009. Escritura del protocolo de investigación.
- 01-15 de julio 2009. Revisión de expediente clínico y recopilación de datos.
- 15-20 de julio 2009. Análisis de datos clínicos, formulación de resultados.
- 20-25 de julio 2009. Período de correcciones.
- 30 de julio 2009. Entrega de protocolo.
- 1-10 Agosto 2009 Revisión por el Comité de Ética e Investigación del HE CMN SXXI
- 13 de Agosto 2009 Entrega de tesis

➤ Resultados

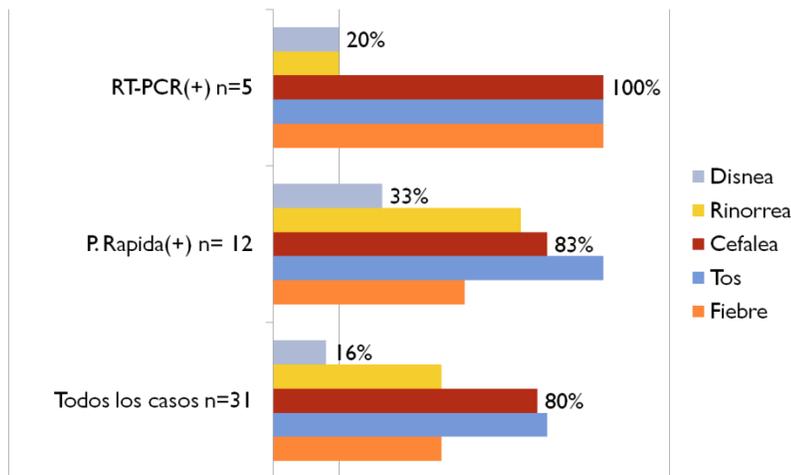
Se incluyeron a los 31 pacientes que fueron hospitalizados con sospecha de infección por NVIH-A (H1N1), de los cuales 18 fueron mujeres (58%) y 13 hombres (42%), tuvieron una mediana de edad 39 años (19-78 años). Sólo 16 pacientes tuvieron contacto positivo de acuerdo a la definición de la OMS.

De acuerdo al resultado de las pruebas rápidas y confirmatorias se integraron 3 grupos dentro de los 31 sujetos: 12 pacientes con prueba rápida positiva, 5 pacientes con RT-PCR positiva, y 3 con las dos pruebas negativas. No se cuenta en el expediente con resultado de RT-PCR para 23 pacientes ya que no se ha reportado por el Instituto Nacional De Referencia Epidemiológica, sitio en el que se concentraron todas las pruebas confirmatorias, por lo que no se incluyeron para el análisis de las variables de interés entre los grupos, ya que no se tuvo la posibilidad de clasificarlos en alguno de los grupos.

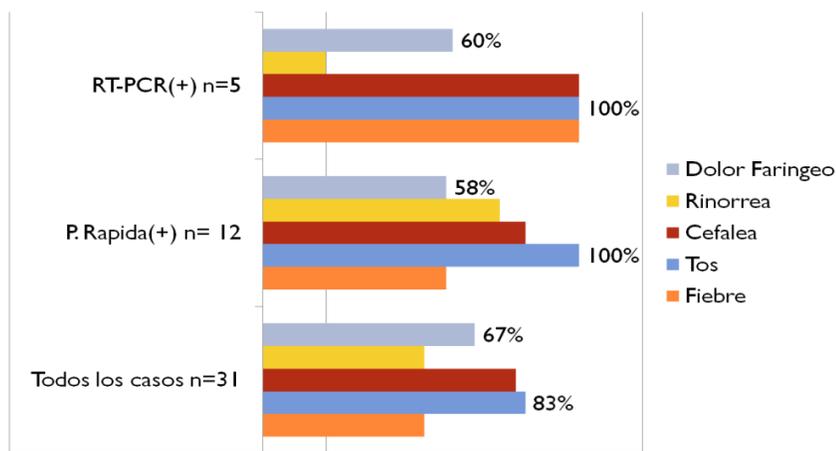
La prevalencia de la co-morbilidad que se encontró en los 31 sujetos fue: Neumopatía obstructiva crónica (NOC) en 16%, hipertensión arterial sistémica (HAS) en 16 %, asma en sólo 9.6%, diabetes mellitus (DM, 1 y 2) en 6.45%; Más de la mitad del grupo (54.84%) informó tabaquismo positivo. Al interior del grupo de los pacientes infectados con el nuevo virus de la Influenza tipo A (H1N1) las cifras de prevalencia fueron superiores: HAS 60%, NOC 60%, DM 20%, ninguno tuvo asma, el 100% informó tabaquismo positivo.

Del total de casos sólo 30% presentaba neumonía al momento del ingreso, y se presentó sólo un deceso por neumonía por el NVIH-A (H1N1) que corresponde al 3.2% de todos los casos sospechosos y al 20% de los casos confirmados.

Las características clínicas al momento del ingreso se muestran en las gráficas 1 y 2, por grupo. De los 5 pacientes infectados con NVIH-A (H1N1) todos presentaron fiebre, tos y cefalea, 60% dolor faríngeo, 40% diarrea y solo 20% disnea. No encontramos diferencias significativas en la Frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, PAM, estado de conciencia, e índices de severidad (SOFA, APACHE II) entre los grupos de interés, solo se identifico un pO2/FiO2 menor en pacientes con neumonía atípica en comparación con el grupo total de pacientes, con prueba rápida positiva y con prueba confirmatoria positiva, pero no alcanzó significancia estadística.



Gráfica 1. Síntomas al momento del ingreso.

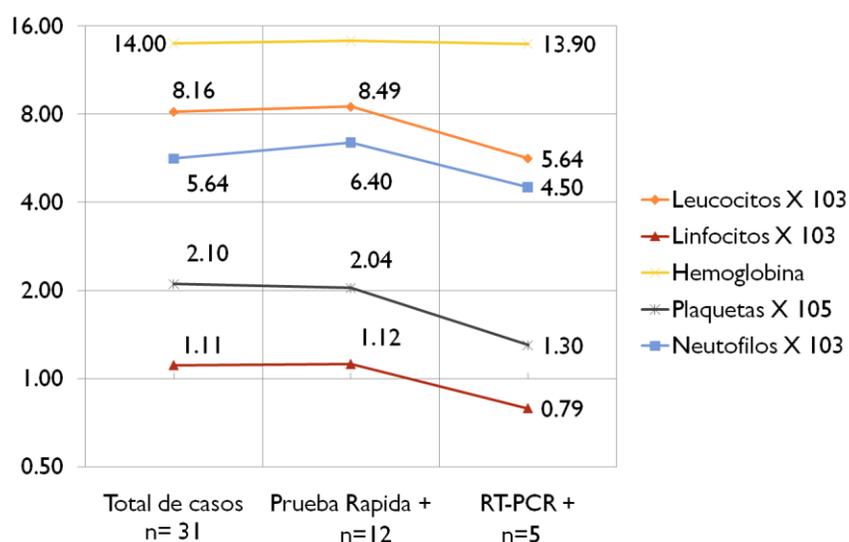


Gráfica 2. Síntomas al momento del ingreso.

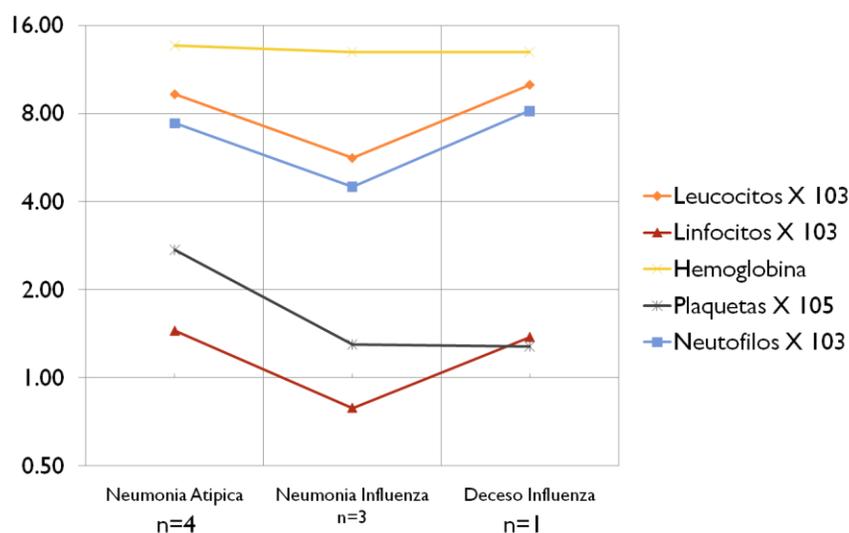
En las alteraciones de BH dentro del grupo total la mediana para los leucocitos y linfocitos se encontró dentro de parámetros normales, 8,160 células/mm³ (2300-22600) y 1,110 células/mm³ (630-2750) respectivamente. La mediana para la Hb fue de 14 gr/dL (9.4-17.9) y la de la cuenta

plaquetaria de 213,000 (113,000-313,000). En comparación con los pacientes con prueba rápida positiva no se encontró diferencia con significancia estadística. Sin embargo, en los pacientes con NVIH-A (H1N1) se encontró una mediana de 5,640 células/mm³ (2300-10,060) para los leucocitos, linfopenia de 790 células/mm³ (630-1380) y trombocitopenia leve 130,000 células/mm³ (113,000-188,000), así como disminución con respecto al grupo total en la cuenta de neutrófilos con mediana de 4,500 células/mm³ (1,560-8,180). Estas alteraciones y su tendencia se muestran en la gráficas 3 y 4.

De los pacientes con infección por NVIH-A (H1N1) el 40% presentaba leucopenia al momento de su ingreso y 60% linfopenia y trombocitopenia, solo el 20% neutropenia leve y anemia.

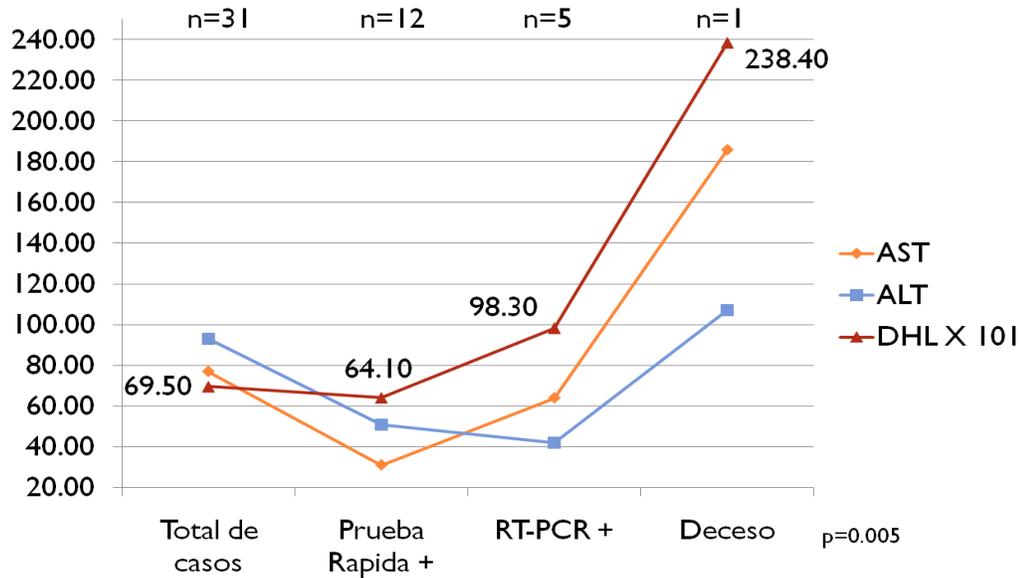


Grafica 3. Alteraciones en BH. Los valores se muestran en medianas y multiplicados en Base 10 según el caso.

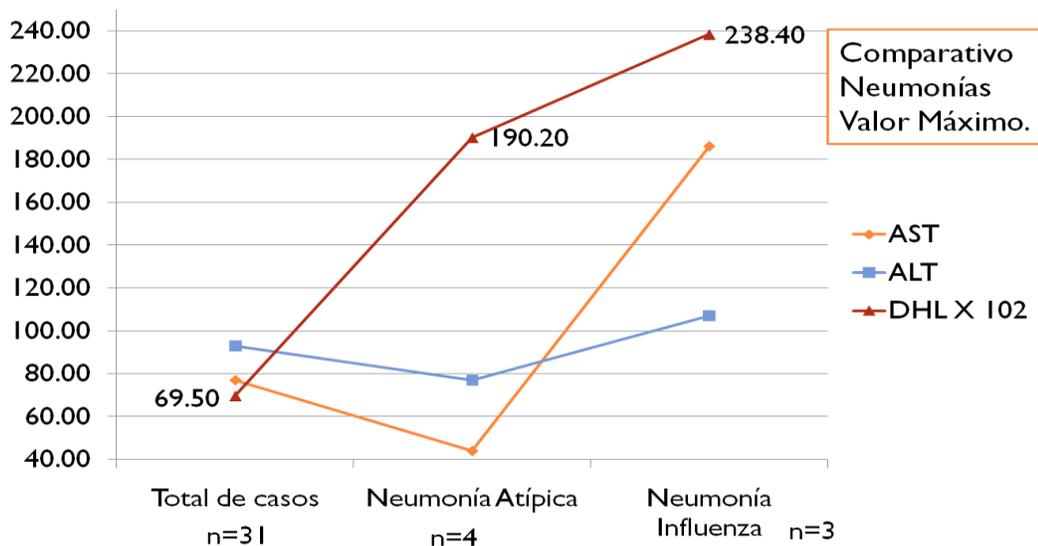


Grafica 4. Alteraciones en BH de los pacientes con neumonía atípica y con influenza. Los valores se muestran en medianas y multiplicados en Base 10 según el caso.

No se encontraron diferencias significativas entre los valores de glucemia, perfil de lípidos, albumina o proteínas totales, alteraciones en la función renal ni en las bilirrubinas. No se observaron diferencias significativas entre el grupo total y los casos con RT-PCR positiva para AST (mediana de 24 UI/L con rango, 14-1067 UI/L y 15-186 UI/L respectivamente), ni en ALT (medianas de 27 UI/L (5-1376) y 23 UI/L (9-107) respectivamente).



Grafica 5. Alteraciones en AST, ALT y DHL entre los grupos analizados. Los valores se muestran en medianas y multiplicados en Base 10 según el caso.



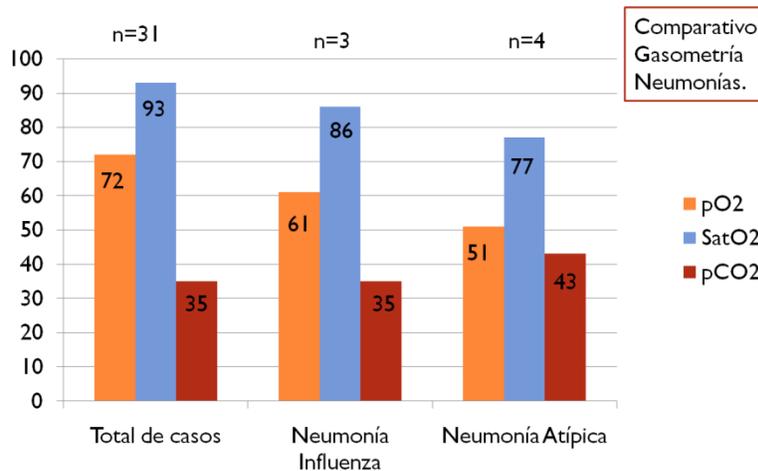
Grafica 6. Alteraciones en AST, ALT y DHL entre los grupos con neumonía al momento de su ingreso. Los valores de AST y ALT se muestran en medianas, DHL en valores máximos en los grupos de neumonía y multiplicado por 10²

La variación más evidente se observó en la DHL tanto en el grupo total (mediana de 408 UI/L rango: 269-2384) como en los pacientes con prueba rápida (mediana de 396 UI/L rango: 316-1902) y en los pacientes con RT-PCR positiva (mediana 512 UI/L rango: 316-2384). Al evaluar la diferencia de medianas de DHL entre el grupo total y el de neumonía por NVIH-A (H1N1) se observó una diferencia significativa, con una mayor elevación de DHL en el último grupo ($p=0.005$). El 80% de los pacientes con infección por NVIH-A (H1N1) presentaban DHL elevada al momento del ingreso. Se muestra esquemáticamente en las gráficas 5 y 6 dichas tendencias.

En la gasometría arterial no se encontraron diferencias en cuanto al pH, oxemia y SatO2 que fueran significativas entre los grupos, solo una tendencia hacia la hipoxemia y la saturación baja en los pacientes con neumonía atípica y neumonía por influenza en comparación con los pacientes que no presentaban neumonía de cualquier grupo, estos datos se muestran en la gráfica 7.

En el grupo de pacientes con infección por NVIH-A (H1N1) 80% presentaban acidosis metabólica e hipoxemia, así mismo hipocarbica con alcalosis respiratoria, 20% acidosis respiratoria, hipercarbica y anión gap elevado. La mediana para el pO2 fue de 62 mmHg (59-107) para el pCO2 de 33 mmHg (20-51) y para el HCO3 de 20 mEq/L (12-26) la SatO2 con mediana de 91% (86-98%).

Los estudios de gabinete obtenidos, tanto la Rx de tórax como la TAC de tórax no aportaron diferencias significativas entre los grupos que comentar, ni tampoco se asociaron a severidad o pronóstico.



Grafica 7. Alteraciones en Gasometría arterial al momento del ingreso de los pacientes que fallecieron por neumonía atípica o por neumonía por NVIH-A (H1N1). Los datos se muestran en medianas

DISCUSIÓN.

La Organización mundial de la Salud (OMS) declaró la primera pandemia del siglo XXI el día 11 de junio de 2009,^[2] posterior al surgimiento de un virus de recombinación genética nunca antes observada y que posee material genético de origen porcino, aviar y humano,^[3] al cual se ha nombrado Nuevo Virus de la Influenza tipo A (H1N1)^[21,22] y según reporte del organismo, al día 17 de junio del 2009, este nuevo virus se ha expandido a 76 países, con 37 mil 204 casos reportados y 91 muertes asociadas.^[2] La infección por un virus de la influenza que causara alguna pandemia en el género humano no se había presentado desde 1968 y fue causada por influenza A (H3N2);^[18] sin embargo no fue hasta 2005 que se identificó infección en humanos con influenza de origen porcino.^[23] Dichas infecciones se habían caracterizado por ser una enfermedad respiratoria no complicada, con síntomas similares a la influenza estacional (rinorrea, cefalea, tos, faringitis y mialgias), sin embargo también presentaban vómito y diarrea,^[23] datos clínicos que no son típicos de ninguna influenza estacional.^[8,9,10]

La Secretaría de Salud de México informó al día 19 de mayo del 2009 3,734 casos confirmados de infección por el nuevo virus de la influenza humana A (H1N1), con 74 defunciones, dichas defunciones corresponden al 2% del total de casos.^[4] Lo que ha llamado poderosamente la atención desde el inicio de la pandemia es que 55.4% de los infectados son mujeres y alcanzo el 80% de las muertes en el grupo de edad de 50-59 años para éste sexo. Por otro lado en el grupo de edad de > 20 y <de 59 años se encontraba más del 70% de los infectados.^[4,5] Éstos resultados son compatibles con nuestra experiencia, ya que el 58% de los pacientes corresponden al sexo femenino, y la mediana de edad fue de 39 años. La infección a pacientes adolescentes y adultos jóvenes había sido previamente reportado en otra serie de casos en Estados Unidos de Norteamérica sin embargo en dicha serie el 60% de los pacientes reportados tenían 18 años de edad o menos,^[21] lo que habla también de la afección a pacientes pediátricos, grupo de edad que no es visto en nuestro servicio. Se ha especulado la razón por la cual los pacientes mayores han presentado tan poca incidencia de la infección, una de las teorías propuestas es que se trate de inmunidad cruzada contra serotipos previos o por la misma vacuna aplicada en 1976 para la influenza estacional.^[3,22] Aún no se puede determinar cuál es la causa exacta, solo el tiempo y evolución de la actual pandemia podrá brindarnos mayor información.

En cuanto a la co-morbilidad, en nuestra serie identificamos que de los pacientes con NVIH-A (H1N1) 60% tenía diagnóstico de HAS, 60% EPOC y 20% DM, cifras consistentes con lo informado por organismos científicos, a lo largo de la evolución de la pandemia, que sugieren que el nuevo virus infecta de manera predominante a pacientes con enfermedades metabólicas (DM2 por ejemplo) y/u obesidad.^[1,2,5] El NVIH-A (H1N1) se ha comportado en nuestro centro de manera similar a la influenza estacional, presentando síntomas de una infección respiratoria febril, es así que reportamos que el 100% de los pacientes infectados presentan fiebre, tos y cefalea, 60% dolor faríngeo y solo 20% las demás características (rinorrea, coriza, dolor torácico, disnea, mialgias y artralgias). Llama la atención la proporción tan elevada de pacientes con cefalea, lo reportado por otras series la posicionan en 22% para nuestro país^[1] y menos del 20% en EUA,^[21] así mismo no es concordante la presencia de disnea, en nuestra población es muy baja, en lo reportado por la SSA se presento en el 74.6% de los 138 pacientes que han fallecido al 19 de mayo de este año,^[4] y en

la serie reportada por el INER alcanzo más del 95%.^[1] Dado que nuestro estudio es retrolectivo, existe la posibilidad de subregistro de este síntoma. Así mismo reportamos que los pacientes infectados por NVIH-A (H1N1) en nuestro centro 40% presentaban diarrea y 20% vómito, cifras que difieren sustancialmente con las informadas por otro centro de referencia de nuestro país, ya que solo el 3.6% presentaba diarrea y el 8.7% vómito,^[1] sin embargo en la serie estadounidense alcanzo cerca del 20%.^[21] Lo que es un hecho es que por el momento, y hasta que no haya mayor evidencia científica de lo contrario, se deberá tener cuidado sanitario con las excretas de los pacientes por la posibilidad de que en éstas se encuentren virus viables para nuevas infecciones.

Por lo tanto, el espectro clínico completo del NVIH-A (H1N1) todavía está por definirse, al momento conocemos tres tipos de comportamiento, el autolimitado, el moderado que responde a antivirales y el que lleva a la insuficiencia respiratoria (en algunos casos con el fallecimiento del paciente).^[1,2,4,21] El comportamiento severo con o sin falla respiratoria, en un principio, no debiera alarmarnos, ya que es un comportamiento habitual tanto de las infecciones por influenza de origen porcino previamente identificados,^[23,27] como por influenza estacional,^[8,9,11] ya sea en pacientes neonatos, pediátricos y adultos mayores,^[17] así como pacientes con comorbilidades asociadas,^[13,14,15,] sin embargo, lo que no se debe de perder de vista en la actual pandemia es el comportamiento severo en adultos jóvenes y que previamente habían sido catalogados como sanos. En el reporte de la SSA del 19 de mayo del 2009 el 77.2% de las defunciones se registraron en los grupos de edad que comprenden de los 20 a los 54 años y la ocupación habitual de los decesos fue estudiante o ama de casa,^[4] en nuestra serie la defunción se presentó en mujer joven previamente sana de 26 años de ocupación estudiante. El comportamiento en nuestros pacientes con comorbilidad asociada fue hacia la mejoría utilizando antivirales con actividad inhibitoria a neuraminidasa. El único fallecimiento en nuestra serie como hemos mencionado previamente, se presentó en una paciente joven sin comorbilidades, sin embargo también ha sido reportado por la literatura que las complicaciones asociadas a la infección por influenza estacional y por ende los fallecimientos, se deben a 3 tipos de entidades, neumonía viral primaria, neumonía bacteriana secundaria o exacerbación de comorbilidades pre-existentes,^[9,11] por lo que el desarrollo de insuficiencia respiratoria por neumonía viral primaria consideramos fue la causa de muerte de nuestra paciente lo cual no es un comportamiento desconocido o de recién hallazgo.

La características en los exámenes de laboratorio de los pacientes con NVIH-A (H1N1) fueron variadas, sin embargo identificamos un patrón en todos los pacientes: el incremento en el nivel de la deshidrogenasa láctica en el 80% de los pacientes con una mediana de 512 UI/L, linfopenia en el 60% de los pacientes con una mediana de 790 células/mm³ y trombocitopenia leve en el 60% y con una mediana de 130,000 células/mm³. Éstos hallazgos ya han sido reportados en otras series,^[1,21] sin embargo, la trombocitopenia no había sido catalogado como “marcador” de la infección, por lo que consideramos de importancia reportarlo, y si bien éstos hallazgos no resultaron significativos estadísticamente (seguramente por el tamaño pequeño de la muestra), si nos ofrecen un esbozo más amplio del espectro de la infección por este nuevo virus en los hallazgos de laboratorio.

Los clínicos, por lo tanto, debemos de considerar el diagnóstico de infección por NVIH-A (H1N1) en los pacientes que presenten enfermedad respiratoria febril y asociado en ocasiones a

manifestaciones gastrointestinales, esto traduce la presencia de temperatura corporal mayor a 38.3º C, tos, rinorrea, cefalea, expectoración, disnea y dolor faríngeo, en menor cantidad y/o asociado a hemoptisis, odinofagia, dolor torácico, mialgias, artralgias, vómito y diarrea. De acuerdo a la severidad de la infección, y a las recomendaciones de organismos nacionales e internacionales (OMS, SSA, CDC); ^[2,33,34] se deberá iniciar terapia antiviral con inhibidores de la neuraminidasa a pacientes severamente enfermos que requieran hospitalización, posteriormente a pacientes con mayor riesgo de complicaciones o comorbilidades descompensadas por la infección (por ejemplo NOC). En nuestra unidad se inicio terapia antiviral desde su estancia en el servicio de admisión continua, lo cual consideramos inadecuado, ya que está sustentado por organismos internacionales y nacionales en salud la manera de administrar el medicamento, sin embargo al ser un virus nuevo con comportamiento desconocido nos sirvió de experiencia; y para el re-brote del virus, que se espera ocurra en los meses próximos, estaremos mejor preparados e instruidos sobre el comportamiento clínico del NVIH-A (H1N1), así mismo la prevención y control del virus estará basada en el entendimiento de la influenza estacional y de la actual pandemia en su evolución, gracias a la información de éste y otros trabajos realizados en el curso de la pandemia.

Si bien los factores de riesgo para desarrollar enfermedad severa aún no han sido identificados plenamente y difieren de país en país, el análisis epidemiológico local y nacional es de vital importancia para el manejo de la pandemia y la utilización de los recursos en salud.

CONCLUSIONES.

Durante las pandemias los servicios de salud se ven rebasados en cuanto al número de visitas médicas, el suministro de medicamentos para el tratamiento específico y los servicios de hospitalización, por lo que la caracterización clínica y de laboratorio de todos los casos sospechosos y las posibles diferencias con los casos que presentaron prueba rápida para identificación de Influenza A y prueba confirmatoria por RT-PCR, es de vital importancia para la identificación de factores pronósticos que definan a pacientes con alto riesgo de complicaciones y necesidad de hospitalización. En nuestra serie, al igual que lo reportado por la literatura internacional, existen características clínicas y de laboratorio distintivas en la actual pandemia por el nuevo virus de la influenza A H1N1, como es la elevación significativa de la DHL y la leucolinfopenia; dichos hallazgos son de suma importancia para guiar a los clínicos a la identificación y tratamiento de éstos pacientes, por último aportar datos objetivos que ayuden a los profesionales de la salud a cargo de éstos pacientes a identificar grupos con peor pronóstico y desenlace de la infección, en los múltiples escenarios que se presentan durante una pandemia.

Sin duda la actual pandemia mundial por el nuevo virus de la influenza humana A (H1N1) está en evolución, y ha causado un impacto en la salud pública, la economía y en la sociedad en todos sus ámbitos. Desde el surgimiento de éste nuevo virus en nuestro país se ha ido incrementando el conocimiento en cuanto a su espectro clínico, su comportamiento en diferentes grupos de edad, sin embargo el desenlace a largo plazo aún está en la incertidumbre, por lo que la experiencia de nuestro centro ante la contingencia sanitaria ocurrida en nuestro país aportará datos que sirvan al conocimiento científico del virus de manera local, nacional e internacional.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Pérez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S. Pneumoniae and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009;361:1-10.
2. Health Organization, Influenza Pandemic Resource. Disponible en http://www.who.int/csr/don/2009_06_19.
3. Trifonov V, Khiabani H, Rabadan R. Geographic dependence, surveillance, and origins of the 2009 influenza A (H1N1) virus. *N Engl J Med* 2009;361(2):115-9.
4. http://portal.salud.gob.mx/descargas/pdf/influenza/situacion_actual_epidemia_190509.pdf.
5. http://portal.salud.gob.mx/redirector?tipo=0&n_seccion=Boletines&seccion=2009-06-18_4024.html.
6. Gatherer D. The 2009 H1N1 influenza outbreak in its historical context. *J Clin Virol* 2009;45:174-8.
7. Hay AJ, Gregory V, Douglas AR, et al. The evolution of human influenza viruses. *Phil Trans R Soc Lond B: Biol Sci* 2001;356:1861-70.
8. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004;292:1333-40.
9. Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of Viral Influenza. *Am J Med* 2008;121(4):258-64.
10. Memoli MJ, Morens DM, Taubenberger JK. Pandemic and seasonal influenza: therapeutic challenges. *Drug Discov Today* 2008;13(13-14):590-5.
11. 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.
12. World Health Organization, Influenza Fact Sheet N211, disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/2003/fs211/en/print.html>:2004.
13. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, et al. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998;148:1094-102.
14. Klein MB, Lu Y, DelBalso L, et al. Influenza virus infection is a primary cause of febrile respiratory illness in HIV-infected adults, despite vaccination. *Clin Infect Dis* 2007;45:234-40.
15. Lin JC, Nichol KL. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 2001;161:441-6.
16. Fine AD, Bridges CB, De Guzman AM, et al. Influenza A among patients with human immunodeficiency virus: an outbreak of infection at a residential facility in New York City. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1784-91.

17. Cox NJ, Subbarao K. Global epidemiology of influenza: past and present. *Annu Rev Med* 2000;51:407-21.
18. Taubenberger JK, Morens DM, Fauci AS. The next influenza pandemic: can it be predicted?. *JAMA* 2007;297(18):2025-7.
19. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis* 2006;12(1):15-22.
20. Morens DM, Fauci AS. The 1918 influenza pandemic: insights for the 21st century. *J Infect Dis* 2007;195(7):1018-28.
21. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360(25):2605-15.
22. Peiris JS, Poon LL, Guan Y. Emergence of a novel swine-origin influenza A virus (S-OIV) H1N1 virus in humans. *J Clin Virol* 2009;45(3):169-73.
23. Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, et al. Triple-reassortant swine influenza A (H1) in humans in the United States, 2005–2009. *N Engl J Med* 2009;360:2616-25.
24. Blachere FM, Lindsley WG, Pearce TA, et al. Measurement of airborne influenza virus in a hospital emergency department. *Clin Infect Dis* 2009 January 9 (Epub ahead of print).
25. Boone SA, Gerba CP. The occurrence of influenza A virus on household and day care center fomites. *J Infect* 2005;51:103-9.
26. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol* 2008;167:775-85.
27. Myers KP, Olsen CW, Gray GC. Cases of swine influenza in humans: a review of the literature. *Clin Infect Dis* 2007;44:1084-8.
28. Hurt AC, Alexander R, Hibbert J, et al. Performance of six influenza rapid tests in detecting human influenza in clinical specimens. *J Clin Virol* 2007;39(2):132-5.
29. Wiener-Kronish JP, Gropper MA, Matthay MA. The adult respiratory distress syndrome: Definition and prognosis, pathogenesis and treatment. *Br J Anaesth* 1990;65:107-129.
30. Demling RH. Adult respiratory distress syndrome: Current concepts. *New Horiz* 1993;1(3):388-400.
31. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure. Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
32. Knaus WA. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
33. <http://www.dgepi.salud.gob.mx/pandemia/FLU-INDEX.html>
34. <http://www.cdc.gov/H1N1flu/espanol/>