



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO.  
SECRETARIA DE SALUD.**

**FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON INFLUENZA PANDEMICA**

## **T E S I S**

**Que para obtener el diploma universitario de Especialista en  
MEDICINA INTERNA.**

**PRESENTA:**

**Dra. Alma Ileana Molina Hernández.  
Médico Cirujano y Partero.**

**Dr. José Manuel Conde Mercado.  
Director de Tesis.**

México, D. F. Agosto del 2009.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **FIRMAS AUTORIZADAS.**

---

Dr. José Manuel Conde Mercado.  
Profesor Titular del Curso Universitario de Medicina Interna.  
Director de Tesis.

---

Dr. José María Tovar Rodríguez.  
Asesor de Metodología de la Investigación.

---

Dr. Luis Delgado Reyes.  
Director de Enseñanza.

## **Agradecimientos.**

Agradezco al Dr. José Manuel Conde Mercado por darme la oportunidad de realizar la Especialidad en el Hospital Juárez de México, por su apoyo para realizar el presente trabajo. Por su ejemplo, dedicación al curso y enseñanzas.

## **Agradecimientos especiales:**

Dr. José María Tovar Rodríguez.  
Dra. María Evelyn Cortés Gutiérrez.  
Dr. Ariel Estrada Aguilera.  
Dr. Raúl Sánchez Conde.

## **DEDICATORIA.**

A mis padres, hermana y Abuelita, por su esfuerzo, amor, sacrificio y apoyo incondicional.

A mi familia, por creer en mí, por todo su amor.

A Bosco, por ser mi amigo, compañero y apoyo.

A mis maestros, por sus enseñanzas, y ejemplo.

A mis pacientes, por permitirme compartir sus experiencias, aprender de ellos y con ellos, la enseñanza de la Medicina, y la amistad.

## **INDICE.**

1. INTRODUCCIÓN.
2. MARCO TEORICO.
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.
4. OBJETIVO GENERAL.
5. MATERIAL Y METODOS.
6. DESCRIPCION OPERATIVA.
7. RESULTADOS.
8. DISCUSIÓN.
9. CONCLUSIONES Y PROPUESTAS
- 10. BIBLIOGRAFIA**
- 11. ANEXOS.**

## INTRODUCCION.

La Influenza es una enfermedad respiratoria seria, que puede ser debilitante y causar complicaciones que conducen a hospitalización y muerte, especialmente en edades avanzadas. Cada año, la carga global de epidemia por influenza, se cree que es de 3-5 millones de casos de enfermedad severa, y 300,000-500,000 muertes. El riesgo de enfermedad seria y muerte es muy alto entre personas mayores de 65 años, niños menores de 2 años y personas que tienen condiciones médicas que incrementan el riesgo de desarrollar complicaciones de influenza (CDC 2005). (1).

Una nueva epidemia de Influenza A surge cada 1-2 años por la introducción de mutaciones puntuales en 2 proteínas de superficie: haemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA). Las nuevas variantes son capaces de eludir las defensas del huésped humano, por lo que no es duradera la inmunidad contra el virus, ni después de infección natural o vacunación. Estos permanentes y pequeños cambios en la antigenicidad para los virus de la Influenza A son llamados “deriva antigénica” y son la base para la ocurrencia regular de las epidemias de Influenza. En suma, hay evidencia nueva de que múltiples linajes del mismo subtipo de virus pueden co-circular, persistir en caminos epidemiológicos significativos.

En contraste a las epidemias, las pandemias son eventos raros que ocurren cada 10 a 50 años. Ellos han sido documentados desde el siglo 16 (OMA 2005b) y en los últimos 400 años, al menos 31 pandemias han sido recordadas. Durante el siglo 20, 3 pandemias de influenza habían ocurrido. El impacto de su mortalidad osciló de devastador a moderado. La pandemia de 1918 fue causada por un virus H1N1 de origen aparentemente aviar, mientras que las subsecuentes pandemias por cepas H2N2 en 1957 y H3N2 en 1968 fueron virus que contenían genes de virus aviares: tres en 1957 (haemaglutinina, neuraminidasa y la polimerasa RNA PB1) y dos (haemaglutinina y PB1) en 1968. Estos cambios mayores en la antigenicidad de un virus de influenza son llamados “cambios antigénicos”.

	Designación	Pandemia resultante	Muertes
1889	H3N2	Moderada	¿
1918	H1N1	Devastadora	50-100 millones
1957	H2N2	Moderada	1 millón
1968	H3N2	Media	1 millón
2009	H1N1	¿	¿

Las pandemias de influenza circulan alrededor del globo en olas sucesivas, y no hay forma de prevenir la diseminación de una nueva pandemia del virus de la Influenza (30). El nuevo virus eventualmente alcanzará a todos, e infectará prácticamente a cada humano en un periodo de pocos años. Las tasas de mortalidad estacionales asociadas a neumonía e influenza podrían elevarse por muchos años, como sucedió en la década después de 1968 en personas de 45-64 años en los Estados Unidos.

## MARCO TEORICO

### ANTECEDENTES HISTORICOS.

1918

La primera pandemia de influenza del siglo 20 se presentó más o menos simultáneamente en 3 distintas oleadas durante un periodo de 12 meses, de 1918 a 1919, a través de Europa, Asia y Norte América. Fue la peor pandemia en la historia, matando más gente que la primera Guerra Mundial, y se asume que al menos 50 millones de personas murieron. La primera oleada, que comenzó durante el verano de 1918, fue altamente contagiosa pero no particularmente mortal. Solo la segunda oleada, comenzando Septiembre, diseminó la forma mortal de la pandemia.

El virus de 1918 fue extremadamente virulento y causó muchas muertes a través de una neumonía bacteriana agregada. La neumonía viral primaria, pudo matar individuos jóvenes en 2 días. Los síntomas en 1918 fueron inusuales, inicialmente se diagnosticaron como dengue, cólera o fiebre tifoidea.

En los casos menos severos, la mayoría de los pacientes experimentaron influenza típica con fiebre de 3-5 días seguido por una recuperación completa. En contraste con pandemias subsecuentes, la mayoría de las muertes durante la pandemia de 1918 fueron en personas jóvenes y saludables, de 15-35 años de edad, y 99% de las muertes ocurrieron en menores de 65 años.

La recuperación del RNA genómico del virus de 1918 del material obtenido de una autopsia pulmonar conservada, de una víctima de gripe, en noviembre de 1918, ha permitido la decodificación completa de las secuencias de los 8 segmentos del RNA viral del virus H1N1 de 1918.

1957.

La pandemia de 1957 fue causada por un H2N2, un virus clínicamente moderado en comparación al responsable de la pandemia de 1918. La mortalidad demostró un patrón más característico, similar al visto en las epidemias estacionales, con más exceso de muertes confinadas a infantes y adultos mayores. Los pacientes con enfermedades crónicas y mujeres embarazadas estuvieron particularmente en riesgo de desarrollar complicaciones pulmonares. La mortalidad global estimada en la pandemia de 1957 fue de 1-2 millones.

1968.

La pandemia de 1968, fue también una pandemia moderada. La incidencia de mortalidad ni siquiera fue particularmente grave en comparación con la grave epidemia de 1967-1968 (la última epidemia H2N2), así como dos graves epidemias de H3N2 en 1975-1976, y en 1980-1981. La mortalidad total ha sido estimada alrededor de un millón y en los Estados Unidos, cerca del 50% de las muertes relacionadas con la Influenza ocurrieron en la población joven menor de 65 años de edad. Los estudios sero-arqueológicos demostraron que los individuos mayores de 77 años, tenían anticuerpos H3 antes de que se expusieran al nuevo virus pandémico, y que los anticuerpos H3 preexistentes podrían haber protegido a los adultos mayores durante la pandemia H3N2 de 1968. Desde 1968 ha habido sólo un episodio –en 1976- cuando el comienzo de una nueva pandemia fue falsamente anticipada.

### EL VIRUS.

El virus de la influenza, conocido como el de la gripe, experimenta constantes mutaciones que le permiten evadir los anticuerpos protectores que se han desarrollado tras exposiciones previas a gripes o vacunas. Cada 2 o 3 años el virus sufre algunos cambios menores en su genoma. Sin embargo, aproximadamente cada decenio, luego de que una gran parte de la población mundial logra algún nivel de resistencia a estos cambios menores, el virus evoluciona drásticamente, lo cual le permite infectar fácilmente a grandes grupos poblacionales de todo el mundo, y afectar a cientos de millones de personas cuyas defensas inmunitarias no son adecuadas para resistir su embate. El virus de la gripe también es conocido por realizar pequeñas variaciones de forma en periodos muy cortos de tiempo. Por ejemplo, durante la pandemia de gripe española, la oleada inicial de la enfermedad fue relativamente

leve y controlada, mientras que la segunda oleada, un año después, fue altamente letal y ocasionó millones de muertes.

La gripe aviaria es causada por los virus de la influenza A que se presentan de manera natural entre las aves. Hay diferentes subtipos de estos virus, producidos como consecuencia de los cambios en ciertas proteínas en la superficie del virus de la influenza A y por la forma en que las proteínas se combinan. Cada combinación representa un subtipo diferente. Todos los subtipos conocidos de virus de influenza tipo A se pueden encontrar en las aves. El virus de la gripe aviaria de la actualidad es el subtipo H5N1. Es uno de los pocos virus de la influenza aviaria que ha atravesado la barrera entre las especies y ha infectado a los seres humanos, además de que es el más mortal de todos.

Los virus de la gripe porcina generalmente no contagian a los seres humanos. No obstante, se han registrado casos esporádicos de contagio de gripe porcina en seres humanos. Se cree que esto sucede de la misma manera en que se desarrolla una gripe de temporada en las personas; es decir, principalmente a través de la tos y los estornudos de las que están infectadas con el virus de la influenza. Las personas se pueden contagiar si tocan algo infectado con el virus de la gripe y luego se llevan la mano a la boca o la nariz.

Antes los CDC recibían informes de aproximadamente un caso de contagio humano con el virus de la influenza porcina cada uno o dos años en EUA, pero en diciembre del 2005 a febrero del 2009 se reportaron 12 casos de contagio humano de influenza porcina.

El virus de la influenza porcina o A H1N1 no se contagia a través de los alimentos. No puede contagiarse influenza porcina por ingerir cerdo o productos derivados de él. El consumo de cerdo cocido y manipulado adecuadamente es seguro. La cocción del cerdo a una temperatura interna de 160°F mata el virus de la gripe.

La familia de los virus de la influenza (Orthomyxoviridae).

Es una familia de virus RNA que infecta a los vertebrados, la cual incluye los virus de la influenza o gripe.:

- Influenzavirus A: aves y humanos, equinos, cerdos, visón, focas, ballenas.
- Influenzavirus B: sólo humanos.
- Influenzavirus C: humanos y cerdos (rara y grave enfermedad)
- Orthomyxovirus transmitidos por garrapatas: Infección humana ocasional (Dhori y Thogoto).

El virus de la influenza se caracteriza porque tiene una envoltura con isométricos, con la siguiente morfología del interior al exterior:

- Ribonucleoproteínas (8 segmentos en tipos A y B, 7 en C).
- RNA-Pol dependiente de RNA.
- Proteína NS2.
- Proteína de la matriz.
- Glucoproteínas de membrana: hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA).

La hemaglutinina (HA) es un trímero formado por tres polipéptidos cada uno de los cuales tiene una secuencia señal. Tras ella aparece un dominio rico en sitios de glucosilación, y finalmente una zona hidrófoba: el péptido fusogénico, que es responsable de la fusión de la membrana vírica con la celular para permitir la entrada a la célula; por último está la zona con la que se ancla la membrana.

Se caracteriza por tener varios puentes disulfuro internos responsables de la estructura. Para que la proteína sea funcional, debe producirse un corte antes del péptido fusogénico. Si no se produce este corte, la proteína es afuncional y el virus no puede infectar. Las dos partes cortadas de la molécula siguen unidas por puentes disulfuro.

La neuraminidasa (NA) es un tetrámero formado por pequeños polipéptidos con una región de anclaje a membrana y una región globular funcional. Las zonas más expuestas funcionan en el reconocimiento del hospedero, pero también como determinantes antigénicos.

#### Ciclo replicativo de los virus de la Influenza.

Toda la primera fase del ciclo replicativo es estándar. La principal particularidad es que el proceso de replicación no se lleva a cabo si se trata con el antiviral amantadina (inhibe la VRNA-Pol celular) o si se

infectan las células anucleadas. Esto se debe a que los procesos de replicación y transcripción ocurren en el núcleo.

1. En el ciclo de infección del virus, las primeras dianas son células epiteliales en las que el virus reconoce restos de ácidos siálicos de las glucoproteínas de membrana a través de la hemaglutinina. Aquí actúa la neuraminidasa, que hidroliza los restos de ácidos siálicos de las proteínas a las que pertenece, evitando que el virus quede anclado a los ácidos siálicos de las mucoproteínas que recubren los epitelios.
2. La entrada se produce por endocitosis. El endosoma se fusiona con un lisosoma y esto disminuye el pH y provoca un cambio en la hemaglutinina, que va a interactuar con la membrana del endosoma. Las cabezas globulares de la proteína se apartan hacia un lateral y queda expuesto el péptido fusogénico, que es hidrófobo. Esta secuencia hidrófoba busca su estabilidad integrándose en la membrana del endosoma. En este momento, una región bisagra de la proteína acerca ambas membranas, facilitando su fusión.
3. El ingreso del genoma del virus en el núcleo se produce gracias a mecanismos celulares. Las nucleoproteínas tienen afinidad por una serie de intermediarios que interactúan con el complejo del poro nuclear, permitiendo el acceso al núcleo. Esto sólo puede ocurrir si las nucleoproteínas están libres; es decir, no están asociadas a la proteína de la matriz.
4. Una vez que el genoma del virus está en el núcleo, se produce la transcripción. La lleva a cabo la RNA-Pol del virus, siempre y cuando el RNA esté unido a las nucleoproteínas. La enzima necesita usar como cebador un *cap* con unos cuantos nucleótidos.
5. Los RNA, se dirigen a dos lugares: el citoplasma (aquellas proteínas con señales de reconocimiento nuclear, que en cuanto se sintetizan, vuelven al núcleo) o RER (aquellas proteínas con péptido señal, que serán glucosiladas y acabarán asociadas a la membrana).
6. La replicación se lleva a cabo a través del mismo mecanismo enzimático de la célula.
7. Una vez que se tienen todas las piezas del virus, éstas se ensamblan. En el núcleo se asocia el RNA con las nucleoproteínas y éstas con las proteínas de la matriz, que engloban también a la RNA-Pol. Todo el complejo interactúa con el complejo de poro nuclear y sale hacia el citoplasma. El RNA del virus no vuelve a entrar en el núcleo, porque ya está asociado con la proteína de la matriz.
8. Por último, se reconocen las zonas de la membrana con proteínas víricas y se libera el virus por gemación.

Estos viriones no son capaces de infectar a otras células ya que necesitan del procesamiento de la hemaglutinina.

#### Clasificación de los virus de la Influenza en el código de la OMS.

Las diferentes cepas del virus de la influenza se catalogan con el código convencional de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cual se basa en:

- Tipo antigénico del centro de la nucleoproteína: A, B o C.
- Huésped de origen: *sw* para el cerdo, *eq* para el equino, *av* para las aves. Si no está especificado, el virus es de origen humano.
- El origen geográfico del primer aislamiento.
- Número de cepas. Hay un orden numérico que establece la cronología en la cual las cepas fueron aisladas para un laboratorio y año concerniente.
- Año del aislamiento.
- Toda esta información se separa con una barra diagonal.

Así, la cepa A/Beijing/32/92(H3N2) se refiere al virus de la influenza tipo A, aislado en Beijing como cepa 32 en el año 1992, clasificado como subtipo H3N2 (con base en su hemaglutinina y neuraminidasa). En ocasiones puede aparecer el vocablo inglés *like*, que significa "cepa equivalente a". Por ejemplo: A/Sydney/05/97-Like. Los cambios antigénicos sólo suceden en Influenzavirus A y son acontecimientos frecuentes (cada 365 días), pero son menos comunes en el virus B y no han sido demostrados en el C. Las variaciones antigénicas involucran principalmente las dos glucoproteínas externas del virus: la HA y la NA.

Los cambios menores antigénicos se refieren a los cambios que ocurren con frecuencia (cada año o varios años) dentro de un subtipo de influenza y se conocen como *drift* (Fig. 1).

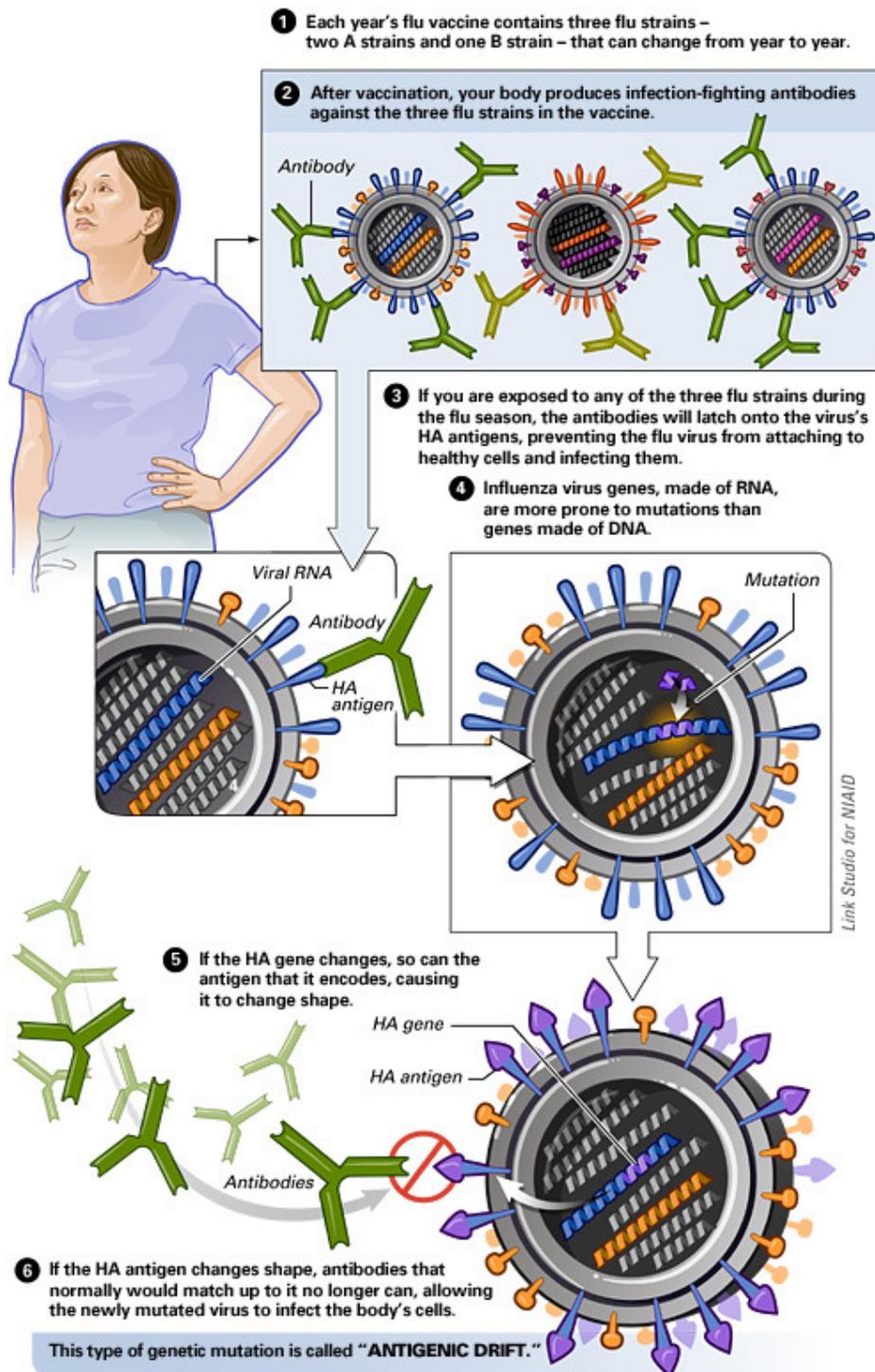


Fig. 1.- Drift antigénico del virus de la Influenza. Imagen pública de libre acceso tomada de: National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID). <http://www3.niaid.nih.gov/topics/Flu/Research/basic/AntigenicDriftIllustration.html>

Los principales y repentinos cambios mayores antigénicos que anuncian una pandemia de influenza quizá resultan de un mecanismo diferente del que produce los cambios menores. El shift antigénico (Fig. 2) sólo afecta a los influenzavirus A humano y animal. Dichos virus son nuevos y la población no tiene inmunidad. Como no existe una relación serológica, cada uno recibe distinta denominación. En este siglo aparecieron tres nuevos HA y dos nuevos NA.

La cepa humana del virus A y otra de un ave pueden infectar simultáneamente a una célula huésped. Durante el proceso de replicación del virus es posible que un nuevo virus híbrido contenga una mezcla de genes del virus humano y del ave. Si los genes que codifican para HA o NA en la nueva cepa son derivados de material de aves, los antígenos de superficie no serán reconocidos por los anticuerpos existentes en la población humana. La nueva cepa, por lo tanto, tendrá una gran ventaja evolucionaría sobre las cepas viejas y poseerá otras propiedades en cuanto a virulencia y transmisión; de esta manera, las personas de todas las edades podrán ser susceptibles a ella y acaecer un estallido mundial de influenza, es decir, una pandemia. Numerosas cepas nuevas podrían ser producidas por recombinación entre virus influenza A de humanos y de animales. Las aves acuáticas son la fuente de todos los virus influenza en otras especies. Ya que los virus influenza humanos no se propagan en las aves, y viceversa, se presupone que esta recombinación ocurre en una especie tolerante para aceptar virus del humano y del reservorio de las aves.

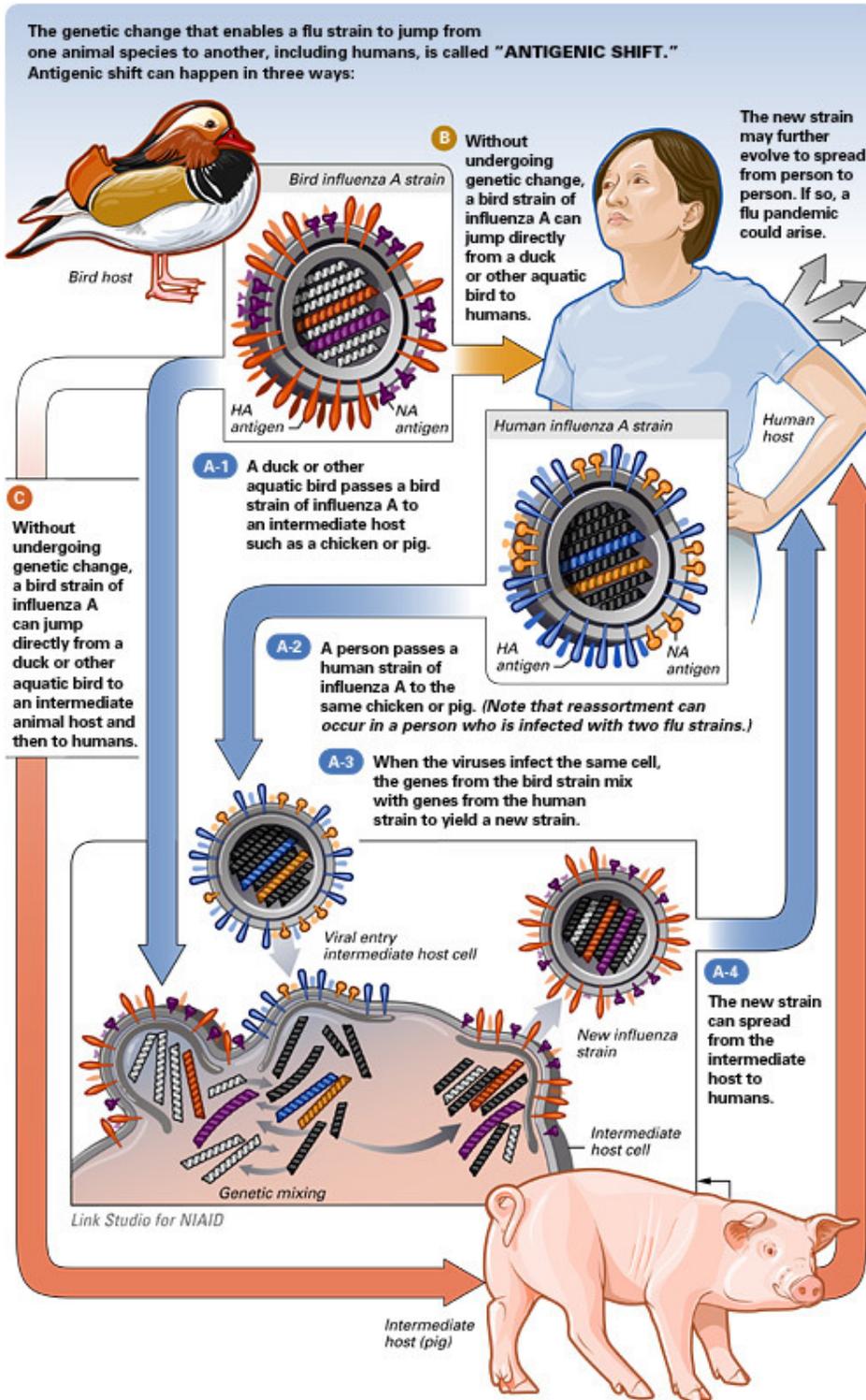


Figura 2. Shift antigénico del virus de la Influenza. Imagen pública de libre acceso tomada de: National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). <http://www3.niaid.nih.gov/topics/Flu/Research/basic/AntigenicShiftIllustration.html>

La influenza estacional es una enfermedad respiratoria aguda, recurrente y común que se conoce desde la antigüedad y se presenta sobre todo durante los meses de invierno con un elevado impacto para la salud pública mundial.

La enfermedad se manifiesta con altas tasas de morbilidad en individuos de todas las edades y elevadas tasas de mortalidad en niños, individuos mayores de 60 años de edad, pacientes con enfermedades crónicas y mujeres embarazadas.

Las estrategias de prevención incluyen el uso de vacunas inactivadas o subunitarias, o vacuna con virus genéticamente modificados. Dos subtipos de virus de influenza tipo A y un virus de influenza tipo B causan la enfermedad en humanos.

Los virus de influenza A que afectan a los humanos mutan con facilidad, por lo que con frecuencia aparecen nuevas variantes antigénicas de cada subtipo, lo cual obliga a incluir dichas variantes en las vacunas anuales para brindar una adecuada protección a la población. La influenza pandémica se refiere a la introducción y posterior diseminación mundial de un nuevo virus de influenza en la población humana, lo cual ocurre de manera esporádica, pero como los seres humanos carecen de inmunidad para el nuevo virus, pueden suscitarse epidemias graves con elevadas tasas de morbilidad y mortalidad.

#### Infecciones por Influenza tipo A.

Desde el punto de vista histórico, el origen de las pandemias de influenza se debe a la transmisión de virus de ave al hombre o a la transferencia de genes de éstos a los virus de la influenza estacional. En las aves acuáticas silvestres migratorias o costeras se mantiene una gran diversidad de subtipos de virus de influenza, los cuales se introducen eventualmente en las aves domésticas, donde algunos virus adquieren la capacidad de infectar a los mamíferos, incluido el hombre. El proceso de adaptación de los virus aviarios a hospederos mamíferos requiere tiempo, por lo que la presentación de estos casos puede tardar varios años.

Desde diciembre del 2003 en varios países del sureste asiático las aves domésticas son afectadas por una epidemia de influenza aviaria (subtipo H5N1) de grandes proporciones. En febrero del 2006 la epidemia se extendió a países de Europa y África.

Las mutaciones del virus de la Influenza han ocasionado brotes pandémicos debido a la transmisión eficaz de un nuevo virus en pacientes que carecen de inmunidad para controlarla. Otros virus de influenza de los subtipos H5, H7 y H9 han ocasionado infecciones de menor impacto en los humanos.

#### Zoonosis y filogenia de los virus de Influenza A.

Las aves silvestres acuáticas migratorias, tanto de lagos como de costeras, son los reservorios naturales de toda la constelación genética de los virus de influenza, en particular las especies de los órdenes Anseriforme (como patos) y Passeriforme (gansos)-ambas aves silvestres migratorias de lagos-, y las del orden Charadriiforme (gaviotas y golondrinas marinas, entre otras), que son aves acuáticas migratorias de las costas. En todas estas aves silvestres, los virus han alcanzado un estado evolutivo estable y por lo general no causan trastornos clínicos en ellas. Todos los subtipos de HA, incluidos los identificados en los últimos 16 años (Has 14, 15 y 16) se aislaron de patos y gaviotas, lo cual demuestra que ocurrieron mayores cambios genéticos virales en estas aves.

El hombre desempeña un papel importante como transmisor directo o indirecto del virus, sea por transporte mecánico a través de la ropa, equipos o vehículos contaminados, o bien por el contrabando de aves silvestres, de ornato, pelea y comerciales. También se reconoce el papel del cerdo como hospedero intermediario, adaptador y amplificador de ciertos subtipos virales para infecciones en humanos.

Los estudios genéticos de los virus de la influenza clásica del cerdo y de los subtipos H1 y H3 en humanos indican que tienen un ancestro común de origen aviar y una relación filogenética cercana entre ellos.

#### Características del virus de Influenza A.

La partícula vírica tiene un tamaño de 80-120 nm de diámetro, forma estructuras pleomórficas o esféricas, y contiene un genoma de ocho segmentos de RNA de cadena sencilla y polaridad negativa. Cinco de los segmentos son monocistrónicos y codifican para una proteína, mientras que los otros tres contienen marcos abiertos de lectura (ORF) para dos proteínas de cada uno de los tres segmentos. La nucleoproteína (NP) está unida a las cadenas de RNA, que en el microscopio electrónico se observan como estructuras helicoidales. La envoltura viral es lipídica, se deriva de la membrana plasmática de la célula infectada y contiene dos glucoproteínas a manera de espículas (HA y NA).

En los virus de influenza A se describen 16 diferentes subtipos antigénicos de HA (H) y nueve diferentes subtipos de NA (N). Cada virus de influenza contiene en cualquier combinación sólo un subtipo de HA (H1-H16) y un solo subtipo de NA (N1-N9), lo cual puede generar un número extenso de posibles combinaciones o subtipos, de los cuales casi todos se encuentran en las aves silvestres acuáticas. La HA es una glicoproteína integral de superficie que forma espículas y lleva a cabo la adherencia a la célula susceptible y la fusión de membranas, y sirve para el reconocimiento antigénico que induce la respuesta inmunitaria.

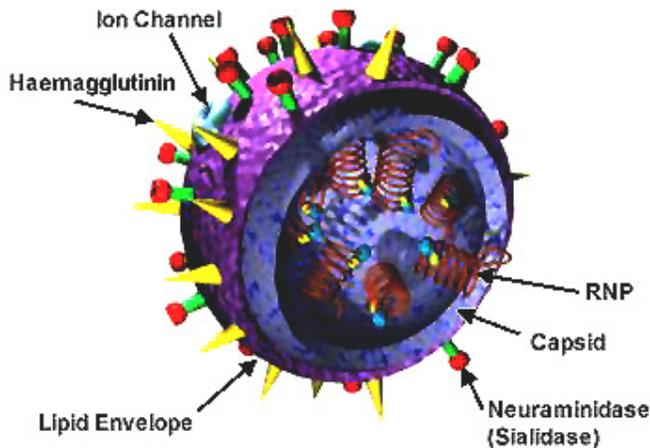


Fig. 3.- [http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/3b/3D\\_Influenza\\_virus.png](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/3b/3D_Influenza_virus.png)

El NA es un tetrámero glicoproteínico en forma de hongo, que se encuentra en la envoltura del virus; tiene la función principal de catalizar el rompimiento del ácido siálico (AS) para liberar los viriones de la célula infectada; también permite el transporte del virus a través de la capa de mucina del tracto respiratorio.

La proteína M2 es una proteína integral de la envoltura viral que forma un poro o canal iónico encargado de controlar el pH intracelular, lo cual logra al permitir la entrada de iones al virión durante la fase de desnudamiento en el ciclo de replicación. Esta proteína es el blanco de agentes antivirales, como la amantadina y la rimantadina, y las mutaciones que ocurren en el gen que codifica esta proteína determinan la resistencia a los fármacos antivirales.

Los virus de la influenza que infectan a las aves pueden dividirse en dos grupos, según su capacidad para causar enfermedad en los pollos. En el primer grupo se encuentran todos los subtipos de virus de influenza que han sido identificados en las aves, cuya replicación se limita a células de los tractos respiratorio y digestivo, y causan leves manifestaciones clínicas o su presencia transcurre de forma imperceptible, denominados virus de baja patogenicidad. Las infecciones con este grupo de virus pueden agravarse por infecciones secundarias con otros agentes patógenos e incrementar así la morbilidad relacionada con signos respiratorios, retraso en el crecimiento o disminución en la postura, así como aumentar la mortalidad. El segundo grupo se genera por mutaciones en los virus de los subtipos H5 y H7, que adquieren la capacidad de causar infecciones sistémicas; ocasionan tasas de mortalidad en las parvadas afectadas de hasta 100% y se denominan virus de alta patogenicidad.

La influenza aviar se describió por primera vez en las aves domésticas en 1878 en Italia, en un brote que afectó a las gallináceas con una elevada mortalidad; se denominó entonces “peste aviar” y fue causada por un virus de alta patogenicidad. De 1959 a la fecha se han notificado a escala mundial diversos brotes causados por virus de alta patogenicidad de los subtipos H5 y H7 en las aves domésticas cuyo efecto en el hombre se demostró en años recientes.

El virus que causó el brote en Pensilvania en 1983 contenía al principio aminoácidos básicos en el sitio de rompimiento de la HA compatible con un virus de alta patogenicidad, pero no causaba la muerte de las aves al inocularse por vía intravenosa, debido a que presentaba un sitio de glucosilación cercano al sitio de rompimiento que actuaba como una barrera física que impedía la acción enzimática. La mutación que causó la pérdida de ese sitio de glucosilación determinó que el virus se convirtiera en una

variedad de alta patogenicidad. En Asia continúa sin identificarse el precursor de baja patogenicidad del virus H5N1.

El virus de la influenza humana por lo general se refiere a los subtipos que se diseminan con facilidad entre los seres humanos. En la actualidad sólo se conocen cuatro virus de influenza subtipo A entre los humanos (H1N1, H1N2, H3N2 y H7N2). Es probable que algunas partes genéticas de los actuales virus de la influenza humana tipo A provengan originariamente de las aves. Los virus de influenza tipo A cambian constantemente y otras cepas pueden adaptarse con el tiempo para infectar a los seres humanos y diseminarse entre ellos.

#### Influenza porcina.

La gripe porcina (SIV) es una enfermedad vírica que ataca a los porcinos y ocasionalmente se transmite a los seres humanos. Es una enfermedad infecciosa causada por cualquier virus perteneciente a la familia *Orthomyxoviridae*, que es endémica en las poblaciones porcinas.

Estas cepas virales, conocidas como virus de la influenza porcina o SIV (*Swine Influenza Viruses*) han sido clasificadas en Influenzavirus C o en alguno de los subtipos del género Influenzavirus A (siendo las cepas más conocidas la H1N1, H3N2 y H3N3, aisladas en la ciudad de Quebec, Canadá, y la H1N2 aislada en Japón y Europa).

Otro virus perteneciente a la familia Orthomyxoviridae, que incluye a los virus causantes de la gripe, es el Influenzavirus C o virus de la gripe C.

Se han confirmado que los Influenzavirus C infectan a los seres humanos y a los cerdos, ocasionándoles gripe. Sin embargo, la enfermedad o infección por el virus de la gripe C no es muy común en comparación con la generada por los Influenzavirus A y los Influenzavirus B, que generalmente llegan a ser graves y ocasionan epidemias locales y pandemias.

Se sabe que la gripe porcina es ocasionada por los virus de la influenza tipo A (H1N1), H1N2, H3N1, H3N2 y H2N3.

En la población porcina existen tres subtipos del virus de la influenza tipo A (H1N1, H3N2 y H1N2) que circulan en todo el mundo. En EUA el subtipo H1N1 había sido una causa frecuente de infección entre la población porcina hasta antes de 1998, pero desde finales de agosto de ese mismo año se han aislado de los cerdos los subtipos H3N2.

A partir del 2004 las cepas virales H3N2 fueron aisladas en Turquía y EUA, aunque se llegaron a encontrar rastros genéticos de humanos (HA, NA y PB1), cerdos (NS, NP y M) y aves de corral (PB2 y PA). El virus H1N1 es uno de los descendientes de la gripe española que causó una pandemia devastadora en la humanidad durante el periodo comprendido entre 1918 y 1919. Luego de que finalizó la pandemia, el virus persistió en cerdos y, con ello, los descendientes del virus de 1918.

La transmisión de gripe de cerdos a humanos con trabajos que tienen que ver con porcinos fue documentada en un pequeño estudio de vigilancia realizado en el año 2004 por la Universidad de Iowa.

Para que se desarrolle una pandemia, el virus de la Influenza debe de cumplir con una serie de requerimientos, tiene que:

- Entrar al cuerpo humano y replicarse.
- Causar enfermedad en humanos, y
- Ser fácilmente transmisible entre humanos.

Idealmente, tiene que ser más patógeno que otras cepas de influenza que compiten. El prerrequisito para que suceda es la buena adaptación: adaptación a las células humanas, la capacidad de hacerse cargo de la maquinaria de producción de la célula huésped para reproducirse.

#### Pandemia por Influenza H1N1.

En las primeras 2 semanas de abril del 2009, los casos de influenza por un virus A comenzaron a ser cuantificados en México y el sur de California. Aunque la secuencia exacta de eventos es incierta, por la 3ª semana de Abril, se estableció que la enfermedad resultó de una triple recombinación de virus humano, aviar y virus de la gripe. El virus ha sido encontrado H1N1. Este análisis virológico permitió el desarrollo de un examen de Reacción en cadena de polimerasa (PCR) para determinar si en cualquier

persona, la enfermedad con manifestaciones de tos, fiebre, dolor de garganta, diarrea y náuseas, podría confirmarse como caso. (02)

Las autoridades de salud del mundo, formularon planes para monitorizar y controlar esta epidemia. El 7 de mayo del 2009, justo un mes después del primer caso de influenza H1N1, se publicaron artículos que proporcionaban información acerca de formas recombinantes de H1N1 de influenza, causante de enfermedad humana en los Estados Unidos, y un resumen de los casos reportados en los Estados Unidos hasta el 6 de mayo del 2009.

Se hicieron 2 reportes de transmisión de virus de Influenza en humanos. Un grupo de virus, descrito por Shinde et. al., son la combinación de virus de humanos, cerdos, y aves, llamado virus de Influenza (H1) triple, que ha circulado en cerdos por más de una década. El otro grupo, descrito por la novela la peste porcina, menciona el origen de la Influenza A (H1N1), como combinación del virus triple A (H1) y el virus Euroasiático, lo que resulta en la gripe A (H1N1) del virus (S-OIV) que actualmente se transmite en los seres humanos (4).

Los 2 grupos de virus se comportan de forma muy diferente. El virus A (H1) se encuentra en cerdos y puede ocasionalmente ser transmitido a humanos, pero no tiene eficiencia para su propagación de humano a humano. En contraste, S-OIV, no se conoce epidémico en cerdos (aunque los cerdos pueden infectarse al exponerse a humanos), pero se conoce su transmisión de humano a humano y su diseminación a muchos países. Ambos virus son virus hemaglutinina H1, que aparecieron en humanos y cerdos en 1918 y han evolucionado, en ambas especies, en 2 diferentes virus H1. La situación actual no es "1918 otra vez", es "1918 continúa".

La mayoría de los adultos tienen inmunidad substancial a variantes H1 que han circulado entre humanos de 1918 a 1957, y entonces otra vez de 1977 al presente. No se conoce si la reacción cruzada de anticuerpos de infecciones anteriores H1 proporcionará protección contra el S-OIV, pero las características epidemiológicas de la infección actual S-OIV sugieren que podría haber protección parcial de múltiples infecciones previas por Influenza. El rango de edad de los pacientes con casos confirmados de infección por S-OIV fue de 3 meses a 81 años, pero 60% fueron de 18 años o menos. Esta distribución por edad es típica para influenza estacional; los niños en edad escolar, son el grupo con las tasas más altas de influenza, y ellos diseminan el virus a los contactos en casa. Las manifestaciones clínicas de S-OIV fueron típicas para la influenza estacional, con fiebre en el 94% de los pacientes, dolor de garganta en el 94%, tos en 92%; en suma, sin embargo, vómito (encontrado en 25%) o diarrea (25%) fueron comunes. Un total de 36 pacientes fueron hospitalizados (reporte del 18 de junio 2009); de los 22 hospitalizados, los factores de riesgo fueron: edad joven (4 pacientes), condiciones médicas crónicas o ambas, o embarazo.

### **Influenza en México.**

Al Inicio de abril del 2009, un incremento en los reportes de los pacientes que requerían hospitalización por neumonía, y una inusual serie de muertes fueron reportadas al Ministerio Mexicano de salud. El Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, en cabecera por la Dirección General de Epidemiología, observó un incremento particular entre los adultos de 20 a 40 años de edad, y un incremento de los casos de Influenza confirmados por laboratorio. Típicamente, en México, la influenza estacional se observa de Octubre a Marzo, con un incremento apreciable en la tasa de muertes en edades mayores, similar al patrón observado en otros climas templados, como en los Estados Unidos. El hallazgo de un virus de Influenza A (H1N1) de niños infectados en los Estados Unidos, provocaron una rápida respuesta en el sistema de salud de México (3)

Al 29 de mayo del 2009, México había reportado 4910 casos confirmados, y 85 muertes causadas por S-OIV. México ha reportado el mayor número de casos de presentación clínica severa y muerte, mientras que otros países han reportado predominantemente casos moderados de enfermedad gripal (5).

El INER (Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias) es el centro de cuidados e investigaciones de enfermedades respiratorias. Las 178 camas proveen servicios clínicos para la población de la Ciudad de México y Estados vecinos. Durante un estudio realizado en dicho instituto de forma retrospectiva, se analizaron historias clínicas y hallazgos de laboratorio y radiográficos. Todos los pacientes de estudio, tenían enfermedad gripal con opacidades encontradas en las radiografías de tórax (revelando neumonía) e infección por S-OIV confirmada por laboratorio. Revisaron datos clínicos de un grupo de 21

pacientes hospitalizados, con enfermedad gripal y neumonía, pero con un resultado de PCR transcriptasa reversa (RT-PCR) para influenza A (H1N1) negativo.

Los especímenes nasofaríngeos fueron recolectados a su ingreso, y el aspirado bronquial se realizó después de la intubación traqueal. Las muestras se colocaron en medios de transporte y se guardaron a temperaturas de 2 a 4°C. Los exámenes de RT-PCR fueron hechos de acuerdo a las guías publicadas por la CDC (Centro para control de Enfermedades). Las muestras respiratorias de todos los pacientes, se evaluaron con el uso de PCR para virus respiratorios y bacterias atípicas, para la detección de influenza A, influenza B, adenovirus, virus sincitial respiratorio, parainfluenza (tipos 1,2 y 3), metapneumovirus, rinovirus, *Legionella pneumophila*, *Chlamydomphila pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*.

Los primeros 18 pacientes hospitalizados en la Ciudad de México con infección con S-OIV documentó los hallazgos clínicos de enfermedad severa o muerte asociada con infección por S-OIV que fueron vistos durante el comienzo de la pandemia por S-OIV.

Los pacientes, la mayoría de los cuales eran previamente saludables, tenían una gripe que progresó durante un periodo de 5 a 7 días, tuvieron neumonía, y hallazgos durante el primer día de admisión hospitalaria, que llenaban los criterios de lesión pulmonar aguda o el síndrome de distrés respiratorio. 7 pacientes fallecieron, todos de Falla orgánica múltiple. Las características de laboratorio más consistentes fueron incremento de los niveles de DHL, una cuenta total de leucocitos dentro de límites normales, linfopenia, y un incremento de la CK, asociada en su mayoría a miositis (o isquemia miocárdica en un paciente)

México, ha reportado una gran cantidad de personas con enfermedad moderada, a través del sistema nacional de vigilancia para la Influenza, pero el espectro clínico total de la enfermedad no ha sido determinado. Un factor contribuyente para la muerte en nuestros pacientes podría ser el retraso en la admisión y el retraso en el inicio del Oseltamivir. Para la influenza estacional, los adultos mayores y los niños están en alto riesgo de enfermedad severa; sin embargo, más de la mitad de los pacientes del INER estuvieron entre 13 y 47 años de edad, lo que fue similar a la distribución por edad, reportado en datos nacionales de infecciones por H1N1 en México. La mortalidad entre los pacientes que requirieron apoyo mecánico ventilatorio fue del 58%, y aunque 4 pacientes tuvieron neumonía nosocomial, la mayoría del resto, el daño pulmonar fue más asociado al efecto primario de la infección por el virus de la influenza. La coinfección con otros virus respiratorios, podría también explicar el incremento de la patogenicidad de los pacientes; sin embargo, no se encontraron otros virus respiratorios comunes. Sólo 3 de los pacientes habían recibido la vacuna de la influenza en el 2009, ya que la mayoría de los pacientes se encontraron en el grupo de edad en el que la vacuna no era recomendada en México. Es actualmente desconocido el grado de protección que la vacuna estacional ofrece contra la infección por S-OIV, sin embargo, no encontraron un factor que antes del desarrollo de la enfermedad, predijera un peor resultado o muerte entre los pacientes estudiados.

Alrededor del 1% de los casos corresponden a personas > 55 años aunque la media de edad es de 15 años y entre el 40% y el 60% son personas entre 5 y 35 años. (7). Este virus se transmite con más facilidad que el de la gripe estacional ya que un estudio estadístico indica una tasa de transmisión del 25% al 30% en contactos próximos y de un 15% para la gripe estacional. Por esta razón las personas expuestas a virus H1N1 parecidos antes de, por ejemplo, 1957 pueden tener inmunidad parcial. Estos son algunos de los factores interesantes relacionados con el virus y está claro que muchos estamos esperando ver qué sucede no solo en el hemisferio sur durante el invierno sino también si esta cepa sufrirá alguna mutación que aumente su virulencia. En general los pacientes que murieron tenían comorbilidades.

#### **Transmisión.**

Los datos disponibles indican que este virus se transmite de formas similares a otros virus de Influenza. Los virus de la influenza humana estacional se diseminan de persona a persona a través de partículas en gotas de saliva, lo que requiere el contacto cercano entre la fuente y la persona receptora, porque las gotas no quedan suspendidas en el aire, y generalmente viajan sólo una distancia corta (menor a 6 pies). El contacto con superficies contaminadas es otra fuente posible de transmisión por medio del núcleo de la gota. Los datos de transmisión del virus H1N1 son limitados, la infección potencial ocular, conjuntival

o gastrointestinal es desconocida. Todas las secreciones respiratorias y fluidos corporales (evacuaciones diarreas) de los casos con Influenza A (H1N1) deben considerarse potencialmente infecciosos.

Periodo de incubación.

El periodo de incubación abarca un rango de 1-7 días y algunas veces se acorta a 1-4 días.

#### **Hallazgos clínicos.**

Los pacientes con enfermedad no complicada pero confirmada con virus de la Influenza A (H1N1) han experimentado:

- Fiebre.
- Escalofríos.
- Cefalea.
- Síntomas de vías respiratorias superiores (tos, dolor faríngeo, rinorrea).
- Mialgias.
- Artralgias.
- Fatiga.
- Vómito.
- Diarrea.

#### **Complicaciones.**

Hay insuficiente información hasta la fecha acerca de complicaciones de esta infección por el virus de la Influenza A (H1N1). Los síndromes clínicos han variado desde enfermedad respiratoria moderada, a enfermedad de vías respiratorias bajas, deshidratación o neumonía. Exacerbaciones de condiciones medicas crónicas subyacentes, enfermedad de vías respiratorias superiores (sinusitis, otitis media, crup), enfermedad de vías respiratorias bajas (neumonía, bronquiolitis, estado asmático), cardiacas (miocarditis, pericarditis), musculoesqueléticas (miositis, rabdomiolisis), neurológicas (encefalopatía aguda y postinfecciosa, encefalitis, crisis convulsivas febriles, estatus epiléptico), síndrome de choque tóxico, y neumonía bacteriana secundaria con o sin sepsis.

La neumonía viral Primaria es rara durante las epidemias, pero se ha presentado hasta en 20% de las pandemias y ha sido la principal manifestación en los pacientes con enfermedad por H5N1. Ocurre principalmente en personas con enfermedades pulmonares y cardiacas, embarazo o estados inmunodeficientes. Después de una presentación típica de influenza, hay una rápida progresión a fiebre, tos, disnea y cianosis. Los infiltrados pulmonares bilaterales, frecuentemente consistentes con síndrome de distrés respiratorio, e hipoxia se desarrollan rápidamente. La tinción de Gram puede demostrar abundantes polimorfonucleares y flora bacteriana normal. El esputo puede ser sanguinolento. Los cultivos virales del esputo o aspirado traqueal usualmente tienen títulos altos de virus de la influenza.

La sobreinfección bacteriana frecuentemente es distinguible de la neumonía viral primaria. El paciente por lo regular es adulto mayor o tiene condiciones médicas crónicas. Después de la enfermedad típica por influenza, hay un periodo de mejoría seguido de recrudescencia de la fiebre, con incremento de la tos, producción de esputo, dolor torácico tipo pleurítico y área de consolidación localizada al examen físico y estudios de Rayos X. La tinción de gran y el cultivo de expectoración frecuentemente revela *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, incluyendo *S. aureus* methicilina resistente o *Haemophilus influenzae*. Aunque los pacientes usualmente responden a la terapia antibiótica específica, la infección por estafilococos puede ser particularmente virulenta y causar lesiones pulmonares destructivas. La aspergilosis invasiva ocurre raramente después de la influenza.

Las complicaciones o pulmonares incluyen al síndrome de Reye, que es una complicación hepática y del Sistema Nervioso Central por Influenza A y B en niños, y raramente en adultos, se asocia con el uso de ácido acetilsalicílico.

La infección por meningococos se ha asociado con Influenza A y B. La miositis en músculos de la pierna y elevación de los niveles de CK también se presentan raramente, aunque principalmente en niños. La rabdomiolisis puede ser severa y el virus se ha encontrado en el musculo esquelético. Coagulación intravascular diseminada (CID) se desarrolla raramente, así como la falla renal relacionada a CID o mioglobinuria.

La linfopenia y trombocitopenia son comunes en enfermedad por H5N1, y el síndrome hemofagocítico puede complicar raramente la influenza. Pueden presentarse miocarditis o pericarditis ocurren de forma infrecuente. Meningitis aséptica, mielitis, encefalopatía asociada a enfermedad aguda, especialmente en niños, y encefalitis postinfluenza han sido reportadas.

#### **Grupos de riesgo para complicaciones.**

Actualmente, no hay datos suficientes para determinar quien está en alto riesgo para complicaciones por la infección del virus de la Influenza A (H1N1). Así que hasta el momento, las mismas edades y grupos de riesgo que se encuentran en alto riesgo para las complicaciones de la influenza estacional deben de considerarse.

Los grupos de alto riesgo para complicaciones por Influenza estacional incluyen:

- Niños menores de 5 años de edad.
- Personas mayores de 65 años.
- Niños y adolescentes (menores de 18 años) que se encuentran recibiendo terapia por aspirina y que podrían tener riesgo de desarrollar síndrome de Reye después de la infección por virus de la influenza.
- Mujeres embarazadas.
- Adultos y niños que tienen enfermedades pulmonares crónicas, cardiovasculares, hepáticas, hematológicas, neurológicas, neuromusculares o desórdenes metabólicos.
- Adultos y niños que tienen inmunosupresión (incluyendo inmunosupresión causada por medicamentos o VIH).
- Residentes de asilos de ancianos u otros servicios de atención de enfermos crónicos.

#### **Periodo infeccioso.**

El periodo infeccioso se desconoce. Aunque se considera que puede abarcar desde el inicio de los síntomas hasta la resolución de los mismos (del día 1 al 7 del inicio de la sintomatología). Los niños, especialmente niños pequeños, pueden ser infecciosos hasta los 10 días.

#### **Diagnóstico.**

En algunas circunstancias, la presencia de fiebre y tos tiene un valor predictivo positivo del 80% para la influenza en adultos (9).

Para diagnosticar el contagio de la influenza A, generalmente se necesita recolectar una muestra respiratoria dentro de los primeros 4 a 5 días de la enfermedad, cuando la persona infectada tiene mayores probabilidades de contagiar la enfermedad. Sin embargo, algunas personas, especialmente los niños, pueden seguir contagiando durante 10 días más. Para confirmar la presencia del virus de la influenza A H1N1 es necesario enviar la muestra a los CDC para hacer pruebas de laboratorio.

Se debe evaluar a los pacientes para el virus de la Influenza A (H1N1) si ellos tienen una enfermedad respiratoria aguda febril o Síndrome de respuesta Inflamatoria sistémica. Ciertos grupos de personas pueden tener presentaciones atípicas, incluyendo infantes, personas mayores y con complicaciones del sistema inmune. La prioridad para la evaluación incluye personas que 1) requieren hospitalización o 2) tienen alto riesgo de enfermedades severas. Para la evaluación, se deben de obtener muestras de las vías respiratorias superiores, como hisopos con muestras nasofaríngeas o aspirado, muestras nasales o de faringe, o lavado nasal, o aspirado traqueal.

Un número diferente de exámenes diagnósticos pueden ser usados para detectar la presencia del virus de la influenza en especímenes respiratorios <sup>(12)</sup>, incluyendo la detección directa del antígeno, el aislamiento del virus en cultivos celulares, o la detección del RNA específico de la influenza por reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (rRT-PCR). Estos exámenes difieren en su sensibilidad y especificidad para detectar el virus de la influenza, así como en su disponibilidad comercial, el tiempo necesario para obtener los especímenes hasta que los resultados estén disponibles, y la habilidad de los exámenes para distinguir entre los diferentes tipos de influenza (A vs B) y subtipos de influenza A (nuevo H1N1 vs H1N estacional vs H3N2). Los exámenes serológicos pareados en agudo (dentro de la primera semana del inicio de la enfermedad) y de convalecencia (recogidos 2-3 semanas más tarde) pueden ayudar a establecer un diagnóstico retrospectivo de la infección por el virus de la influenza para estudios de investigación epidemiológica. Sin embargo, hasta que los exámenes serológicos seriados no estén

disponibles de rutina en los laboratorios clínicos, hay sólo 2 exámenes declarados por la FDA para la confirmación de la infección por virus de la influenza A (H1N1), incluyendo el examen rRT-PCR. La confirmación de la infección por influenza A (H1N1) puede ser necesaria para situaciones especiales, por ejemplo enfermos severamente afectados, o con inmunocompromiso, y embarazadas y en amamantamiento.

Usualmente el virus se recupera en cultivos celulares a las 48 a 72 horas. (9) El examen por Inmunofluorescencia de las células respiratorias o cultivos celulares inoculados puede reducir el tiempo de detección.

Comercialmente la detección de ELISA o NA (Neuraminidasa) puede documentar la infección por el virus de la influenza rápidamente, pero tiene sensibilidad limitada (50-70%) en adultos; algunos no distinguen entre influenza A y B. La especificidad limitada para algunos ensayos hace su valor predictivo bajo, especialmente fuera de la temporada de influenza. La detección de RNA viral por PCR parece ser altamente sensible y específica; este es el examen rápido de elección para enfermedad sospechada por H5N1 o H1N1. Los métodos serológicos son menos útiles clínicamente porque requieren suero obtenido 14 a 21 días después de la infección.

#### **Prueba rápida para Diagnóstico de Influenza (RIDT).**

Los exámenes diagnósticos rápidos de influenza son exámenes de detección de antígenos que detectan la nucleoproteína viral del antígeno de la Influenza. Las pruebas comercialmente disponibles pueden proveer resultados en 30 minutos o menos. Así que, los resultados están disponibles en un tiempo clínicamente relevante para tomar decisiones. Las pruebas comerciales pueden:

- a) Detectar y distinguir entre el virus de la influenza A y B.
- b) Detectar ambas, influenza A y B pero no distinguir entre los virus A y B, ó
- c) Detectar solamente virus de Influenza A.

Ninguno de lo RIDTs aprobados por la FDA puede distinguir entre los subtipos de la Influenza A, y no proveen ninguna información entre la susceptibilidad a los antivirales.

Para la detección de la infección por el virus de Influenza A estacional en especímenes respiratorios, RIDTs tienen una sensibilidad baja a moderada, comparada al cultivo viral o RT-PCR. La sensibilidad de RIDTs para detectar los virus de Influenza B son más bajos que para la detección de los virus de Influenza A. La sensibilidad de RIDTs parece ser más alta para la colección de especímenes de niños que la de adultos.

Pocas comparaciones del RIDTs con RT-PCR para la detección del virus de Influenza A (H1N1) o virus de influenza estacional, han sido publicados. 3 recientes estudios analíticos indican que la prueba RIDTs comercialmente disponible, son reactivos con la nucleoproteína del virus de influenza A (H1N1). Sin embargo, sólo datos limitados han sido publicados en base al rendimiento del RIDTs comparado con el RT-PCR para detectar la presencia del virus de influenza A (H1N1) en especímenes clínicos. Comparado al RT-PCR, la sensibilidad del RIDTs para detectar al virus de la influenza A (H1N1) va del 10-17%. Un RIDT negativo, no excluye la infección por el virus de influenza A(H1N1).

Los factores que podrían contribuir a una sensibilidad más baja en los exámenes de laboratorio para detectar influenza A (H1N1) influyen el tipo de espécimen respiratorio (nasal contra nasofaríngeo), la calidad del espécimen, el tiempo de la enfermedad al momento de la colección del espécimen, la edad del paciente, el tiempo de la colección del espécimen hasta el análisis, y el almacenamiento y proceso del espécimen previo al examen.

Un RIDT puede proveer información de utilidad que puede impactar en el cuidado del paciente. Sin embargo, el entendimiento de las limitaciones del RIDTs es muy importante para interpretar apropiadamente los resultados para el manejo clínico. Desde que los resultados falsos positivos pueden ocurrir, si la sospecha clínica de la influenza es alta en un paciente que tiene un examen RIDT negativo (o no se realizó), la terapia antiviral empírica debe ser administrada, si es apropiado, y las medidas de control implementadas. Finalmente, un resultado RIDT negativo no excluye a la influenza como causa de un brote en una instalación de residentes enfermos o pacientes con enfermedad clínicamente compatible.

La especificidad del RIDTs es generalmente alta. Sin embargo, especialmente durante periodos de actividad baja de influenza, los resultados falsos positivos pueden ocurrir. Durante los periodos de baja actividad de influenza, la confirmación del RIDT positivo por otro examen como un cultivo viral o un RRT-PCR debe ser considerado.

#### **Tratamiento.**

El virus de la influenza A (H1N1) es susceptible a Oseltamivir y Zanamivir, pero resistente a amantadina o rimantadina.

Medicamento	Administración	Dosis	Profilaxis	Ajustes	Comentario
<b>Amantadina (H5N1)</b>	Oral.	100 mg bid.	100 mg bid	Edad >64 años, o Dep. cre <50-80 ml/min	Considerar reducción en adultos mayores <70 Kg.
<b>Rimantadina (H5N1)</b>	Oral.	100 mg bid.	100 mg bid	Edad >64, o Dep crea <10 ml/min o disfunción hepática severa	Alternativa: 200 mg al día.
<b>Oseltamivir</b>	Oral.	75 mg bid.	75 mg una vez al día	Depuración de crea <30 ml/min	
<b>Zanamivir</b>	Inhalado.	10 mg bid	10 mg una vez al día		Necesario entrenamiento de su uso.

#### Vacuna.

La forma de prevención de Influenza estacional (H5N1) es a través de la vacuna, que provee del 70 al 90% de protección en jóvenes y adultos en epidemias. Reduce la mortalidad relacionada a la Influenza en un 70 a 80%. Se contraindica en pacientes alérgicos a la proteína del huevo; no causa exacerbación del asma, pero raramente se ha asociado al Síndrome de Guillain-Barré.

Aun no se cuenta con vacuna H1N1, sin embargo las autoridades sanitarias comunicaron que un equipo de científicos británicos ha aislado una cepa del virus de la gripe H1N1 que podría emplearse para la producción a gran escala de una vacuna.

La Agencia de Protección de la Salud británica (HPA, por sus siglas en inglés) señaló que la cepa del virus va a ponerse a disposición de la industria farmacéutica y de otros laboratorios de gripe, describiéndolo como “un paso crucial para la producción a gran escala de una vacuna contra la gripe porcina”.

Cerca de 13.000 personas en todo el mundo han sido infectadas por la gripe A (H1N1) de manera confirmada, con al menos 50 países afectados.

Toma aproximadamente 5 a 6 meses para la fabricación de una vacuna disponible. El virus primero debe ser adaptado para la fabricación de la vacuna. Para hacer el virus de vacuna menos peligroso y capaz de crecer en los huevos de la gallina (el método de producción usado por la mayor parte de fabricantes), el virus es mezclado con virus estándar de laboratorio y se permite a los dos crecer juntos. Toma aproximadamente tres semanas para preparar el virus híbrido (13).

La HPA dijo que la vacuna fue producida por su *National Institute for Biological Standards and Control* (NIBSC), uno de los muchos laboratorios de todo el mundo pertenecientes a una red de la OMS que se apresuran para aislar una cepa adecuada para la fabricación de una vacuna.

El director del NIBSC, Stephen Inglis, dijo que la red de laboratorios de la OMS en los Estados Unidos y Australia también están haciendo grandes progresos y se espera que pronto existan varias cepas posibles para usar en la fabricación a gran escala de una vacuna contra la gripe porcina. Sanofi-Aventis ya anunció la donación de 100 millones de dosis de vacuna al departamento de salud de Seattle, USA (14).

**PREGUNTA DE INVESTIGACION.**

¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes con diagnóstico confirmado de influenza A H1N1 que se hospitalizaron en el Hospital Juárez de México, y determinar cuáles de estas diferencias se pudieran considerar como factores de riesgo para mortalidad?

**OBJETIVO GENERAL:**

Elaborar un listado con las características clínicas de los pacientes hospitalizados por influenza A H1N1 en el hospital Juárez de México.

Determinar cuales de estas características clínicas se consideran factores de riesgo para muerte de estos pacientes.

Determinar sensibilidad y especificidad de la prueba con anticuerpos para diagnostico rápido o de escrutinio de la Influenza A H1N1.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Descriptivo.  
Retrospectivo.  
No experimental.  
Transversal.

## **MATERIAL Y METODOS.**

### **CRITERIOS DE INCLUSION.**

Pacientes de cualquier edad y género  
Caso sospechoso de influenza A H1N1, con determinación de prueba rápida de anticuerpos contra virus AH1N1.  
Caso comprobado de influenza a H1N1 con resultado confirmatorio de rt-PCR

### **CRITERIOS DE EXCLUSION.**

Pacientes con enfermedad respiratoria que no sea caso sospechoso o confirmado de Influenza A H1N1.  
Fallezca antes de diagnóstico.

### **CRITERIO DE ELIMINACION.**

Pacientes con expediente incompleto.

### **DESCRIPCION DE VARIABLES.**

Caso sospechoso de Influenza A (H1N1): Es aquel paciente en quien se recolecto espécimen o muestra y fue positivo para influenza A.

Caso confirmado de Influenza A (H1N1): Es aquel caso probable que fue positivo para reacción de cadena de polimerasa transcripción reversa en tiempo real (RT-PCR).

#### Pacientes con infección respiratoria aguda:

- Fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  asociado a tos u odinofagia O
- Inicio reciente de al menos dos de los siguientes síntomas
- Fiebre o febrículas
- Cefalea
- Rinorrea o congestión nasal
- Odinofagia
- Tos

Edad: tiempo de existencia desde el nacimiento.

Género: condición biológica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos, animales y plantas.

Enfermedad renal crónica: La pérdida gradual y progresiva de la función renal durante 3 o más meses.

Hipertensión. TA >140/90 en dos mediciones.

Diabetes Mellitus. Glucosa en ayunas >126 mg/dl o >200 mg/dl en cualquier momento.

Dislipidemia: conjunto de patologías caracterizada por alteraciones en concentraciones de lípidos sanguíneos en concentraciones que involucran un riesgo para la salud.

Obesidad: Pacientes con IMC mayor a 29.

Embarazo. Periodo comprendido desde la fecundación del óvulo hasta el parto.

Tabaquismo. Adicción crónica generada por el tabaco, que produce dependencia física y psicológica.

Enfermedad pulmonar crónica. Neumopatía crónica que para fines de estudio abarca la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el asma.

**VARIABLE DEPENDIENTE.**

Influenza

**VARIABLES INDEPENDIENTES.**

Identificar principales factores asociados. Edad, Género, Enfermedad renal crónica, hipertensión, Diabetes Mellitus, Dislipidemia, Obesidad. Enfermedad pulmonar crónica. Embarazo. Tabaquismo.

**VARIABLE DEPENDIENTE.**

- ⊙ Aleatoria, nominal y finita.

**VARIABLES INDEPENDIENTES.**

- ⊙ Dicotómicas nominales.
- ⊙ Edad: numérica y continua.

**ANALISIS ESTADISTICO.**

Se utilizaran medidas de tendencia central y de dispersión para el análisis de los datos.  
Para el análisis de sensibilidad y especificidad se utilizaran tablas de contingencia de 2x2.

**ESTADISTICA INFERENCIAL.**

- ⊙ Estadística paramétrica.

**DESCRIPCION OPERATIVA DEL ESTUDIO.**

Evaluación de pacientes con diagnostico de ingreso de Influenza.

Evaluar casos confirmados con virus H1N1.

Evaluar casos confirmados con virus H5N1.

Identificar comorbilidades asociadas.

Identificar causa de egreso hospitalario.

Identificar complicaciones durante Estancia intrahospitalaria.

Identificar número de días de Estancia intrahospitalaria.

## **RESULTADOS.**

Durante el periodo de Pandemia de la Influenza por Virus de Influenza A H1N1 se presentaron en el Hospital Juárez de México, 95 casos sospechosos, con 5 casos de Influenza estacional, y 21 casos confirmados A H1N1.

A todos los pacientes con cuadro clínico sospechoso de Influenza A H1N1 se les realizó la prueba rápida, por el personal del Laboratorio de Urgencias del Hospital Juárez de México, misma que ha servido para definición operativa del caso probable de Influenza A H1N1. En los 21 pacientes confirmados, la prueba rápida fue positiva en 6 de ellos, con 28.6%, 14 pruebas negativas, con 66.7%, 1 prueba no realizada con 4.8% del total (Gráfico 6).

Se encontró que la vacunación fue completa en 18 pacientes, con 90%, incompleta en 2 pacientes, representando 9.5% (con edades de 24 y 33 años), sin reportar administración de vacuna contra la Influenza (Gráfico 7).

Se realizaron biometrías hemáticas en 13 pacientes, con un 61.9%. Del total de biometrías hemáticas realizadas, se encontró un mínimo de 2680 leucocitos, máximo de 10680, media de 6929.1538,  $\pm 2493.0796$ ; con un mínimo de linfocitos de 520, máximo de 2210, media de 1180,  $\pm 574.0447$ ; neutrófilos con mínimo de 1760, máximo de 8720, media de 5253.9167,  $\pm 20.56.1152$  (Tablas 2 y 3).

De los 21 pacientes encontrados, 10 fueron mujeres (47.6%) y 11 fueron hombres (52.4%), sin encontrar diferencia significativa por sexo (Gráfico 1). De ellos, 17 recibieron tratamiento antiviral (81%), y 3 pacientes no recibieron tratamiento (14.3%), 1 paciente no cuenta con datos registrados (Gráfico 2).

Los síntomas predominantes fueron tos, Rinorrea, cefalea en todos los pacientes, con predominio de fiebre y mialgias o artralgias, y en la minoría, diarrea, presentándose en los casos graves, hemoptisis, seguido por distrés respiratorio y choque séptico (Tabla 1).

Sólo 3 pacientes se registraron con obesidad (15%), mientras que 17 pacientes se encontraron con peso adecuado para la talla (81%), y en un paciente no se reportó peso (4.8%) (Gráfico 4).

7 pacientes tenían el antecedente de tabaquismo (33.3%), 13 sin antecedente de hábito tabáquico (61.9%) y un paciente sin datos registrados (4.8%) (Gráfico 5).

En los 2 pacientes que fallecieron, al momento de admisión tenían elevados los niveles de TGO, TGP, y creatinina. El paciente que permaneció 12 días hospitalizado, además de la elevación de TGP, TGP y creatinina, se encontró elevación de LDH, CK, mismos hallazgos del primer paciente fallecido a lo largo de los 5 días de estancia intrahospitalaria.

De los 21 pacientes, 6 tuvieron hallazgos radiográficos normales a su valoración, y en la mayoría restante, se encontraron opacidades alveolares bilaterales, en parches, de predominio basal (Figuras 4 a 7), y en el paciente que falleció, afección de los 4 cuadrantes, consistente con el síndrome de distrés respiratorio agudo, mismo que requirió apoyo mecánico ventilatorio. Al segundo paciente fallecido, no fue posible realizar la Radiografía para confirmar hallazgos, ya que a su llegada fue necesario iniciar el apoyo mecánico ventilatorio, presentó choque séptico refractario a manejo, y falleció a las pocas horas de ingreso.

Tabla 1.

Características de los 21 pacientes estudiados con Infección confirmada por Influenza A H1N1.	Valores
<b>Variable.</b>	
Sexo masculino---No/No total (%)	11/21(52.4)
Edad	
Media	22.47
Rango	3-55
Pacientes que fallecieron (No./No. Total).	
>15-<50 años	1/21
>50 años	1/21
Síntomas—No/No total (%)	
Tos	21/21 (100)
Hemoptisis	2/21 (9.52))
Rinorrea	21/21(100)
Malestar general	21/21(100)
Cefalea	21/21(100)
Mialgias o artralgias.	10/21(47.61)
Fiebre	17/21(80.95)
Disnea o Síndrome de distrés respiratorio	5/21(23.80)
Diarrea	1/21(4.76)
Choque séptico	2/21(9.52)
Apoyo mecánico ventilatorio al ingreso.	1/21(4.76)
Muerte.	2/21(9.52)

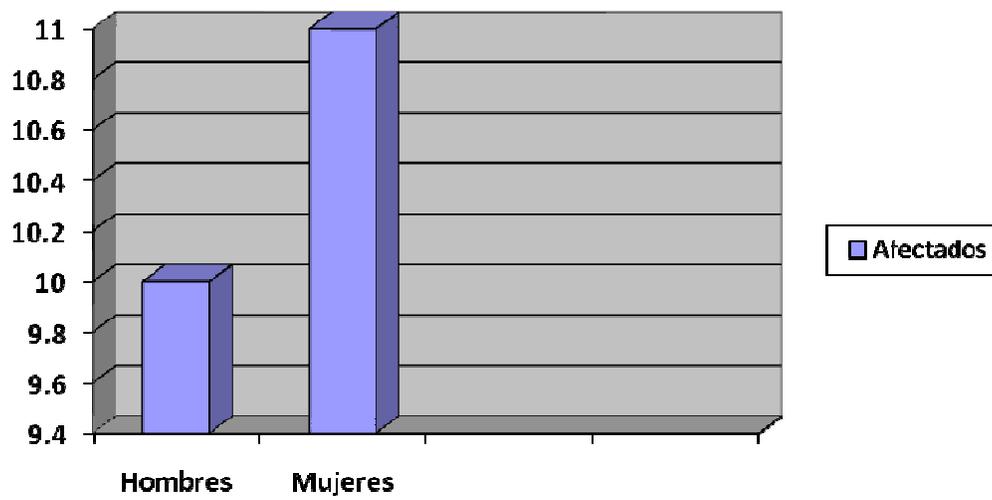
Tabla 2. ESTADISTICA DESCRIPTIVA.

	N	Mínimo.	Máximo.	Media.	Desviación estándar.
Leucocitos.	13	2680.00	10680.00	6929.1538	2493.0796
Linfocitos.	12	520.00	2210.00	1180.0000	574.0447
Neutrófilos.	12	1760.00	8720.00	5253.9167	2056.1152
Válido N	12				

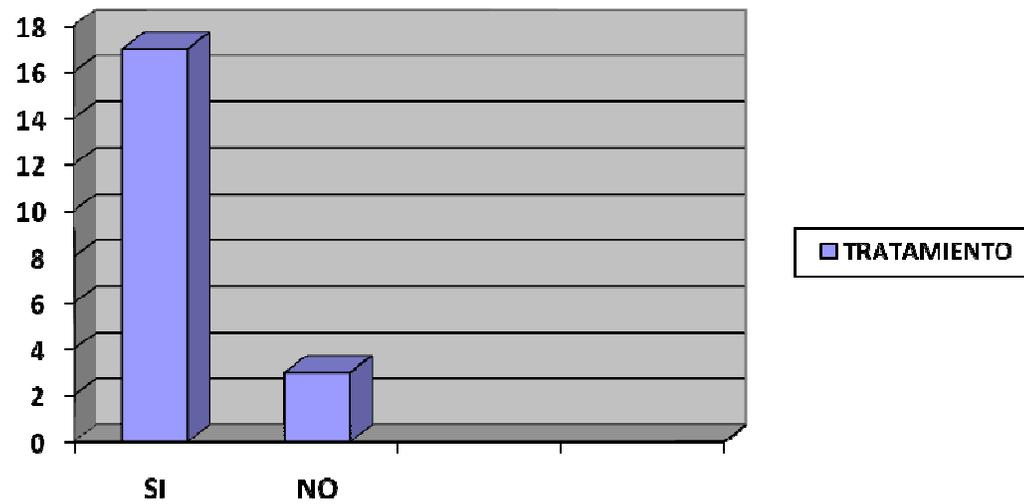
Tabla 3. Examen comparativo pareado.

	Diferencias				Signif estadística
	Media	Desviación Estándar.	Intervalo de confianza 95%		
			Mínimo	máximo	
Leucocitos en pacientes fallecidos VS pacientes vivos	3995.5000	3315.6237	-25794.2	33785.20	0.338

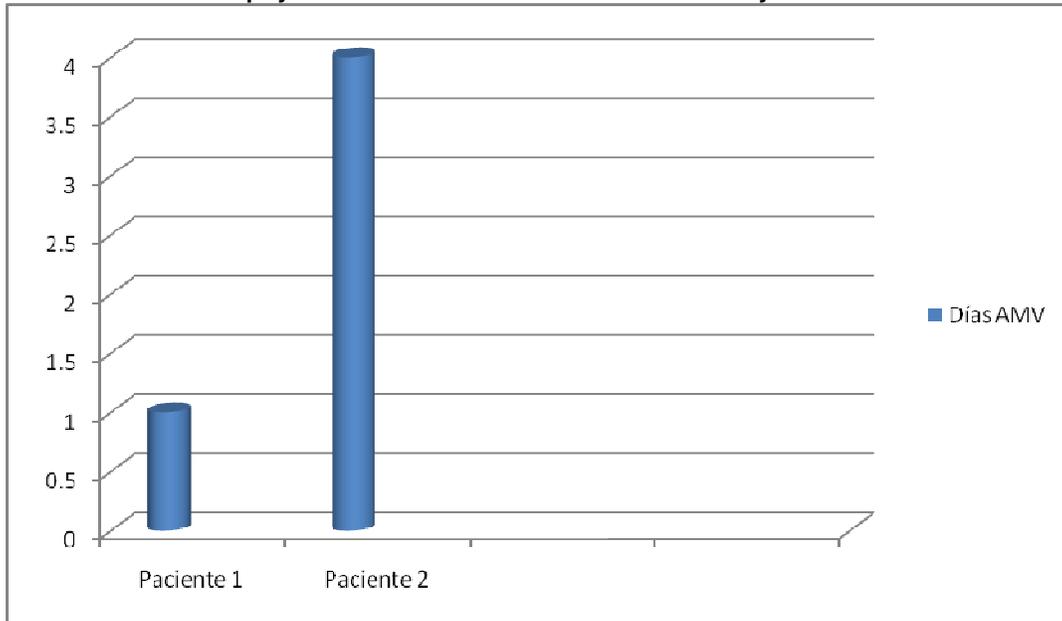
Gráfica 1. GENERO.



Gráfica 2. TRATAMIENTO ANTIVIRAL



**Gráfico 3. Días de Apoyo Mecánico Ventilatorio en Pacientes 1 y 2.**



**Gráfico 4. OBESIDAD.**

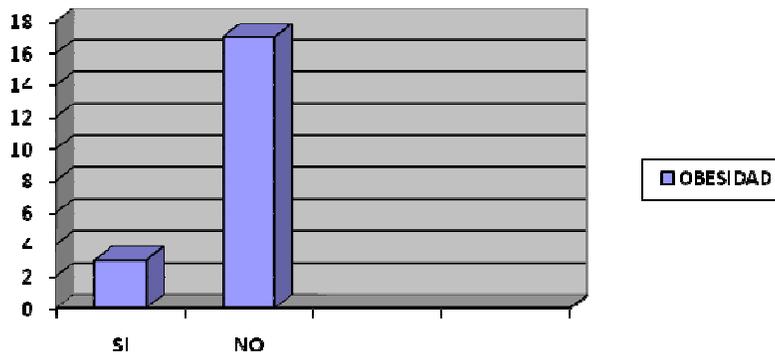


Gráfico 5. TABAQUISMO.

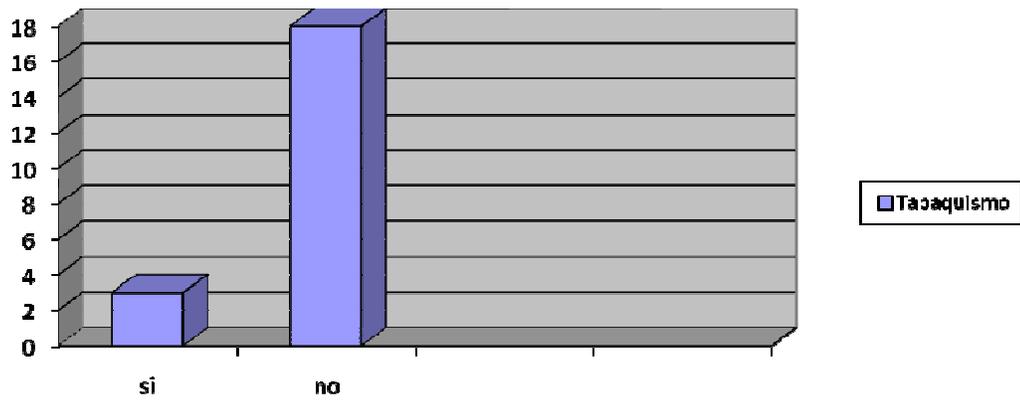


Gráfico 6. PRUEBA RAPIDA.

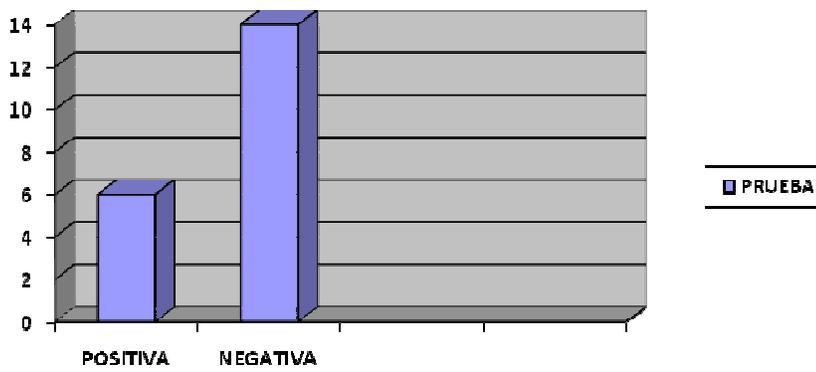
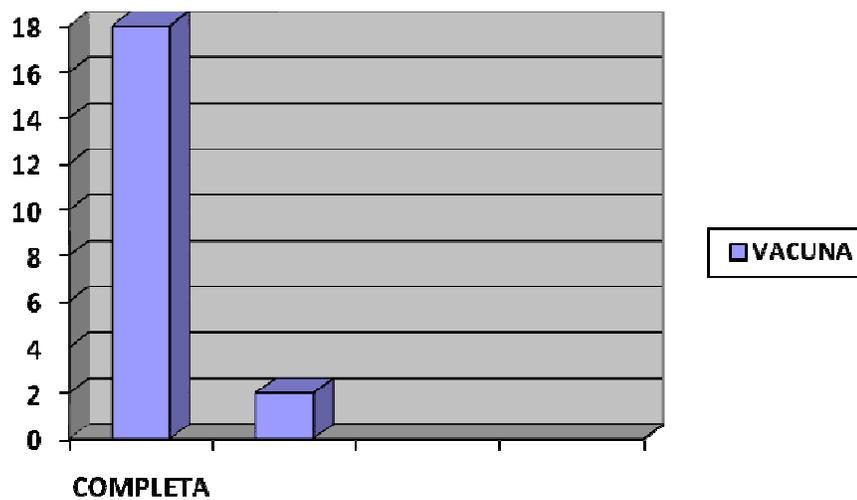
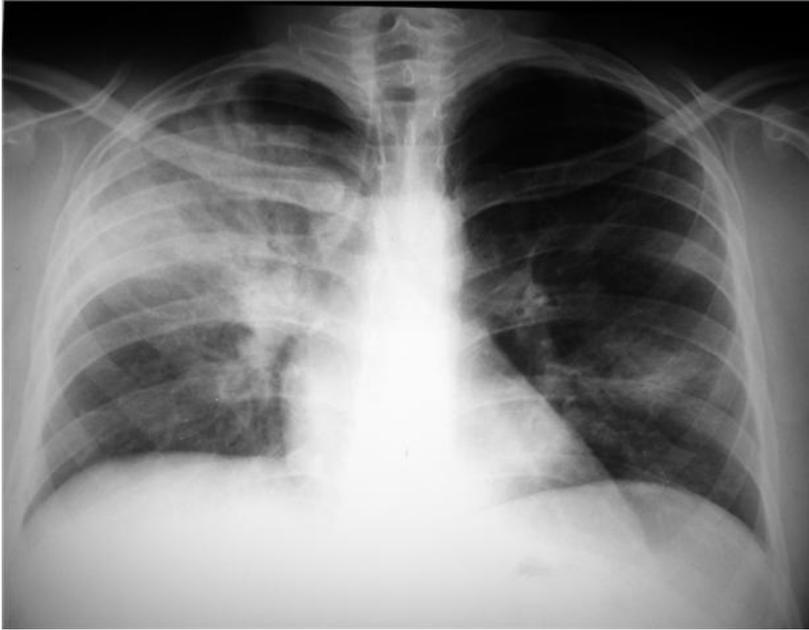


Gráfico 7. VACUNA.

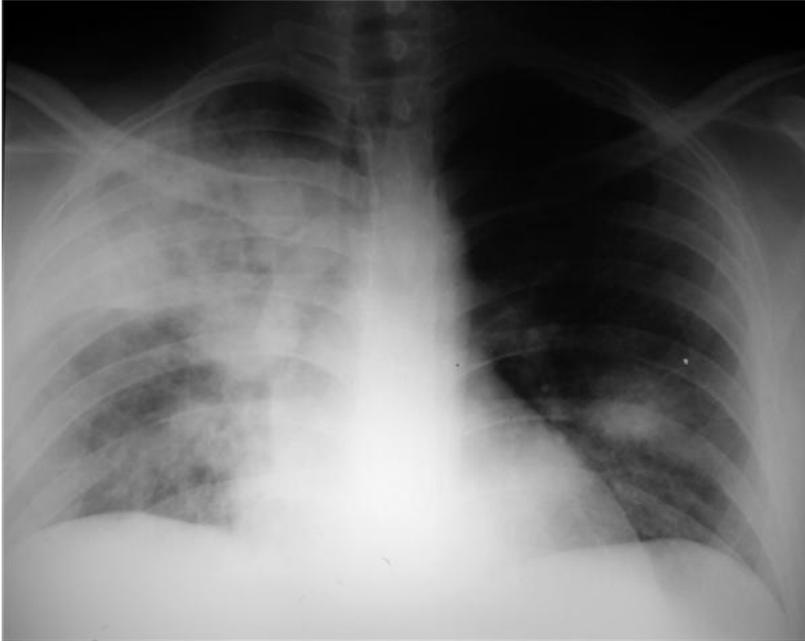




**Fig. 4.-** Área de consolidación en lóbulo superior derecho en “vidrio despulido” de bordes mal definidos, con escaso broncograma aéreo. Abarca hasta la zona parahiliar. Dos zonas de consolidación incipientes en el lóbulo superior izquierdo, casi parahiliares, sin broncograma aéreo.



**Fig. 5.-** Área de consolidación en lóbulo superior derecho en “vidrio despulido” de bordes mal definidos, con escaso broncograma aéreo y presencia de patrón micronodular. Abarca desde el ápice y se delimita inferior por la cisura menor. Zona de consolidación pequeña nodular parahiliar izquierdo de bordes mal definidos sin broncograma aéreo.



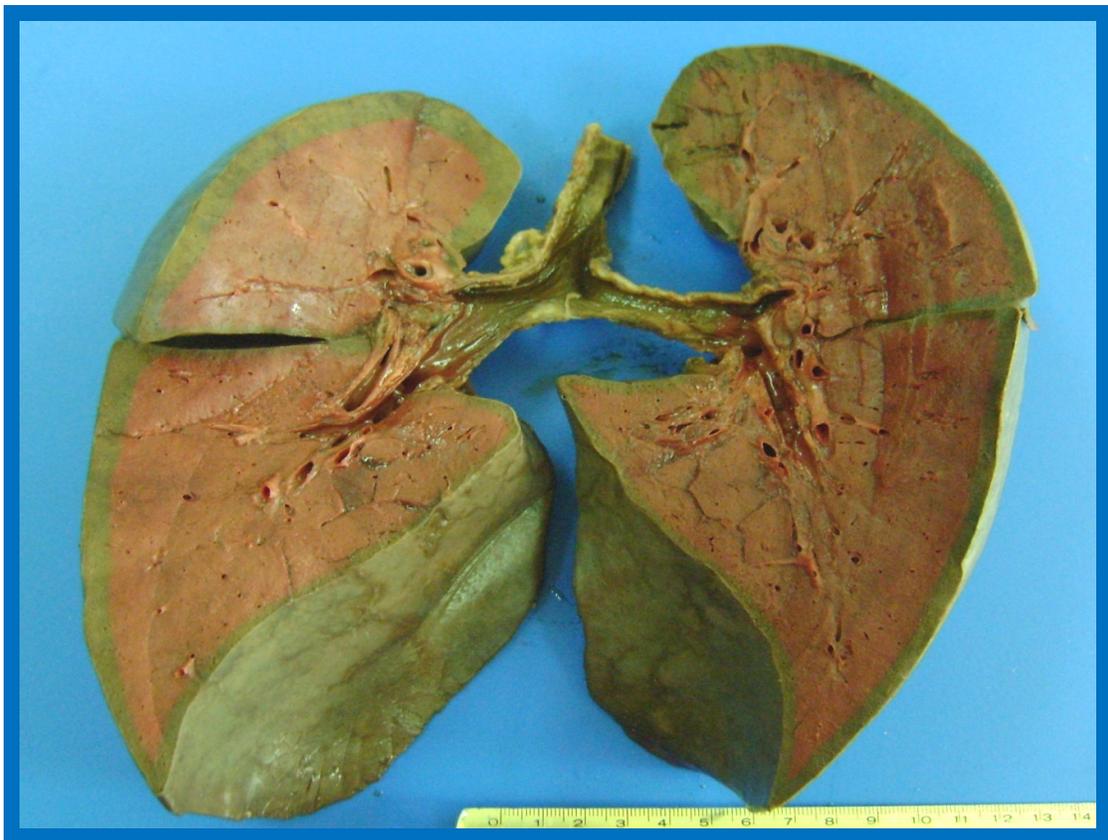
**Fig. 6.-** Área de consolidación en lóbulo superior derecho en “vidrio despulido” de bordes mal definidos, con escaso broncograma aéreo y presencia de patrón micronodular. Abarca hasta la zona parahiliar y se delimita inferior por la cisura menor. Zona de consolidación pequeña nodular parahiliar izquierdo de bordes mal definidos sin broncograma aéreo.



**Fig. 7.-** Aumento de la trama broncopulmonar de predominio basal derecho, sin áreas de consolidación.

### **Estudio de pacientes.**

El primer paciente registrado con Influenza A H1N1, acudió 7 días posterior al inicio de la sintomatología, con cuadro caracterizado por astenia, adinamia, malestar general, tos productiva que se presenta en accesos con expectoración blanquecina, con estrías hemáticas, no disneizante ni cianozante, fiebre no cuantificada sin predominio de horario, sin diaforesis, que cede a la administración de paracetamol, así como odinofagia, manejado por facultativo sin especificar, sin mejoría, con evolución a incremento de la tos productiva francamente hemoptóica, disnea de reposo, datos de dificultad respiratoria, acudiendo a Urgencias del Hospital Juárez de México, ingresado a Medicina Interna donde se maneja con ventilación mecánica no invasiva requiriendo posteriormente intubación orotraqueal, siendo ingresado a UCI con datos de SIRPA grave, sepsis pulmonar, Neumonía adquirida en la comunidad grave, atípica, y obesidad mórbida, con evolución tórpida, choque séptico, falleciendo a los 5 días de su ingreso hospitalario, realizándose necropsia con los siguientes hallazgos.



**Fig. 8.-** Foto macroscópica de ambos pulmones. Hemorrágicos, con edema pulmonar. Peso de 2200 gr (cada uno de 1100 gr, siendo lo normal de 650-700 gr c/u). Al corte muestran parénquima consolidado y hemorrágico. (Cortesía Dra. Evelyn Cortés Gutiérrez, Jefe departamento de Patología Hospital Juárez de México).

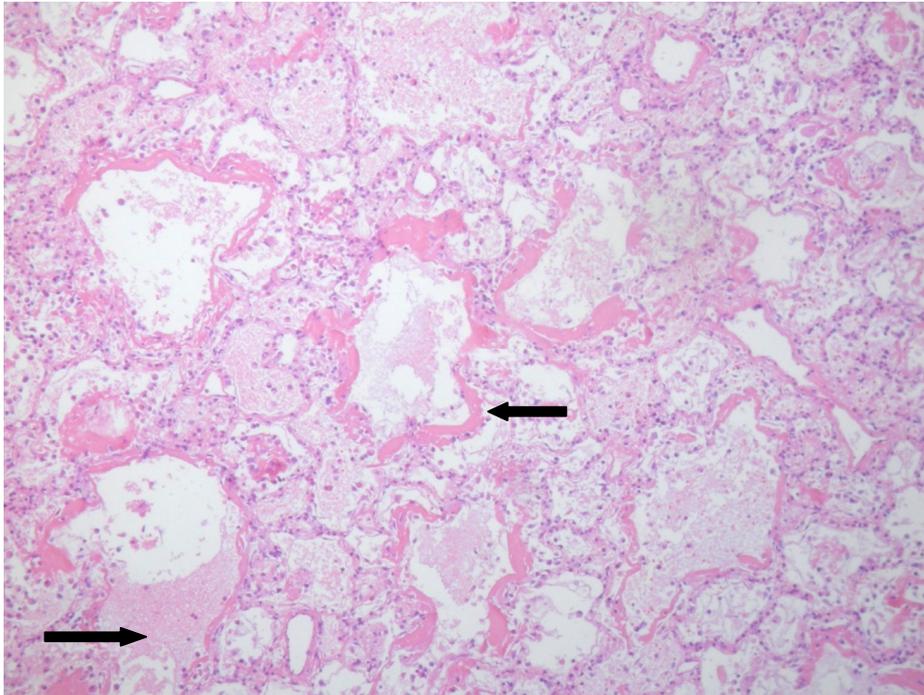


Fig. 9.- Foto microscópica de pulmón. Muestra daño alveolar difuso, con formación de membranas hialinas y edema pulmonar agudo. Daño alveolar difuso. (Cortesía Dra. Evelyn Cortés Gutiérrez, Jefe departamento de Patología Hospital Juárez de México).

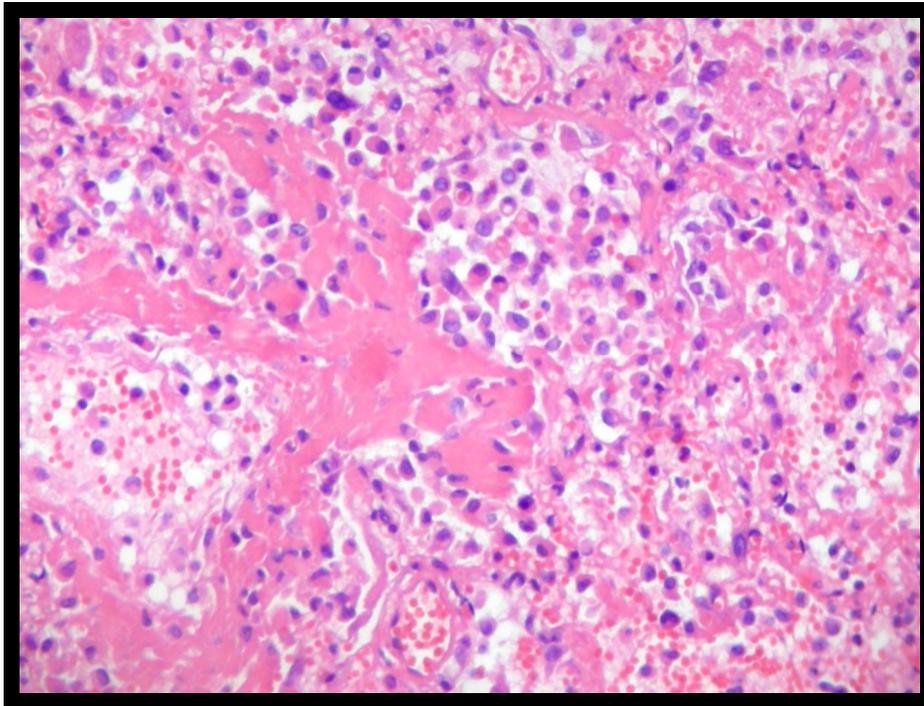


Fig. 10.- Foto microscópica de pulmón, que muestra ausencia de infiltrado inflamatorio, y predominio de histiocitos fagocitando eritrocitos (Hemofagocitosis). (Cortesía Dra. Evelyn Cortés Gutiérrez, Jefe departamento de Patología Hospital Juárez de México).

## DISCUSION.

De Abril a Junio del 2009, un total de 21 casos de Influenza A H1N1 confirmada por PCR, fueron identificados de un total de 95 pacientes que acudieron con sintomatología sugestiva. Las edades se encontraron entre 3 años y 55 años, con una media de 22.47 años, siendo en su mayoría adultos jóvenes, y uno de ellos con antecedente de tórax excavado con cirugía de tórax 20 años atrás, uno con retraso psicomotor y un infante con inmunodeficiencia celular; sin embargo estos 3 últimos respondieron adecuadamente al manejo antiviral, y tuvieron evolución satisfactoria.

2 de los pacientes fallecieron, sin embargo uno de ellos acudió 7 días después del inicio de los síntomas, y el segundo, 3 días después del inicio de la sintomatología. Ambos desarrollaron un síndrome de distrés respiratorio agudo, requiriendo apoyo mecánico ventilatorio, lo que concuerda con los casos fatales reportados por la CDC, con infección de vías respiratorias rápidamente progresiva, que resultó en falla respiratoria, y desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo, culminando en atención en la Unidad de Cuidados Intensivos (16).

8 de los pacientes fueron evaluados en el servicio de urgencias, encontrándose sin sintomatología respiratoria baja, iniciándose únicamente antiviral, toma de muestra para PCR y medidas intradomiciliarias, con biometría hemática en 13 de los pacientes, la cual se reportó en su mayoría con linfopenia, lo que concuerda con los hallazgos en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (5), así como el cuadro clínico, ya que la mayoría de pacientes iniciaron con tos seca que evolucionó a productiva con expectoración hialina, cefalea, malestar general, fiebre.

Los 2 casos que fallecieron, se manifestaron con leucocitos mayores a 10 mil, lo que puede servir para orientarnos en los casos con manifestaciones clínicas sugestivas de influenza y biometría hemática con estos valores de leucocitos, y linfopenia, hacia un mal pronóstico, además del inicio del antiviral, posterior a 3 días del inicio del cuadro clínico, cuando según la mayoría de los reportes, ya se encuentra instalado el daño alveolar difuso, con riesgo de evolución hacia edema agudo pulmonar. Presentaron además elevación de los valores de creatinina, CK, TGO y TGP, en relación al tiempo del inicio de sintomatología y el tiempo de atención intrahospitalaria.

Los casos de influenza reportados por la CDC, que ameritaron hospitalización (17), contaban en su mayoría con comorbilidades como enfermedad pulmonar crónica (37%), Diabetes Mellitus (17%), Obesidad (13%), Embarazo (17%) o cardiopatías (17%), sin embargo en nuestro reporte no se encontró ninguna paciente embarazada afectada por Influenza, aunque sí, 3 de los casos estaban asociado a obesidad (15% válido) y uno de ellos (que falleció) con obesidad mórbida.

De los 21 pacientes confirmados, el 90% tenía antecedentes de vacunación completa, aunque sin reportar uso de vacuna anti-influenza estacional en ninguno de los casos, por lo que no se puede establecer que haya tenido algún grado de protección ante la enfermedad. En estudios al azar, se ha comparado la vacuna de influenza de virus vivos atenuados que demostró una protección del 30-50% mejor que la vacuna trivalente inactivada (29). Aunque ya se encuentra en desarrollo la vacuna H1N1, y se espera tenerla para el mes de octubre del 2009 (24), ensayos clínicos necesitarán responder a una cantidad de cuestiones, incluidas las de si se necesitarán una o dos inyecciones, si la vacunación a diferentes grupos de edad produce resultados diferentes y si se necesitará un adyuvante para obtener una buena respuesta.

De acuerdo a la forma de transmisión, en algunas series (18) las exposiciones a cerdos ocurrieron en personas afectadas, ya sea en granjeros, agricultores, mercaderes de animales vivos, sugiriendo una limitada transmisión de humano a humano, con un tiempo de incubación medio de 3.5 días, rango de 1-7 días (20); sin embargo, no encontramos ocupaciones ligadas al contacto con cerdos en nuestros pacientes, estableciendo la transmisión franca de humano a humano, sin establecer tiempo de incubación preciso.

A todo paciente con manifestaciones sospechosas de la enfermedad, se les realizaron radiografías, con hallazgos en su mayoría, que correspondieron al patrón alveolo intersticial bilateral, con áreas de consolidación en "vidrio despulido" en las imágenes más representativas, lo que demuestra una neumonía viral o bacteriana agregada.

Según las pruebas rápidas realizadas en nuestra institución, únicamente 6 fueron positivas de los 21 pacientes confirmados por PCR, lo que concuerda con los reportes de sensibilidad baja (40-60%), lo que indica que aunque una prueba rápida resulte negativa, no se excluye la infección por el virus de

Influenza A (H1N1), y que se debe de iniciar el tratamiento empírico, basado en el nivel de sospecha clínica (19).

En el análisis del caso al que se le realizó la necropsia, se encontraron ambos pulmones hemorrágicos, con edema pulmonar, y un peso casi al doble de lo normal. A nivel microscópico, con daño alveolar difuso, membranas hialinas, ausencia de infiltrado inflamatorio y predominio de histiocitos fagocitando eritrocitos. La mayoría de los reportes de patología, coinciden en hallazgos de trombosis de capilares y vasos pequeños, edema intersticial e infiltrado inflamatorio, con formación de membranas hialinas en alveolos y ductos alveolares, variando de edema agudo intraalveolar y/o hemorragia, y daño alveolar difuso, en adición a bronquitis y bronquiolitis necrotizante (21). Estados posteriores demuestran daño alveolar difuso, fibrosis, regeneración epitelial, y metaplasia escamosa. En casos de Neumonía bacteriana agregada, se observa un infiltrado masivo de neutrófilos al espacio alveolar, y la hemorragia alveolar y edema son menos pronunciados que en la neumonía primaria por el virus de la Influenza (25). En el único caso estudiado con necropsia, se corrobora el edema alveolar, las membranas hialinas, pero no se observa un infiltrado inflamatorio, por el contrario, se aprecia un infiltrado de histiocitos, que fagocitan eritrocitos, lo que es llamado Síndrome hemofagocítico, desorden del sistema fagocítico mononuclear, caracterizado por proliferación no maligna de histiocitos, con marcada Hemofagocitosis. Se ha asociado a una variedad de infecciones, malignidades y enfermedades autoinmunes (22, 26). Sin embargo, se ha reportado como una complicación rara de Influenza (7), y sobre todo en aquellos pacientes inmunocomprometidos, situación no observada inicialmente en nuestro paciente, quien contaba con Obesidad mórbida como factor de riesgo y mal pronóstico, además de haber solicitado atención medica en nuestro hospital, 7 días posterior al inicio de la sintomatología, cuando la mayoría de las series reportan que se puede presentar neumonía fatal por Influenza, 48 hrs posteriores al inicio de la sintomatología.

Los datos aquí vaciados, nos hacen del conocimiento que por la rápida, continua e impredecible naturaleza del virus, la respuesta inicial ante la pandemia fue difícil, pero se estableció de forma precisa. Sin embargo, es importante el estudiar a los pacientes que se presenten en nuestro hospital, considerando los factores de riesgo, y estableciendo de ser posible el poder llevar a cabo los estudios de patología, virología, e inmunología completos, para poder entender mejor la patogénesis del virus de la Influenza A H1N1, ya que los reportes previos en su mayoría corresponden a necropsias del virus H5N1, y aunque se reconstruyó la infección por el virus de Influenza de 1918 (27, 28), que demostró produjo un síndrome de distrés respiratorio agudo, se demostró también una disregulación en la respuesta inmune innata que la hizo insuficiente para protección. Por lo tanto, se debe de continuar el estudio de este virus emergente.

## CONCLUSIONES.

La Infección por Influenza A (H1N1) puede manifestarse como una infección de vías respiratorias superiores leve, o evolucionar a síndrome agudo de distrés respiratorio y causar la muerte, dependiendo del tiempo del inicio de la sintomatología al inicio del tratamiento antiviral en medio intrahospitalario, y puede presentarse en adultos jóvenes previamente sanos, aunque el pronóstico es sombrío en aquellos con comorbilidades asociadas, principalmente Obesidad.

Es importante considerar el inicio de los antivirales ante sospecha clínica, aún con prueba rápida negativa y sin confirmación por PCR, dada la baja sensibilidad de la primera.

Si bien México no se encontraba preparado para ser el inicio de una pandemia, el Hospital Juárez de México ya contaba con el antecedente del conocimiento de la Epidemia de SARS y Gripe Aviar, Preparación del Plan de Manejo de una pandemia de Influenza por el Sector salud, simulacro hospitalario en 2 fases y Seguimiento de las fases de alerta de la Organización de la Salud. Se desarrolló un plan de Reconversión Hospitalaria, lo que se considera la planeación que se realiza en la etapa pre-pandémica para designar las áreas que se destinarán para la atención y aislamiento de pacientes. En la mayor parte de los casos, las áreas deben designarse en los mismos hospitales, pero todo dependerá de la demanda de la población (15).

Reconversión Hospitalaria en el Hospital Juárez de México.

1. Reunión extraordinaria única con servicios estratégicos.
2. La Dirección Médica se convertirá en un comando interno en el hospital, por lo que todas las áreas deberán reportar cualquier incidente de manera inmediata a esta dirección.
3. Será evacuada toda el ala sur del segundo piso del edificio de hospitalización, el cual actualmente ocupa el servicio de Neurocirugía; los pacientes de esta especialidad que ameriten estancia hospitalaria, serán reubicados en otros servicios de la Institución; designando en el área de Pediatría, dos cubículos para la atención de pacientes.
4. Debido a todas las implicaciones que conllevan estas disposiciones, será responsabilidad del director Médico, la coordinación de comunicación con todos los servicios implicados, además de funcionar como enlace entre la parte operativa, administrativa y directiva.
5. El servicio de Admisión el área de trabajo social, se encargarán del registro de ingreso de todos los pacientes del Triage, así como de la información no medica que requieran los familiares.
6. El Área Médica y de Enfermería serán quienes organicen y coordinen la designación del personal responsable de la atención de los pacientes y funcionamiento del servicio.
7. El Área de Urgencias Adultos y Pediatría Tradicional seguirá operando únicamente para la atención de casos graves.
8. Toda la información que se proporcione a medios impresos o de comunicación masiva sobre la reconversión hospitalaria será únicamente a través del vocero único.

Por los resultados obtenidos, se propone una guía de abordaje del paciente con sospecha de Influenza A H1N1, para poder tener un expediente clínico completo, y datos que orienten al manejo y pronóstico, citada a continuación.

NOMBRE:  
NUMERO DE EXPEDIENTE:  
EDAD:  
GENERO:

FECHA DE INGRESO  
DX DE INGRESO

FECHA DE INICIO DE SINTOMATOLOGÍA. \_\_\_\_\_

Lugar de Residencia. \_\_\_\_\_

Ocupación: \_\_\_\_\_  
Tabaquismo: si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_

Causa de egreso: defunción \_\_\_\_\_ mejoría \_\_\_\_\_

DIA DE INICIO DE VENTILACION MECANICA.  
DIA DE RETIRO DE VENTILACION MECANICA.  
DIAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA.

VACUNACION CONTRA INFLUENZA: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

FACTORES DE RIESGO AL INGRESO  
DIABETES MELLITUS SI\_ NO\_  
INSUFICIENCIA RENAL SI\_ NO\_  
DISLIPIDEMIA SI\_ NO\_

Peso: \_\_\_\_\_  
Talla: \_\_\_\_\_  
IMC: \_\_\_\_\_

Embarazo: si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_  
SDG: \_\_\_\_\_

Enfermedades pulmonares:  
Asma \_\_\_\_\_  
EPOC: \_\_\_\_\_  
Otros: \_\_\_\_\_

Enfermedad Renal crónica: si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_

Otra comorbilidad: \_\_\_\_\_

SINTOMATOLOGIA.	
Tos	
Hemoptisis	
Rinorrea	
Malestar general	
Cefalea	
Mialgias o artralgias.	
Fiebre	
Disnea	
Diarrea	

LABORATORIOS DE INGRESO.

BIOMETRIA HEMATICA	
TGO/TGP	
DHL	
UREA/CREATININA	
CK/MB	
GASOMETRIA ARTERIAL	

DESCRIPCION DE RADIOGRAFIA AL INGRESO: \_\_\_\_\_

---

---

---

## **BIBLIOGRAFIA.**

- 1.- Kamps-Hoffman-Preiser; Influenza Report 2006; 17-105.
- 2.- Baden Lindsey, M. D; H1N1 Influenza A Disease-Information for Health Professionals; N Engl J Med 360;25
- 3.- Fatimah s. Dawood, M.D.; Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans; N Engl J Med 2009;360:2605-15.
- 4.- Belshe Robert M.D.; Implications of the Emergence of a Novel H1 Influenza Virus; N Engl J Med 2009; 360:25
- 5.- Perez Padilla, Reogelio, M.D., et al; Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico; N Engl J Med 2009; 361.
- 6.- González López Gerardo, et al. Pandemia. Influenza humana A H1N1.
- 7.- Auwaerter Paul, M.D.; Virus de la nueva gripe A H1N1 (gripe porcina): mirada atrás y planificación del futuro: Medscape, 2009.
- 8.- Centers for Disease Control and Prevention; Interim Guidance for Clinicians on Identifying and Caring for Patients with Swine-origin Influenza A (H1N1) Virus Infection; May 4, 2009. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/identifyingpatients.htm>.
- 9.- Mandell, Bennett & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. 2005.
- 10.- Couch B Robert, M.D.; Prevention and Treatment of Influenza; N Engl J Med; December 14, 2000.
- 11.- Outbreak of Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Infection—Mexico, March—April 2009; May 8, 2009/58(17);467-470.
- 12.- Interim Guidance for the Detection of Novel Influenza A Virus Using Rapid Influenza Diagnostic Tests; [http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/rapid\\_testing.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/rapid_testing.htm)
- 13.- Pandemic influenza vaccine manufacturing process and timeline; [http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1\\_vaccine\\_20090806/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_vaccine_20090806/en/index.html)
- 14.- WHO welcomes sanofi-aventis's donation of vaccine. [http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/vaccine\\_donation\\_20090617/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/vaccine_donation_20090617/en/index.html)
- 15.- Dr Rojas Dosel; Dr Conde Mercado; et al. Epidemia de Influenza Humana; .Gaceta Hospital Juárez de México; Abril-Junio 2009; Año 3, Número 3; 5-7.
- 16.- Intensive-Care Patients With Severe Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection- Michigan, June, 2009; <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0710a1.htm>
- 17.- Hospitalized Patients with Novel Influenza A (H1N1) virus Infection—California, April—May, 2009; <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5819a6.htm>
- 18.- Shinde Vivek, M.D., et al; Triple-Reassortant Swine Influenza A (H1) in Humans in the United States, 2005-2009; N Engl J Med 2009;361.
- 19.- Evaluation of Rapid Influenza Diagnostic Tests for Detection of Novel Influenza A (H1N1) Virus --- United States, 2009; <http://elbiruniblogspotcom.blogspot.com/2009/08/evaluation-of-rapid-influenza.html>
- 20.- Interim Guidance for Clinicians on Identifying and Caring for Patients with Swine-origin Influenza A (H1N1) virus infection; <http://www.cdc.gov/h1n1flu/identifyingpatients.htm>
- 21.- Taubenbert Jeffery and Morens David; The Pathology of Influenza Virus Infections; Annu Rev Pathol 2008;3:499-522.
- 22.- Mou Steven, et al; Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Complicating Influenza A Infection; Pediatrics 2006;118:e216-e219
- 23.- Brownstein John, et al. Digital Disease Detection-Harnessing the Web for Public Health Surveillance; N Engl J Med 360;21
- 24.- Parons Claudia; En Estados Unidos se está valorando el uso de emergencia de un refuerzo en la vacuna H1N1; [http://www.medcenter.com/Medscape/content.aspx?LangType=2058&banner=rc\\_swineflu&menu\\_id=49&id=22285](http://www.medcenter.com/Medscape/content.aspx?LangType=2058&banner=rc_swineflu&menu_id=49&id=22285)
- 25.- Lucke b, Wight T, Kime E. Pathologic anatomy and bacteriology of Influenza. Arc. Intern. Med. 1919;24:154-237.
- 26.- Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. Emerg Infect Dis. 2000;6:601-608.
- 27.- Kobasa E, Jones SM, Shinya K, Kash JC, Copps J et al. Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus. Nature 2007;445:319-23.
- 28.- Kash JC, Tumpey TM, Proll SC, Carter V, Perwitasari O, et al. Genomic analysis of increased host immune and cell death responses induced by 1918 influenza virus. Nature 2006;443:578-81.
- 29.- Glezen Paul; Prevention and Treatment of Seasonal Influenza; N Engl J Med 2008;359:2579-85
- 30.- Belshe Robert; The Origins of Pandemic Influenza- Lessons of the 1918 virus; N Engl J Med 353:21

**ANEXOS.**

No. Paciente	Edad	Género	Enf. previas	Dx admisión	Biometría hemática.	Rx de tórax.	Ventilación mecánica.	Tx antiviral	Días de EIH	Embarazo	IMC	Tabaquismo	Enf. Pulm. Crónica.
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													

Tabla de características clínicas detalladas de pacientes con influenza A H1N1.

**ANEXO.**

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

NOMBRE: (INICIALES)  
NUMERO DE EXPEDIENTE:  
EDAD:  
SEXO:

FECHA DE INGRESO  
DX DE INGRESO

FECHA DE EGRESO  
DXS DE EGRESO

Lugar de Residencia. \_\_\_\_\_

Ocupación: \_\_\_\_\_  
Tabaquismo: si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_

Causa de egreso: defunción \_\_\_\_\_ mejoría \_\_\_\_\_

DIA DE INICIO DE VENTILACION MECANICA.  
DIA DE RETIRO DE VENTILACION MECANICA.  
DIAS DE APOYO MECANICO VENTILATORIO.  
DIAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA.

FACTORES DE RIESGO AL INGRESO

DIABETES MELLITUS SI\_ NO\_  
INSUFICIENCIA RENAL SI\_ NO\_  
DISLIPIDEMIA SI\_ NO\_

Cuadro clínico (y fecha de inicio): \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_

Talla: \_\_\_\_\_

IMC: \_\_\_\_\_

Embarazo: si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_

SDG: \_\_\_\_\_

Enfermedades pulmonares:

Asma \_\_\_\_\_

EPOC: \_\_\_\_\_

Otros: \_\_\_\_\_

Enfermedad Renal crónica: si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_

Otra comorbilidad: \_\_\_\_\_

Laboratorios de ingreso: \_\_\_\_\_

Radiografía de ingreso: \_\_\_\_\_

**ANEXO.**

**CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.**

	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR
ELABORACION DE PROTOCOLO	XX								
REGISTRO									
CAPTACION DE INFORMACION	XX	XX							
ANALIS DE RESULTADOS	XX	XX							
ENTREGA DE INFORME FINAL POR ESCRITO		X							

2009	JULIO	AGOS	SEPT	OCT	NOV	DIC
TRABAJO EN HJM	REVISION DE EXPEDIENTES					