



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

**Análisis epidemiológico de casos con síndrome respiratorio severo incluidos
casos probables y confirmados de Influenza, durante la contingencia
epidemiológica en el Hospital General de México.**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

I N F E C T O L O G I A

PRESENTA:

DR. JUAN PABLO ALVAREZ MENDOZA



México. DF.

Julio 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.

Análisis epidemiológico de casos con síndrome respiratorio severo incluidos casos probables y confirmados de Influenza, durante la contingencia epidemiológica en el Hospital General de México.

Realizo: Dr. Juan Pablo Álvarez Mendoza _____

Coordino: Dra. María Luisa Hernández Medel _____

Profesor titular del curso: Dra. Hilda Hidalgo Loperena _____

Sello departamento Infectología

Julio 2009

“A mi hijo Christian Emanuel por seguir

siendo el motor que aviva las ganas de seguir adelante”

Las armas por si solas no fueron capaces de terminar la 1ª Guerra Mundial.

Un virus de Influenza atormento los fuertes en todo el mundo.

Tropas americanas llevaron la enfermedad a Europa en 1918.

“En 10 meses el virus mato 20 millones de personas,

2 veces la cifra de muertos por la Guerra

en los 4 años que esta duro”

Agradecimientos:

Dr. Carlos Javier Sánchez por el apoyo en información bibliográfica y manuales de prevención.

Dr. Cesar Rivera Benítez por el apoyo en actualización de datos epidemiológicos.

Dr. Artemio Tonatiuh González Vertiz por el apoyo en confirmacion de casos.

Dra. María Luisa Hernández Medel por la confianza vertida en este trabajo de investigación.

Dra. Silvia Julieta García Contreras por apoyo en recolección de datos.

A mis compañeros de grado

Indicé de contenido	
Agradecimientos _____	3
Introduccion _____	5
Marco histórico _____	5
La influenza humana como un problema de salud _____	5
El origen de la pandemia actual _____	12
El inicio de la pandemia en nuestro país _____	12
Justificación de la investigación _____	16
Objetivos de la investigación _____	16
Definiciones _____	16
Métodos _____	17
Resultados _____	18
Conclusiones _____	31
Discusion _____	32
Apéndice _____	34
Casos radiográficos _____	44
Bibliografía _____	48

Análisis epidemiológico de casos con síndrome respiratorio severo incluidos casos probables y confirmados de Influenza, durante la contingencia epidemiológica en el Hospital General de México.

Introducción general

Las infecciones respiratorias severas son una causa de asistencia y atención médica hospitalaria en todos los sectores de salud. Durante el primer trimestre del año 2009 se observó en los distintos Hospitales de la Ciudad de México, un incremento anormal en las infecciones respiratorias severas esto documentado por el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) observándose también un incremento en la afección de adultos jóvenes entre 20 y 40 años de edad, así como un incremento en los casos de Influenza. Este incremento anómalo en los casos de Influenza se relacionó con años previos, detectándose un brote de la enfermedad en el primer trimestre del 2009. (Gráfica No 1). La Influenza por concepto tiene un componente estacional, y en nuestro país el pico de casos se observa principalmente de los meses de Octubre y hasta Marzo esto con un comportamiento anual y afectando principalmente grupos etarios de vulnerabilidad que son de 0-4 años y aquellos adultos mayores de 65 años, el SINAVE comparó en base a años previos el comportamiento en cuanto a morbilidad y mortalidad de los nuevos casos durante el primer trimestre del 2009 observando un comportamiento inusual como se demuestra en la Gráfica 2 y 3.

De Marzo 24 a Abril 29 del año 2009, se documentaron en México por medio del SINAVE 2155 casos de neumonías severas incluyendo 100 muertes, declarándose el día 16 de Abril del 2009 una alerta epidemiológica que colocaba en contingencia a las instituciones sanitarias de todo el país por el aumento en el caso de estos enfermos, y el brote epidémico de Influenza, de tal magnitud los eventos así y aquí iniciados, que el día 11 de Junio del 2009, la Organización Mundial de la Salud, declaró la primera pandemia de Influenza en los últimos 41 años la primera del siglo XXI, al subir la escala del nivel 5 al 6 (Figura No 1). Esto solo ha sido el inicio de la historia de un evento, ya conocido de repetirse.

Actualmente nuestro país es el segundo país del continente en documentar casos a nivel mundial, solo seguido de Estados Unidos, en el caso específico de las defunciones, nuestro país ocupa el segundo lugar seguido igual de Estados Unidos, la situación actual de la epidemia de acuerdo a datos de la Secretaría de Salud contabiliza 12645 casos con 124 defunciones. La mortalidad atribuida es del 1% con la mayoría de los casos distribuidos en el Distrito Federal, Yucatán y Chiapas. A nivel mundial, el número crece diariamente, con afección de 135 países, cerca de 100239 casos y 475 defunciones.

La Influenza humana como un problema de salud.

a) Descripción del agente etiológico

La influenza es una enfermedad respiratoria grave que conlleva hospitalizaciones y muerte, es una enfermedad infecciosa de distribución mundial, de elevada transmisibilidad y en su componente estacional, es responsable de infectar a 20% de los niños y 5% de los adultos anualmente. Es causada por un virus perteneciente a la familia *Orthomyxoviridae*, de apariencia pleomorfica y con un diámetro promedio de 120 nm (Figura No 2).

Es catalogada como una enfermedad emergente, debida a la capacidad del virus de variar antigénicamente sus glicoproteínas externas y al poder así producir mutantes. De esta manera las variantes víricas son capaces de burlar así la inmunidad adquirida de la población aun cuando esta se encuentre vacunada por alguna cepa de Influenza estacional. Esta característica de proveer mutaciones, es debida a que porta en su interior, material genético consistente de ARN segmentado. Estos tipos de virus que contienen en su material genético ARN segmentado, se ayudan de la ARN polimerasa para su replicación y transcripción, esta polimerasa está constituida por fragmentos denominados PB2, PB1 y PA. (Figura No 2). Otras proteínas como la NS1 y NS2 tienen una función reguladora para promover la síntesis de los componentes virales de la célula infectada.

b) Estudio e historia de las pandemias de Influenza

La influenza como muchas enfermedades virales ha acompañado al ser humano desde tiempos inmensurables. La primera descripción identificable como Influenza fue realizada por Hipócrates en el año de 492 A.C, durante la Edad Media también fueron descritos distintos episodios relacionados con este mal, fue en nuestro país en el año de 1552 documentada en la región de Texcoco cuando se dio a conocer un concepto denominado como “persistencia catarral”, no obstante la primera pandemia reconocida ocurrió en 1580 que los italianos denominaron como “Influenza planetaria”, el termino de Influenza se cree tiene dos orígenes, el primero dado debido a una serie de cambios o *influencias* astronómicas observados antes del brote, y en segundo lugar por el término “*influenza di freddo o influenza del frio*”, esta pandemia se origino en Asia de donde se extendió luego a África, Europa y el continente americano¹. Otras descripciones pandémicas datan de los años 1729, 1781, 1830 y 1898.² De estos eventos pandémicos antes del siglo XX no se tiene datos adecuados en cuanto a moribimortalidad, pero sin duda esta enfermedad sigue y seguirá siendo vigente como un problema de salud no solo en nuestro país sino a nivel mundial.

La Influenza ha sido responsable de presentaciones pandémicas repetitivas a lo largo del tiempo, causantes de una alta moribimortalidad. Estas pandemias han tratado de ser documentadas. Por concepto los virus pandémicos son el resultado de los procesos de

mutación antigénica que provocan cambios abruptos en su composición y estructura. El surgimiento de un nuevo subtipo de Influenza A es el primer paso hacia una pandemia. Las pandemias bien documentada en el siglo XIX han sido las siguientes:

La primera bien establecida fue la responsable de la “Influenza española”, a pesar de que el punto de origen de esta pandemia es controversial y de que no se origino en España, este fue el primer país europeo afectado, además de que la propagación de personas enfermas hacia algunas partes del continente americano se dio por medio de buques provenientes de este país. Aunque eventos y estudios cronológicos sugieren que se origino en EUA, por un subtipo viral H1N1, esta pandemia ocurrida en los años 1918 y 1919 contabilizo 50 millones de muertes, esto represento en su tiempo del 2.5 al 5% de la población global, calculándose que al menos el 20% de la población fue infectada ^{1,2}. Algunos investigadores argumentan que esta elevada morbimortalidad fue secundaria, no, a la alta virulencia de la cepa, sino a las complicaciones bacterianas que en el contexto de una humanidad todavía ausente de medicamentos antibióticos fue mas susceptible a esta infección, aunado también a las condiciones de hacinamiento presentes y exacerbadas por la Primera Guerra Mundial, aunque otros argumentan en base a estudios de tecnica de genética reversa en cadáveres descubriéndose una alta virulencia con una reacción inmunológica severa causante del deceso en pocas horas.

La llamada “Pandemia asiática” causada por un virus H2N2 con un estimado de 4 millones de muertes en el mundo entero, acaecida en el año de 1957 y la tercera pandemia documenta fue observada en el año de 1968 en Hong Kong y fue por el subtipo viral H3N2, con un estimado cercano al de 1.5 millones de muertes.

Fue en el año de 1977 cuando se documento otra pandemia, “Influenza rusa” esta fue causada por el subtipo H1N1, este hecho y el antecedente de la alta mortalidad observada por el mismo subtipo en los años 1918 y 1919, preocupo de manera importante a las autoridades de salud mundial, implementándose en este punto la producción en masa de vacunas para poblaciones en riesgo². Estas pandemias documentadas se resumen en el cuadro No 1.

Es en este punto en donde se destaca que con cada nueva emergencia de algún subtipo, el subtipo anterior desaparecía, iniciándose el estudio filogenético del virus y tratando de entender los reordenamiento genéticos entre distintas cepas entre los distintos hospederos, demostrando que el virus H2N2 de la pandemia de 1957 surgió por reordenamientos del subtipo H1N1 que adquirió genes H2, N2 y PB1 de virus de las aves, de igual manera el virus H3N2 de 1968 provino del virus H2N2 circulante que adquirió genes H3 y PB1 de varias especies aviares^{17,18}. Estos reordenamientos genéticos se detallan en la Figura No 3.

Finalmente la última alerta de trascendencia ha sido la aparición de la Influenza aviar, el primer reporte patogénico en humanos data de 1997 ocurrido en Hong Kong por un subtipo H5N1.

c) El riesgo de una pandemia por Influenza aviar

Cabe destacar que las aves silvestres y migratorias tanto de lagos como costeras son hospederos naturales de todos los tipos, subtipos y variantes de la Influenza, especialmente los ordenes Anseriforme (patos), Passeriforme (gansos) y Charadriiforme (gaviotas y golondrinas), en los patos silvestres los virus se replican en primer lugar en las células del tracto intestinal excretándose en las heces hasta en concentraciones de 10^8 , estos virus liberados en heces frescas contaminan el suelo y agua de los lagos, de manera general en estas especies la infección cursa asintomática. En algunos países asiáticos es común llevar a pastar a las aves de corral a los mismos lugares en donde se encuentran las aves silvestres y es en este contexto donde se lleva a cabo el intercambio de virus. Los patos y los gansos domésticos, así como los pavos son las aves que se infectan primero, difundiéndose con cierta facilidad hasta alcanzar las gallinas en los traspatios y de ahí a las explotaciones comerciales de pollos de engorda y gallinas de postura.

El subtipo H5N1 fue por primera vez reconocido en Escocia en 1959 circulando ampliamente entre aves silvestres como un subtipo de poca patogenicidad, fue en 1996 cuando el subtipo H5N1 mutó a su variante altamente patogénica, asociada a este evento de mutación también se demostró su capacidad de infectar en sentido inverso a las aves migratorias facilitando su dispersión por Asia, Europa y África³. En esa oportunidad fueron detectados 18 casos en humanos con 6 defunciones. Estas cepas aviares son de alta virulencia volviéndose a presentar hasta el año 2003 cuando aparece de nuevo en aves de corral del sudeste asiático, la transmisión en humanos ha sido ocasional registrándose casos en Tailandia, Vietnam, Camboya, China, Indonesia, Laos, Nigeria, Egipto entre otros. Durante esta epizootia iniciada en 2003, Este problema se contuvo con el sacrificio de han producido 358 casos con 243 muertes los que representa una letalidad del 63%. En la mayoría de estos casos la transmisión ha sido por contacto con aves enfermas, aunque casos de transmisión directa de persona a persona han sido documentados. Como una manera de contención cerca de 140 millones de aves han sido sacrificadas^{3,5,12}.

Anteriormente se creía que todos los virus pandémicos solo aparecían cuando un virus aviar intercambiaba genes con los virus humanos circulantes de la población como fue comentado anteriormente. Pero en la última década se ha reportado que los virus aviares pueden infectar a los humanos directamente, escenario que se comprobó en 2003 con la aparición de una nueva cepa H5N1 con mortalidad del 50% que enfermaba y mataba a algunas especies de aves y capacidad de transmisión directa al ser humano, se demostró en este brote asiático que intercambios genéticos en la proteína PB2, inserciones en la H

(Hemaglutinina) y deleciones en la N (Neuraminidasa) conllevaron a este virus la capacidad de infectar humanos, además de causar enfermedad neurotrópica, así como la muerte de otras especies de aves silvestres, felinos, ratones y hurones. Este virus tiene la capacidad de transmitirse vía inhalación y por fómites, conjuntiva, se ha podido determinar ARN viral en sangre y heces.

d) Desarrollo evolutivo de las mutantes del virus de Influenza.

El virus de la Influenza se clasifica en tipo A, B y C en base a sus características de proteínas interna (M y NP) y en subtipos según las características antigénicas de sus dos glicoproteínas de membrana, la Hemaglutinina y la Neuraminidasa. Los tipos B y C afectan solo humanos, pero el tipo A afecta además del ser humano a cerdos, caballos, aves de corral, ballenas, lobos de mar entre otras. La Hemaglutinina es la glicoproteína que reconoce los residuos de ácido sialico en la membrana celular y son los primoreceptores de unión entre el virus y la célula, es a su vez responsable de la penetración de virus y de su patogenicidad y virulencia, por su parte la Neuraminidasa es la enzima que elimina los residuos de ácido sialico de la membrana celular y su función es la liberación del virus de las células. Ya comentado que estas dos glicoproteínas son las que sufren de mayor variación antigénica. Existen conocidos 16 tipos de Hemaglutinina y 9 tipos de Neuraminidas con un total de 144 posibilidades de reordenamiento. H1, H2, H3, N1 y N2 encontrados en los humanos y se comparten con los cerdos. H5, H6, H7, H9, N1, N2, N3 y N7 se encuentran en aves de corral, H13, N2 y N6 observados en ballenas y gaviotas, mientras que todos los tipos, subtipos y variantes se encuentran en aves migratorias y silvestres. La identificación taxonómica de los virus de la Influenza se establece cuando son aislados de animales con el género + especie animal de donde se aisló + número de caso de laboratorio + año de aislamiento y el subtipo H y N entre paréntesis.

Estos virus experimentan un continuo proceso de evolución mediado por mutaciones que le permite adaptarse a condiciones del hospedero y del ambiente, estas mutaciones se presentan como sustituciones de nucleótidos, inserciones y deleciones de tripletes causados principalmente por errores en la ARN polimerasa ocurriendo en uno de cada 8 de los segmentos genómicos del virus, estas mutaciones se van acumulando en cada ciclo transcriptivo generando variantes de estructura o función de las proteínas que expresan.

Los virus de Influenza aviar reconocen receptores específicos en las células del huésped, en el caso de las aves la unión de la Hemaglutinina con su receptor de ácido sialico se da en las células bronquiales no ciliadas, células alveolares y conjuntiva de los seres humanos, mientras que la Hemaglutinina de los virus humanos encuentran estos receptores en células epiteliales de la mucosa nasal, para nasal, faringe, tráquea, bronquios y bronquiolos del otro ser humano. El cerdo es una especie interesante para esta dinámica, ya que posee ambos tipos de receptores y por ende infectados por ambos tipos de virus (humanos como aviarios),

ya que este animal vive cerca de humanos y de aves, la preocupación existente de que esta especie sea el agente mezclador de virus, del cual aparezca un nuevo virus con la capacidad de infectar entre los humanos⁴.

e) Patogénesis y respuesta del huésped

La infección por virus de Influenza se adquiere por transferencia de secreciones respiratorias, partículas aerosolizadas menores de 10m de diámetro son capaces de llegar directamente hasta epitelio respiratorio alveolar, una vez que el virus se encuentra en el tracto respiratorio existe la unión y penetración en células epiteliales cilíndricas con su posterior replicación y muerte celular, el virus también es capaz de provocar muerte celular por apoptosis, el periodo que transcurre entre la incubación y el inicio de los síntomas y la diseminación viral va desde las 18 hasta 72hrs. Existe dentro de su diseminación, la afectación de células de sangre periférica afectando y disminuyendo la quimiotaxis celular y la fagocitosis. La diseminación viral y por ende su detección son posible en las 24 hrs previas al inicio de los síntomas y en las 48 hrs posteriores, declinando rápidamente en el periodo posterior, y siendo prácticamente indetectables de los 5 a los 10 días posteriores al primo contactó viral. Este ciclo replicativo y de diseminación conlleva una traducción histopatológica con hiperemia y edema de tráquea y bronquios, vacuolización de células cilíndricas y descamación epitelial, en casos graves existe una traqueobronquitis necrosante extensa con mucosa ulcerada o desprendida, acompañada de hemorragias y escaso infiltrado polimorfonuclear, desde el punto de vista fisiológico respiratorio se traduce en disminución en volúmenes respiratorios, aumento de resistencias pulmonares aumento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno y datos de bronco espasmo. En los casos graves la infección alcanza el parénquima pulmonar con la aparición de liquido sanguinolento en interior tráquea y bronquios, al tiempo que se observa traqueítis, bronquitis y bronquiolitis, a nivel alveolar existe infiltrado tipo mononuclear, exudado, abundante fibrina, hemorragias intraalveolares responsables del curso fatal de la enfermedad. La sobre infección bacteriana es una complicación de esta enfermedad viral y es considerada como parte fundamental en la morbimortalidad, existe una interrupción en la barrera epitelial fisiológica, alteración significativa de los movimientos mucociliares, aumento en la adherencia bacteriana y alteraciones descritas previamente en los polimorfonucleares y monocitos, que sin duda potencian la infección secundaria⁶.

El espectro clínico de la enfermedad varía desde presentaciones moderada a severas de la misma, los síntomas son usualmente recordados por los pacientes debido a la severidad e inicio súbito, tales como fiebre, cefalea, postración, y síntomas respiratorios que pueden variar desde dolor y ardor faríngeo, congestión nasal y datos de coriza, hasta disnea severa, datos de bronco espasmo⁸. Otras manifestaciones menos frecuentes son conjuntivitis, dolor abdominal, nausea, vomito, diarrea. Las definiciones de casos sospechosos y confirmados se exponen más adelante.

f) Comportamiento de los virus de Influenza

Se han descrito distintos escenarios de infecciones por virus de Influenza, las más conocidas como Influenza interepidémica o estacional es aquella que tiene un comportamiento estacional en épocas de invierno es decir de Diciembre a Marzo en el hemisferio Norte, los grupos afectados más comúnmente son de 6 a 23 meses y aquellos mayores de 65 años de edad. El otro escenario de reciente aparición es la Influenza aviar variante causada por virus que enfermen a aves, con alta transmisibilidad y en base a experiencias bien documentadas en el continente asiático conlleva alta mortalidad y son causadas por subtipos H5⁷. El escenario más temido es el de la Influenza pandémica, escenario repetitivo en periodos tan prolongados como 40 años, causados por un nuevo virus frente al cual no se tiene vacuna ni inmunización previa, resultantes de mutaciones antigénicas que da por su afección mundial un incremento agudo en morbilidad y mortalidad sobrepasando la capacidad de respuesta de los servicios de salud. Este último escenario es al que nos vamos a referir en este estudio de tesis.

g) Vacunación y prevención

Los sitios de la molécula de la Hemaglutinina son decisivos en la virulencia del virus, ya que estos sitios antigénicos al cambiar provocan que los anticuerpos producidos por el hospedero por una infección anterior pierdan especificidad y avidéz por la molécula mutada. La vacuna contra Influenza estacional contiene los 3 virus circulantes humanos (H3N2, H1N1 y Influenza B), la variabilidad antigénica de los virus hacen que se produzcan vacunas contra la Influenza cada año. El cómo se escoge la cepa de la vacuna se hace por medio de vigilancia epidemiológica realizada en todo el mundo, existen laboratorios especializados que se dedican a aislar, cultivar e identificar los virus circulantes de la población estos datos son enviados a centros de referencia mundial, y 2 veces al año los 4 centros de referencia mundial se reúnen y escogen las cepas que serán incluidas en las vacunas de los hemisferios norte y sur. La producción de una vacuna lleva alrededor de 10 meses, aunque algunos laboratorios que usan técnica genética reversa tratan de aminorar este tiempo. La idea de una vacuna prepandémica es producir anticuerpos en los vacunados para que adquieran algún grado de protección, el problema es producir grandes cantidades y que el virus de la próxima pandemia sea muy diferente antigénicamente en comparación a los otros⁹.

¿Cuán preparado está el mundo para enfrentar esta nueva amenaza?

Muchos expertos comentan que se sabrá el día cuando se deba enfrentar el problema, pero se teme que el **miedo** en la población podría causar más daño que el mismo virus.

El origen de la pandemia actual.

Desde que fueron descubiertos los subtipos aviáres de la Influenza, y determinada la elevada mortalidad de algunas de estas cepas, se dio la preocupación no solo de los países afectados, sino por la forma en que las aves migratorias y la interrelación entre el humano y estas, así como otras especies afectadas por el virus eran capaces de provocar reordenamiento y surgimiento de nuevos virus de capacidades pandémicas, se han establecido a nivel nacional e internacional manuales operativos de preparación y respuesta frente a una pandemia de Influenza.

El origen del virus de esta pandemia no está claro, pero si conjuntamos en base a lo leído, la historia de la influenza como agente productor de pandemias, las aves migratorias y de corral como hospederos naturales del virus, el reordenamiento genético entre las distintas especies hospedero, el contacto del humano y otras especies como el cerdo (considerado por muchos como el agente mezclador), con estas aves, podemos ahora comenzar a entender el concepto inicial de la pandemia actualmente en curso¹⁰, conocida como “Influenza porcina” o “Swine flu” (Figura No 5).

El término Swine flu o Influenza porcina deriva del hecho de que este nuevo virus que posteriormente se denominaría Virus de Influenza humana H1N1 (S-OIV) al ser codificado genéticamente demostró tener características compartidas con virus que afectan al humano, a las aves y a los cerdos. En la última década del siglo pasado, este virus ya había sido documentado de ser causante de brotes zoonóticos en cerdos de Norte América, pero fue en el año de 2005, cuando algunos casos esporádicos fueron documentados en Estados Unidos de causar infecciones en seres humanos, durante el periodo de Febrero del 2005 a Febrero del 2009 (justo antes del inicio de brote pandémico por este virus) se identificaron por el CDC (Centro de control de enfermedades) de los Estados Unidos 11 casos (2005 un caso, 2006 2 casos, 2007 5 casos, 2008 2 casos y 2009 1 caso) con rangos de edad de los 2 a los 48 años, sin ninguna defunción y con análisis epidemiológico que demostró en todos los casos contacto previo con cerdos, 4 requirieron hospitalización y 2 asistencia mecánica ventilatoria pero todos recuperados al 100%¹¹. Este estudio fue el primero que demostró la existencia de este virus y su capacidad de infección en humanos.

El inicio de la pandemia en nuestro país

En base a estos conocimientos y experiencias del pasado, fue que las autoridades mundiales de salud, establecieron desde finales del siglo pasado lineamientos y programas aplicados a nivel local, regional, nacional e internacionales para el surgimiento de alguna pandemia de influenza, principalmente preocupados por las cepas aviáres. Es en Mayo del 2005 cuando la asamblea mundial de la OMS pide se aceleren los planes nacionales de acción que incluyan reservas estratégicas TANTO DE VACUNAS Y DE ANTIVIRALES, y es en

México con el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, órgano de la Secretaría de salud en donde se inicia las acciones preventivas para su adecuado control.

Se desarrolla el TALLER PARA EL DESARROLLO DE MANUALES OPERATIVOS DE PREPARACION Y RESPUESTA ANTE UNA PANDEMIA DE INFLUENZA en el cual se describen las acciones no solo para el personal medio, sino todas aquellas acciones de contención, vigilancia, notificación así como distintas definiciones que se desarrollaron para esta enfermedad en nuestro país.

Se le definió como una enfermedad respiratoria difícil de distinguir de otras enfermedades causadas por agentes patógenos respiratorios por lo tanto se crearon definiciones operacionales para estos pacientes, antes de que se estableciera la pandemia actual las definiciones eran las siguientes:

- Caso probable: Toda persona que presente fiebre de inicio súbito con rinorrea, tos y postración, con uno o más de los siguientes signos o síntomas: conjuntivitis, nariz congestionada, rinitis, faringitis, mialgias, artralgias, cefalea, dolor de espalda, garganta o abdomen en presencia de una alerta de pandemia de influenza.
- Caso confirmado: Todo caso probable en el cual se demuestre la presencia del virus por alguna prueba de laboratorio avalada por el INDRE, en presencia de una alerta de pandemia de influenza.
- Caso confirmado por asociación epidemiológica: Todo caso probable en el cual no se obtuvo una muestra o resultado de laboratorio, pero que se encuentra asociado en tiempo y lugar a un caso confirmado en presencia de una alerta de pandemia de influenza.

Posterior a la alerta sanitaria, se definieron como sigue:

- Caso probable de Influenza: Toda persona con fiebre, tos y cefalea (tenía que reunir estos 3) que se acompañara de alguno de los siguientes síntomas como rinorrea, coriza, artralgias, mialgias, postración, odinofagia, dolor torácico, dolor abdominal o congestión nasal).
- Las definiciones de casos confirmados y caso confirmado por asociación epidemiológica continuaron vigentes.

Fue durante el primer trimestre del año 2009 cuando en nuestro país en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), considerado centro de tercer nivel especializado el diagnóstico y atención de afecciones respiratorias, se observó un incremento anormal en las admisiones y defunciones por enfermedad respiratoria severa y enfermedad sospechosa de Influenza y en donde por medio de detección de laboratorio se documentaron los primeros casos de Influenza humana H1N1 (S-OIV). Se demostró vía gráficas propias del instituto un aumento significativo en los ingresos infección respiratoria, neumonía o enfermedad probable de influenza (Figura No 7) documentándose 98 caso de pacientes hospitalizados con enfermedad respiratoria severa, con 18 casos confirmados por el virus Influenza A H1N1 (S-OIV) de los cuales hubo 7 defunciones y se documentaron 22 trabajadores de la salud afectados por enfermedad sospechosa de Influenza, este estudio y los resultados vertidos se analizaron del 24 de Marzo al 24 de Abril del 2009¹³.

Los Estados Unidos también documentaron sus alertas epidemiológicas y casos, ellos documentaron 642 casos confirmados en 41 estados, demostrando las características clínicas iniciales y el manejo inicial de estos pacientes, documentando solo hasta ese momento 2 muertes en un periodo analizado de Abril 15 a Mayo 5.¹⁵

Se demostró que este aumento en el número de admisiones hospitalarias en nuestro país, cerca de 2155 así como 2582 casos positivos para influenza A H1N1 (S-OIV) fueron publicados a nivel internacional y presentaban características y un comportamiento similar al observado en pandemias previas de influenza, en este estudio se comparó los años previos desde el 2005 hasta el 2009, analizándose grupos etarios y gráficas de casos.¹⁶

En México se estableció antes del desarrollo de la pandemia actual la siguiente escala de incidente:

FASE	PREPANDEMICA	PREPANDEMICA	PANDEMICA	PANDEMICA	PANDEMICA
	0.1	0.2	1.1	1.2	1.3
	Sin diseminación de persona a persona	Con diseminación de persona a persona	Casos en Asia y Europa	Casos en el continente americano	Casos en Mexico

Pero al ser México el primer país que notificó a la OMS el inusual aumento de casos por Influenza A H1N1 (S-OIV) y declarar la alerta sanitaria, la escala previa de incidente perdió su utilidad.

Fue en fecha de 17 de Abril del 2009 por el inusual aumento de casos de influenza que afectaba grupos etarios variables, previo aumento en los ingreso, hospitalizaciones y mortalidad por infecciones respiratorias bajas en la ciudad de México, que se declaro una alerta sanitaria y epidemiológica en el país que posteriormente seria conocida con Influenza pandemica A H1N1.¹⁴

La preocupación internacional, y el porqué la pandemia es de tanta importancia, radica no tanto en la virulencia o severidad del virus, sino por la ausencia de inmunización previa, frente a un virus completamente nuevo y mutado antigénicamente frente al cual la población no tiene defensa, el hecho como cualquier otro virus de Influenza de su alta trasmisibilidad y el componente mundial actual, los viajes transcontinentales, medios de comunicación diversos que promoverán la diseminación del virus.¹⁹

Este hecho fue documentado y conocido a nivel mundial y difundido por varios medios de comunicación, en nuestro país se establecieron medidas de contingencia sanitarias para la contención del brote, con la finalidad de disminuir las admisiones hospitalarias, la mortalidad asociada y por ende la transmisibilidad del virus, entre las medidas realizadas destacaron:

- 1.- La suspensión de clases a nivel nacional durante periodos variables (22/04/09).
- 2.- La suspensión de varias actividades no catalogadas como indispensables (30/04/09).
- 3.- Cierre de algunos comercios, restaurantes y sitios y actividades de aglomeración.
- 4.- Se establecieron medidas higiénicas para evitar el contacto con personas, lugares u objetos que pudieras propiciar la transmisibilidad y perpetuación del estado de alerta.

Por lo relevante del suceso que se vivía, así como en parte el miedo de la población a una enfermedad y a un virus desconocido y al ser México catalogado como el país de inicio de esta pandemia con amplias repercusiones económicas y turísticas que actualmente todavía aquejan al país, se demostró además que muchos casos de otros continentes habían tenido viajes recientes a nuestro país (Figura no 6) llegando nuestro país a sufrir de de discriminación severa de otros países¹⁹.

La demanda de servicios y atención médica se incremento de una manera importante, los servicios de Urgencias y unidades de todos los niveles de salud atendían pacientes con síntomas respiratorios sospechosos de Influenza. El centro de referencia inicial fue el INER, pero al ser sobrepasado su capacidad física, distintos hospitales tanto del IMSS, ISSTE, SSA con sus Hospitales regionales y estatales tuvieron que hacer frente a esta contingencia, el Hospital General de México también fue un centro de atención de pacientes con enfermedad respiratoria severa durante la alerta epidemiológica.

Justificación de la Investigación

Determinar las características de los pacientes atendidos por enfermedades respiratorias en el Hospital General de México durante la contingencia epidemiológica por Influenza humana A H1N1.

Objetivos de la Investigación

- 1.- Documentar los casos hospitalizados por infección respiratoria severa, neumonía y casos probables de Influenza durante la alerta sanitaria.
- 2.- Desglosar las características demográficas, clínicas, bioquímicas de los pacientes sospechosos de influenza que requirieron ingreso hospitalario.
- 3.- Desglosar las características demográficas, clínicas, bioquímicas y hallazgos radiológicos de los pacientes confirmados de Influenza.
- 4.- Desglosar los principales causas de muerte entre los pacientes confirmados así como sus características demográficas, clínicas, bioquímicas así como hallazgos anatomopatológicos.
- 5- Describir estudio de contactos y de inmunización de los pacientes confirmados de Influenza.
- 6.- Evaluar la repercusión sobre personal de salud y estudio de los casos probables en personal médico.

Definiciones

- Caso probable de Influenza: Toda persona que presente fiebre de inicio súbito, tos y cefalea, acompañada de alguno de los siguientes síntomas como conjuntivitis, coriza, rinorrea, mialgias, artralgias, postración, odinofagia, dolor de espalda, dolor abdominal, dolor torácico, en presencia de una alerta de pandemia de Influenza.
- Caso confirmado: Todo caso probable en el cual se demuestre la presencia del virus por alguna prueba avalada por el INDRE (Reacción en cadena de polimerasa en tiempo real para Influenza humana PCR-tr). Nota: Por el hecho de que al final de la redacción de este estudio, algunas muestras enviadas al INDRE todavía quedaban como pendientes. Se usara también como caso confirmado la presencia de una prueba rápida positiva para influenza A (Quick-Vue Influenza ®)

- Caso confirmado por asociación epidemiológica: Todo caso probable en el cual no se obtuvo una muestra o resultado de laboratorio, pero que se encuentra asociado en tiempo y lugar a un caso confirmado en presencia de una alerta de pandemia de influenza.

Métodos

Se analizaron los casos sospechosos de Influenza durante el periodo del 16 de Abril al 30 de Junio del 2009.

Se uso estadística descriptiva, rangos de valores y media.

Se realizo el desglose de variables demográficas.

Se realizo desglose de grupos etarios.

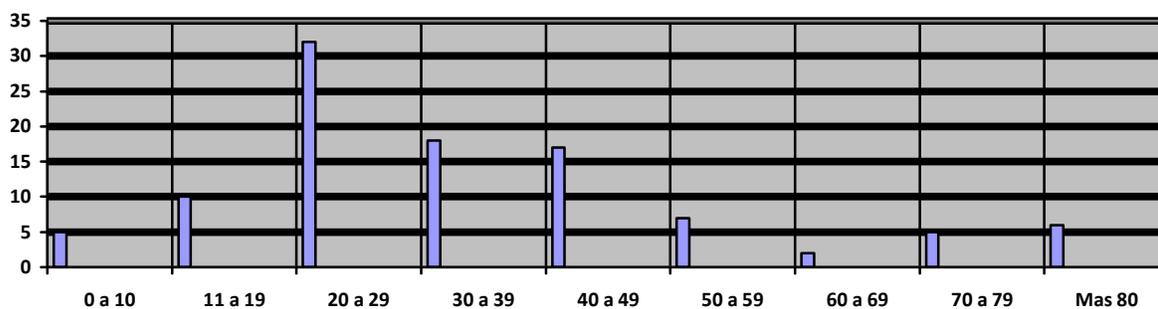
Se realizo desglose de variables clínicas, bioquímicas, laboratorio y gabinete.

Resultados.

Durante el periodo del 16 de Abril y hasta el último reporte emitido por el departamento de epidemiología de fecha 30 de Junio 2009 en el Hospital General de México. Se atendieron un total de 106 pacientes considerados como casos probables de Influenza. Se documento además en la última semana del mes de Junio un brote de 15 escolares en viaje de prácticas originarios de Sinaloa de los cuales solo 8 solicitaron atención médica. Por lo que la suma total de casos probables de influenza hasta el 30 de Junio del 2009 fue de 114 pacientes.

De los 114 pacientes que solicitaron atención medica en Urgencias el 53.39% correspondían al sexo masculino (n=61), y 46.61% al sexo femenino (n=53).

Rangos de edad de los pacientes valorados en Urgencias vario desde los 11 días de vida a los 86 años, con una media de 35.4 años. La distribución en grupos etarios se describe en la siguiente grafica.

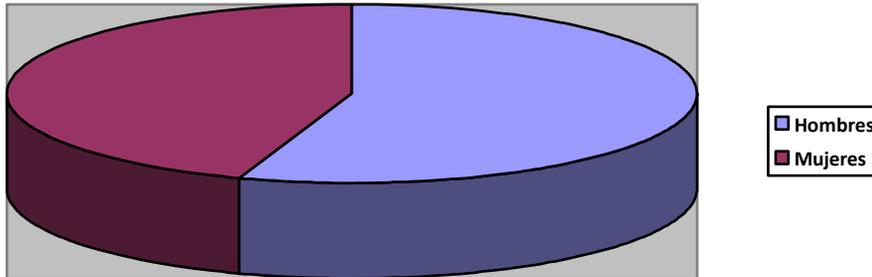


Se logra apreciar que los grupos etarios mayormente afectados constituían de los 20 a los 50 años.

De los 114 pacientes atendidos, 55 pacientes requirieron ingreso hospitalario por sintomatología respiratoria severa (48.24%).

- De estos pacientes que requirieron hospitalización en algún área del Hospital;

24 correspondían al sexo femenino (43.6%) y 31 correspondían al sexo masculino (53.7%).



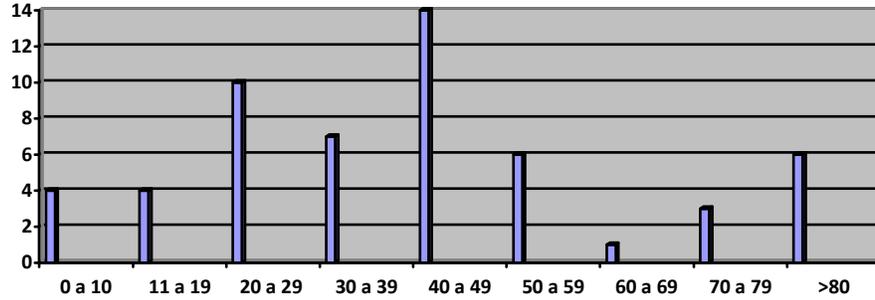
De los casos hospitalizados, 81.8 % (n=45) eran residentes del Distrito Federal, 12.7% (n=7) eran residentes de Sinaloa en viaje de practica, 3.63 del Estado de México (n=2) y un paciente originario y residente del estado de Oaxaca.

El rango de edad de los pacientes hospitalizados vario desde los 01 hasta los 86 años de edad. Con una media de 41.72 años. Distribuidos de la siguiente manera:

- 0-10 años = 4 pacientes (7.27%)
- 11-20 años= 4 pacientes (7.27%)
- 21-30 años= 10 pacientes (18.1%)
- 31-40 años= 7 pacientes (12.7%)
- 41-50 años= 14 pacientes (25.45%)
- 51-60 años= 6 pacientes (10.9%)
- 61-70 años= 1 pacientes (1.81%)
- 71-80 años= 3 pacientes (5.45%)
- >80 años= 6 pacientes (10.9%)

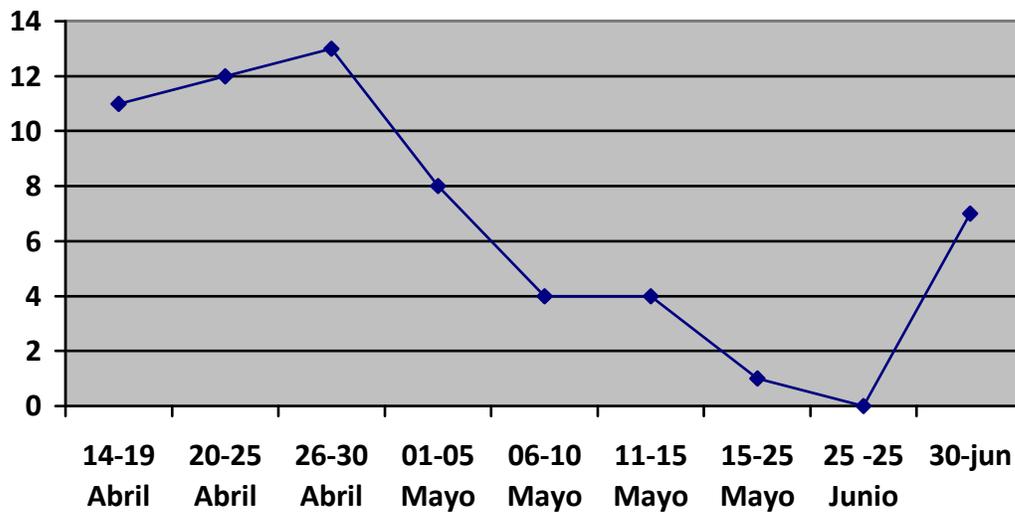
50.8%

La distribución grafica de estos casos hospitalizados se resumen de la siguiente manera:



- El rango de edad donde mas destacaba la afección respiratoria fue desde los 20 a los 50 años de edad, contabilizando el 50.8%.
- En el grupo de mujeres la ocupación principal eran labores del hogar, mientras que en el género masculino distintas ocupaciones desde comerciantes, lavacoches, mecánicos, albañil, arquitecto, sociólogo y comunicación entre los datos documentados.
- El rango de días del inicio sintomático a la solicitud de atención medica fue con una media de 5.8 días, con un rango desde <24h hasta 15 días.

La distribución grafica en cuanto a los días de la contingencia e ingresos hospitalarios se resumen a continuación:



Al cierre de este estudio aun quedaban pendientes la recepción de resultados de distintas muestras enviadas al INDRE , por ende que solo para este estudio se acepto como caso confirmado ya fuera la corroboración por medio de Reacción en cadena de polimerasa en tiempo real para Influenza A (PCR tr) o en su caso positividad para prueba rápida (detección rápida de antígeno para Influenza A Quick-View).

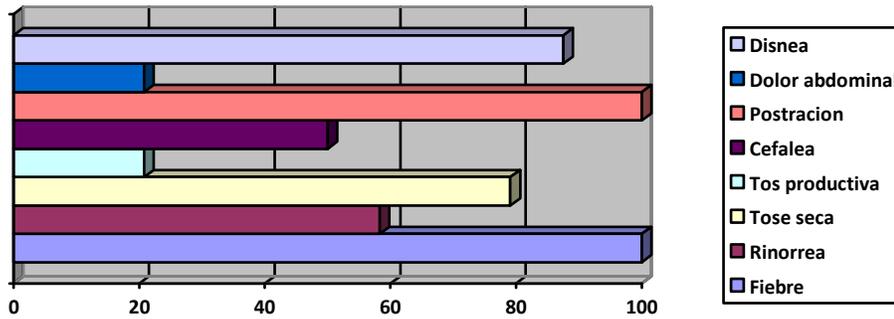
De los 55 casos hospitalizados como casos sospechosos de Influenza, se atendieron en el servicio de Infectología 24 casos positivos para Influenza A (45.2%), 12 confirmados por PCR tr y 12 por prueba rápida. Al cierre de este estudio aun pendientes

En cuanto a los pacientes confirmados por Influenza A en el servicio de Infectología:

El desglose de características clínicas se dio de la siguiente manera:

- Fiebre (Rangos desde 37.5 hasta 40 grados), observada en el 100% de los pacientes.
- Rinorrea en 58.3% de los pacientes (n= 15).
- Tos seca se observo en el 79.1% de los pacientes (n=19).
- Tos productiva en el 20.8% de los pacientes (n=5).
- Cefalea de moderada a severa intensidad EVA 10/10 en 50% de los pacientes (n=12)

- Postración documentada por mialgias y artralgias severas observadas en el 100% de los pacientes (n=24).
- Dolor abdominal (n=5) 20.8%
- Disnea de grados variables se observo en 87.5% de los pacientes (n=21)



Las comorbilidades se observaron en el 54.1% (n=13) y fueron:

- En una mujer embarazo a término de 38 SDG.
- Otra mujer con trastorno depresivo mayor y manejo medico con ansiolíticos.
- Se observo en un paciente insuficiencia hepática, EPOC y epilepsia.
- En otro paciente hombre Hepatopatía por alcohol y sangrado digestivo
- En una mujer se observo Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial y demencia senil.
- Un caso de adulto joven con obesidad grado III.
- Otro caso similar al anterior con obesidad grado II.
- Una mujer con Diabetes Mellitus
- Una mujer con Ca de mama reciente sesión de quimioterapia
- Una mujer con Síndrome de Down
- Tres jóvenes en su viaje de prácticas solo con Tabaquismo.

Las presentaciones radiológicas de los casos confirmados de Influenza fueron de la siguiente manera:

Casos agudos sin cambios radiológicos: (n=10)

Neumonía lobar: (n=1)

Neumonía atípica con infiltrado intersticial difuso: (n=5)

Neumonía en parches de focos múltiples: (n=7)

Cuadro bronquial agudo: (n=1)

Las coinfecciones bacterianas no pudieron ser demostradas más que en 3 pacientes con crecimiento en una de *Staphylococcus epidermidis* y 2 con *Streptococcus viridans*. No se conto con infraestructura para identificación de gérmenes atípicos.

Los días de estancia hospitalaria variaron desde 1 día en los casos más leves, hasta los 31 días en los caso severos con secuelas identificadas, con una media de 7.16 días.

El inicio de la sintomatología hasta la solicitud de atención hospitalaria vario desde 1 hasta 24 días en una mujer, con una media de 4.71 días para asistencia médica.

De los pacientes confirmados, algunos habían recibido terapia antibiótica previa con: Ceftriaxona, Ampicilina, Penicilina y Amoxicilina con acido Clavulanico.

De los no confirmados habían recibido terapia previa con Lincomicina, Gemifloxacino, Ciprofloxacino, Claritromicina, Azitromicina y Amikacina mas de las veces por diagnostico de IVU.

Dentro de los hallazgos de laboratorios en los pacientes confirmados de Influenza, se encontraron de relevancia:

Cuentas leucocitarias desde 4100 hasta 21600 cel/mm³, con una media de 9321 cel/mm³.

Cuentas linfocitarias con rangos desde 300 hasta 7900 cel/mm³, con una media de 1189 cel/mm³.

Elevaciones en DHL con rangos desde 147 hasta 924, con una media de 386

Elevaciones en TGP con rango desde 18 hasta 290, con una media de 83 y TGO con rangos de 32 hasta 197, con una media de 77.

Los resultados generales de los pacientes confirmados y hospitalizados se resumen en la siguiente tabla

Variable	Valor	Porcentaje
Total casos confirmados	n=24	100%
Sexo masculino	n=12	50%
Edad		
<i>Media</i>	32a	
<i>Rango</i>	18-86a	
Grupo etario		
<i>0-19años</i>	2/24	
<i>20-50 años</i>	19/24	
<i>>50 años</i>	3/24	
Defunciones	n=7	29%
<i>20-50 años</i>	5/7	
<i>>50 años</i>	2/7	
Sintomatología		
<i>Fiebre >37,5</i>	24/24	100%
<i>Tos seca</i>	19/24	79.1%
<i>Tos productiva</i>	5/24	20.8%
<i>Rinorrea</i>	15/24	58.3%
<i>Disnea</i>	24/24	100%
<i>Dolor abdominal</i>	5/24	20.8%
<i>Mialgias y artralgias</i>	24/24	100%
Comorbilidades	13/24	54.1%

Estancia hospitalaria		
<i>Media</i>	7.1 días	
<i>Rango</i>	1-31 días	
Inicio de síntomas a asistencia medica		
<i>Media</i>	4.71 días	
<i>Rango</i>	1-24 días	
Inicio de síntomas a muerte		
<i>Media</i>	3.5 días	
<i>Rango</i>	1-5 días	
Cuenta leucocitaria		
<i>Media</i>	9130 cel/ml	
<i>Rango</i>	4100-21600 cel/ml	
Cuenta linfocitaria		
<i>Media</i>	1189 cel/ml	
<i>Rango</i>	300-7900 cel/ml	
Lactato deshidrogenasa		
<i>Media</i>	386 U/L	
<i>Rango</i>	147-924 U/L	
TGP		
<i>Media</i>	83 U/L	
<i>Rango</i>	18-290 U/L	

Se documentaron 20 defunciones que corresponden al 17.54% del total de atención medicas ofrecidas. El 36.36% del total de casos hospitalizados

- 5 de estas defunciones casos confirmados por PCR-tr para Influenza y 2 de ellas por prueba rápida, siendo una total de 7 defunciones atribuidas a Influenza, que corresponden
 - ❖ 6.14% del total de atenciones medicas ofrecidas en el periodo.
 - ❖ 12.72% del total de casos hospitalizados
 - ❖ 29.1% del total casos confirmados en servicio Infectologia.

Se documentaron 7 muertes de los cuales 3 fueron hombres y 4 fueron mujeres. En los 5 casos el diagnostico se hizo postmortem vía identificación PCR-tr en tejido, y en 2 casos por prueba rápida al momento de admisión. A continuación se desglosan las principales características de estos pacientes.

<i>Paciente</i>	<i>Edad/Sexo</i>	<i>Comorbilidades</i>	<i>Días de inicio de síntomas y asistencia a Urgencias</i>	<i>Visitas medicas previas</i>	<i>Tratamiento antibióticos previos</i>	<i>Patrón radiográfico</i>
1	81/F	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Desconocido
2	86/F Prueba rápida	Si (DM, HAS, demencia senil)	1 día	1 mes	Ceftriaxona	Focos múltiples
3	28/M	Si (Obesidad grado III)	5 días	3	Ceftraixona, Ampicilina	Focos múltiples
4	26/M	Si (Obesidad grado II)	2 días	Desconocido	Desconocido	Focos múltiples
5	37/F	No	5 días	Ninguna	Ninguna	Focos múltiples
6	22/F	Si (Síndrome de Down)	4 días	Desconocido	Desconocido	Desconocido
7	42/M Prueba rapida	Si (Insuficiencia hepática, EPOC, epilepsia)	4 días	Desconocido	Desconocido	Focos multiples

Entre los pacientes que fallecieron los principales hallazgos de laboratorio fueron los siguientes:

Paciente	Leucocitos Cel/mm3	Linfocitos Cel/mm3	DHL U/L	Oxemia aire ambiente	TGO U/L	TGP U/L	P02 mmHg
1	12000	900	623	81%	80	110	53
2	12600	800	211	90%	55	104	76
3	5600	700	580	70%	172	125	40
4	4400	300	660	87%	262	197	76
5	4100	400	904	Desconocido	79	144	Des.
6	7200	1000	924	67%	74	87	42
7	12000	900	623	81%	53	80	110

El ultimo paciente de 42 años el cual fue positivo para prueba rápida pero al momento del análisis de tejido fue negativo para PCR-tr.

Los principales hallazgos anatomopatologicos observados fueron daño alveolar difuso, con zonas de necrosis de paredes de los bronquiolos, engrosamiento de membranas, infiltrado polimorfonucleares y de fibroblastos.

Los resultados gasométricos de todos los pacientes confirmados mostraron cifras de presión parcial de oxígeno al aire ambiente desde 43mmHg hasta 98mmHg. Con una media de 66mm Hg.

De los 55 pacientes hospitalizados y atendidos durante la contingencia, 7 fallecieron por insuficiencia respiratoria severa y fueron casos confirmados de Influenza, todos recibieron AMV y medidas de sostén pero por falla respiratoria fallecieron en las siguientes 24 hrs, a excepción de la paciente mujer con Síndrome de Down que falleció a los 5 días del ingreso hospitalario.

De los paciente internados en el pabellón de Infectología otros 4 pacientes necesitaron cuidados en UTI, 2 de ellos con apoyo mecánico ventilatorio (los 2 neumonía de focos múltiples) otro caso mujer que no necesito AMV caso confirmado para Influenza la cual ingreso por neumonía lobar con esquema antibiótico a base Ceftraixona y Claritromicina sin mejoría y posterior ciclo con Moxifloxacino con resolución del cuadro neumónico lobar pero persistencia de neumopatía intersticial. Otros 2 casos de neumonía de focos múltiples

uno de ellos requirió IOT y AMV siendo negativos para Influenza y con recuperación total tras esquema antibiótico a base Imipenem y Vancomicina, el otro paciente no necesito IOT ni AMV.

De todos los pacientes que fueron egresados con mejoría, solo una paciente originaria del estado de Oaxaca y con estancia prolongada de 31 días en el hospital, presento como secuela neumopatía intersticial manejada actualmente con esteroide y con patrón restrictivo a la respiración. El seguimiento de la paciente ha sido satisfactorio sin sintomatología respiratoria alguna, y también se ha dado seguimiento radiológico en 5 casos de patrón intersticial en los cuales a las 2 semanas de egreso todavía persiste con patrón intersticial en ambos hemitorax.

De los 55 pacientes hospitalizados y que se presentaban dentro de las primeras 72 hrs de inicio sintomático se inicio de manera empírica terapia con Oseltamivir completando dosis terapéutica de 75mg dos veces día por 5 días, aquellos que llegaban con sintomatología respiratoria severa y aun dentro de los 5 días de inicio de síntomas se les inicio el mismo tratamiento. En el pabellón de Infectología se administro a 17 pacientes el antiviral, los pacientes internados en otros servicios no contamos con ese dato.

Se dio manejo antibiótico con distintos antibióticos principalmente Ceftriaxona y claritromicina, en una caso de neumonía de focos múltiples se dio terapia con Imipenem + Vancomicina, y fue solo en el caso de la paciente originaria de Oaxaca que cumplió terapia con ceftraixona + Claritromicina sin mejoría y completo posteriormente Moxiflocacino durante 7 días con resolución casi total de sintomatología y posteriormente agregado esteroide para su nemopatía intersticial.

De los 24 casos confirmados, dos de ellos tenía un contacto documentado con su hijo aunque este último fue reportado al final como negativo. Otra paciente tuvo contacto con personal de trabajo y presentaba inmunización previa para Influenza estacional y viaje reciente a Estados Unidos. Otra paciente tuvo contacto con un taxista hacia su lugar de trabajo. Y en la serie de casos de los escolares de turismo originarios de Sinaloa en viaje de prácticas, hubo contacto estrecho en las habitaciones de un hotel en el estado de Puebla e Hidalgo, pero el estudio epidemiológico realizado determino que la gran mayoría se contagio por el aire acondicionado del autobús en el que iban viajando, con caso inicial el profesor del curso, de estos pacientes aun en espera la confirmación vía PCR-tr. De los pacientes fallecidos no se logro identificar contacto, más que en la paciente con Síndrome de Down cuyo familiar estuvo hospitalizado en el INER por cuadro de Influenza.

El Hospital General de México tiene un población de recursos humanos, con una población variable entre adscritos, residentes, rotantes, médicos internos y otros colaboradores de la salud, la sola población de médicos residentes contabiliza 571 médicos.

De los 103 pacientes que solicitaron atención médica por cuadro sospechoso de Influenza 23 eran médicos residentes, 4 enfermeras, 1 camillero, 1 laboratorista, 1 afanador, 1 psicólogo y 3 médicos internos. Contabilizando 34 personas en relación a la salud con cuadro sospechoso de Influenza de los cuales la totalidad recibió el tratamiento antiviral en las primeras 72 hrs de iniciado los síntomas y egresados a domicilio por una semana con medidas de aislamiento, todos tuvieron recuperación satisfactoria y no secuelas.

En base a los últimos estudios enviados del INDRE:

Se documentaron 6 casos positivos de Influenza en trabajadores de la salud, de los cuales

- 4 médicos residentes
- 1 psicólogo
- 1 medico en internado rotatorio.

La evolución clínica de estos pacientes hospitalizados se describe a continuación.

	Fecha inicio síntomas	Fecha ingreso hospitalario	Fecha egreso hospitalario	Motivo
Paciente #1	13 Abril	16 Abril	21 Abril	Def.
Paciente #2	11 Abril	20 Abril	21 Abril	Def.
Paciente #3	19 Abril	20 Abril	21 Abril	Mej.
Paciente #4	19 Abril	20 Abril	01 Mayo	Mej.
Paciente #5	19 Abril	20 Abril	21 Abril	Mej.
Paciente #6	17 Abril	23 Abril	24 Abril	Def.
Paciente #7	21 Abril	25 Abril	26 Abril	Def.
Paciente #8	20 Abril	26 Abril	28 Mayo	Mej + Sec.
Paciente #9	25 Abril	28 Abril	29 Abril	Mej.
Paciente #10	15 Abril	01 Mayo	06 Mayo	Mej.
Paciente #11	29 Abril	02 Mayo	02 Mayo	Def.
Paciente #12	27 Abril	02 Mayo	03 Mayo	Mej.
Paciente #13	29 Abril	02 Mayo	03 Mayo	Mej.
Paciente #14	30 Abril	03 Mayo	15 Mayo	Mej.
Paciente #15	05 Mayo	05 Mayo	06 Mayo	Def.
Paciente #16	Desconocido	06 Mayo	06 Mayo	Def.
Paciente #17	02 Mayo	07 Mayo	09 Mayo	Mej.
Paciente #18	05 Mayo	07 Mayo	11 Mayo	Mej.
Paciente #19	10 Mayo	10 Mayo	11 Mayo	Mej.
Paciente #20	05 Mayo	12 Mayo	15 Mayo	Mej.
Paciente #21	29 Junio	30 Junio	01 Julio	Mej.
Paciente #22	28 Junio	30 Junio	01 Julio	Mej.
Paciente #23	27 Junio	30 Junio	02 Julio	Mej.
Paciente #24	29 Junio	30 Junio	02 Julio	Mej.

Conclusiones

- 1.- Se documento que el aumento en el caso de infecciones respiratorias severas observada durante el primer trimestre del 2009 en nuestro país fue secundaria a un brote epidémico de un nuevo virus de Influenza A H1N1 (S-OIV). Situación también observada en nuestro hospital.
- 2.- Este virus es responsable actualmente de la pandemia de Influenza A H1N1, y documenta casos nuevos tanto de morbilidad como de mortalidad a nivel mundial.
- 3.- Este brote epidémico y posteriormente pandemico en nuestro país y entre los casos documentados en el HGM afecto principalmente al grupo etario de entre 20 y 50 años.
- 4.- Se documento una mortalidad cercana al 29% entre los casos confirmados hospitalizados, 12.72% entre las hospitalizaciones, con 6.14% entre todos los casos sospechosos de Influenza (véase discusión).
- 5.- Se documento que el 71% de las defunciones tenían alguna comorbilidad documentando en 28% la presencia solo de obesidad.
- 6.- Los pacientes confirmados por virus de Influenza presentaban dentro de sus características bioquímicas linfopenia de grados variables, así como elevación en DHL y transaminasas.
- 7.- La trombocitopenia no fue un dato observado en esta serie de casos.
- 8.- El 70.9% de los pacientes hospitalizados en Infectología fue egresado por mejoría.
- 9.- Solo el 2.4% (1 caso) tuvo secuela neumológica severa.
- 10.- En un tercio de los pacientes fue posible identificar un contacto cercano.
- 11.- De los 17 pacientes en los cuales se administro la terapia antiviral, su egreso fue satisfactorio, solo una presento secuela identificable.
- 12.- El personal de salud con síntomas represento el 30% de las consultas y notificaciones, aunque solo en 6 pacientes se logro documentar la enfermedad.
- 13.- Los hallazgos anatomopatologicos fueron similares a los observados en otras series de casos.

Discusión

México fue el actor fundamental e inicial de lo que ahora se conoce como la primera pandemia de Influenza del siglo XXI, nuestro país fue el primero en notificar el aumento en casos de infecciones respiratorias severas, así como los casos de influenza, que posteriormente fue precisada de ser por un nuevo virus de reordenamiento triple y que actualmente es causante de una pandemia que conlleva actualmente una morbilidad y una mortalidad en aumento.

En nuestro país gracias a las medidas de contención, la alerta sanitaria pudo ser superada, con una disminución sustancial en el número de casos y de muertes, aunque casos persistentes y transmisibilidad elevada siguen siendo documentadas en la región sureste del país, en otros países principalmente de Europa (España), Canadá y Estados Unidos la cifras de pacientes infectados y defunciones sigue en aumento, en Argentina esta cifra de defunciones ha rebasado ya a las cifras mexicanas, principalmente por la época invernal presenta en ese hemisferio.

El Hospital General de México, al igual que otras instituciones de salud a nivel nacional concentraron los casos sospechosos y confirmados de Influenza, nuestro Hospital al igual que otros registrados como el INER tuvo hallazgos similares, ya que se documentó una baja mortalidad de los pacientes en relación a las consultas atendidas, alteraciones bioquímicas como linfopenia y elevaciones en DHL. Nuestro trabajo demostró también la elevación concomitante de transaminasas, y se observó que mientras mayor fuera el rango de elevación de estas al ingreso, la gravedad y resultado final en cuanto a letalidad en estos pacientes era mayor, el artículo publicado por el grupo del INER demostró que estas alteraciones de laboratorio, así como los hallazgos radiológicos de inicio se asociaban vía riesgo relativo a un aumento en la mortalidad, en nuestro trabajo no pudo realizarse esa determinación debido a algunos datos faltantes en los expedientes revisados, por ende solo la estadística descriptiva se realizó.

Nuestro trabajo demostró una alta mortalidad tanto entre los casos confirmados, como entre los casos sospechosos, en relación a las estadísticas documentada a nivel nacional, la cuales publican el 1%, este hecho es secundario a que en nuestro Hospital ha existido un retraso en la notificación de los casos positivos hasta de 2 semanas de parte de los laboratorios de referencia, además de que al ser un Hospital de referencia se excluyen muchos de los casos vistos en unidades de primer nivel, así como las recientemente implementadas caravanas de la salud, por ende esta cifra que presentamos está francamente sobreestimada y no debe dar lugar a falsas estimaciones o preocupaciones.

No cabe duda que en base a las distintas experiencias vertidas de esta nueva pandemia no solo en nuestro país sino ya con múltiples publicaciones a nivel mundial, es solo el

comienzo del problema, los casos continuaran documentado e incrementándose en aquellos lugares donde las condiciones sociales y climáticas en este momento permitan la diseminación viral, nuestro país aun es vulnerable no solo por los casos que continúan apareciendo, sino por los casos persistentes en el sureste del país y por el arribo de condiciones climáticas y época invernal que muy probablemente exacerbaran las consultas medicas, hospitalizaciones y defunciones por Influenza.

Es en este momento cuando aún estamos a tiempo de cambiar nuestras condiciones sociales, el continuar con el auto cuidado, la higiene y medidas preventivas que nos ayudaran en esa época de riesgo venidera, con la finalidad de sobrellevar la enfermedad, en general, el cambio y cuidado como sociedad.

El desarrollo de una vacuna estará lista en nuestro país para la época invernal, época prevista de exacerbar nuevamente los casos, pero la capacidad limitada de los laboratorios a nivel mundial y las técnicas actuales de su realización provocaran que no se puedan abarcar la demanda solicitada de los países afectados, por ende el país y los hospitales incluidos el nuestro tendrán que contar con medicamentos antivirales necesarios, medidas de protección adecuada y sobre todos seguir en guardia y no bajar el índice de sospecha de la enfermedad.

Se deberá tener personal capacitado y entrenado en el diagnostico y tratamiento para una adecuada identificación de los casos. Esta capacitación la obtendremos no de libros, sino de las publicaciones recientes y del comportamiento epidemiológico de este nuevo virus. Las experiencias vertidas de los países afectados incluidos el nuestro y aquellos que empiezan con el problema, proporcionaran información muy valiosa para determinar el comportamiento de este virus, la susceptibilidad al tratamiento, la emergencia de resistencias, la estratificación de poblaciones de riesgo y las consecuencias finales de esta pandemia. Cabe destacar que los datos aquí vertidos, son los cuantificados hasta finales del Mes de Junio del 2009, pero durante los meses siguientes, la afluencia de casos tanto sospechosos como confirmados de Influenza ha persistido, casos documentados desde leves a severos, casos en los cuales se ha vuelto a documentar secuelas de la enfermedad, aunque la mortalidad prácticamente ha desaparecido, casos que serán vertidos en el seguimiento de este trabajo de investigación.

No cabe duda que este trabajo de investigación primero en su tipo en nuestro Hospital, abre la línea de investigación y seguimiento para los nuevos casos y para el desarrollo de médicos y personal capacitado en lo que hoy es denominada la primera pandemia del siglo XXI. Hoy el equipo de residentes del servicio de Infectología, el Hospital en su totalidad, todo el personal médico y no medico involucrado en este evento, podremos decir que hoy hemos sido parte de la historia. Como en un principio se comento, somos parte de una historia, una historia ya conocida de repetirse.

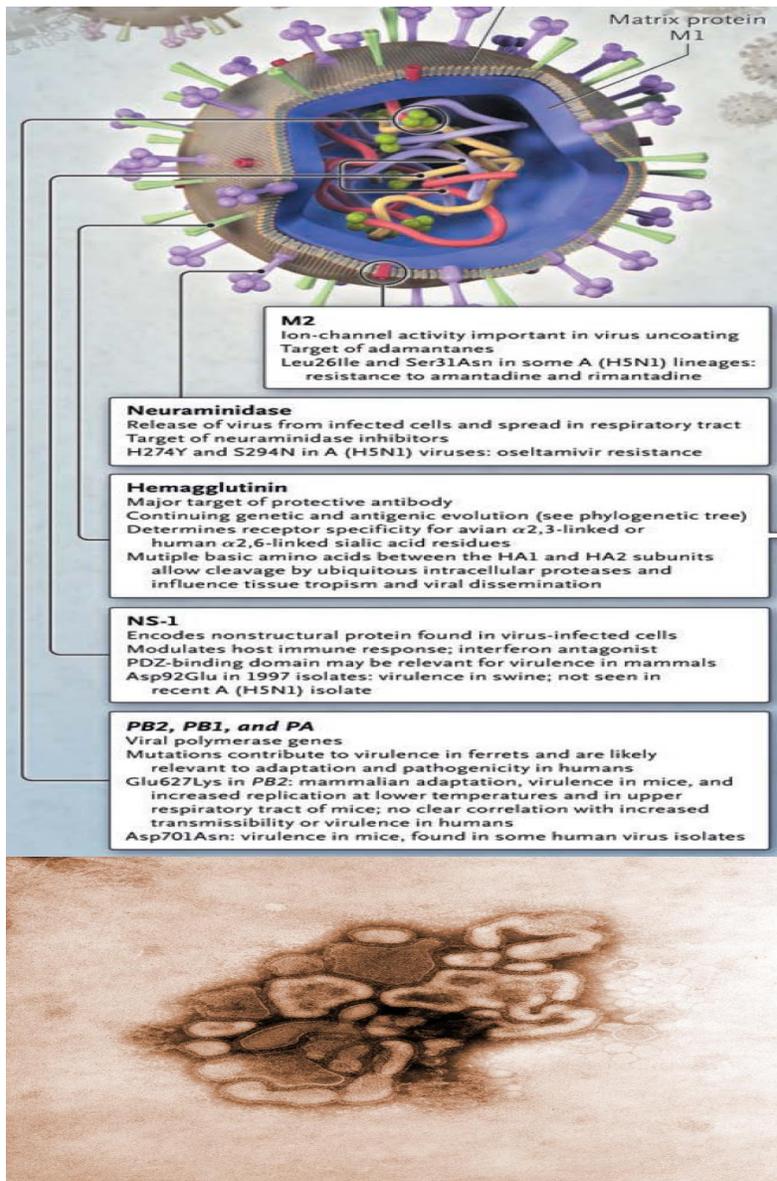
Figura No 1.

Fases	PREPANDEMIA		ALERTA PANDEMICA			PANDEMIA
	1	2	3	4	5	6
 OMS	No hay nuevos subtipos de virus de influenza en seres humanos	Nuevo subtipos de virus en animales con riesgo considerable de enfermedad humana	Casos de enfermedad humana con nuevo subtipo de virus sin transmisión de humano a humano	Pequeños brotes de enfermedad Transmisión limitada de persona a persona	Brotos mayores de enfermedad Transmisión limitada de persona a persona	Transmisión sostenida de la enfermedad

Escala mundial de estratificación de riesgo de pandemia, al inicio de la alerta sanitaria en México se encontraba en fase 3, posteriormente con la propagación y aparición de casos en los 5 continentes en países de una misma región, el día 11 de Junio del 2009 se declara fase 6, es decir una Pandemia establecida por virus Influenza A H1N1 (S-OIV).

Tomado de: www.who.org

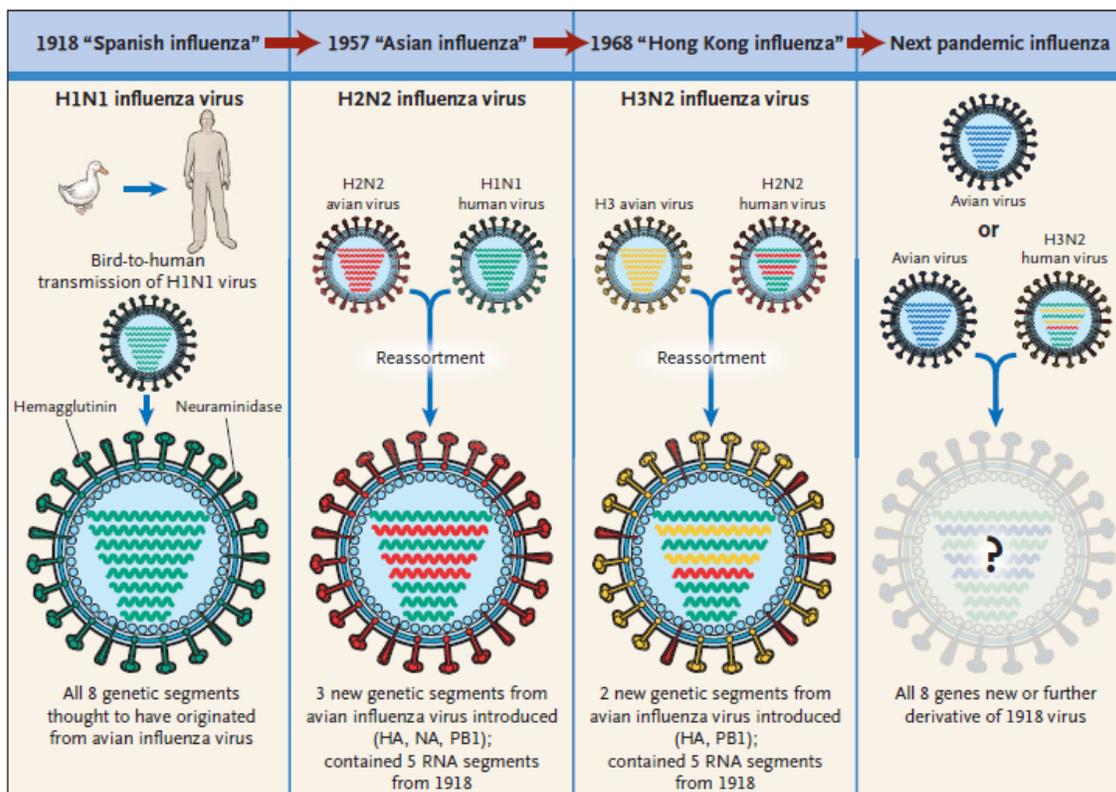
Figura No 2.



- Representación esquemática del virus donde se aprecia sus principales proteínas de matriz y de membrana causantes de su variable tipificación y subtipificación.
- Microfotografía electrónica del Virus de la Influenza donde se destaca su estructura pleomorfa.

Tomado de: Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades infecciosas principios y practica*, 2006, 6ª edición. Elsevier.

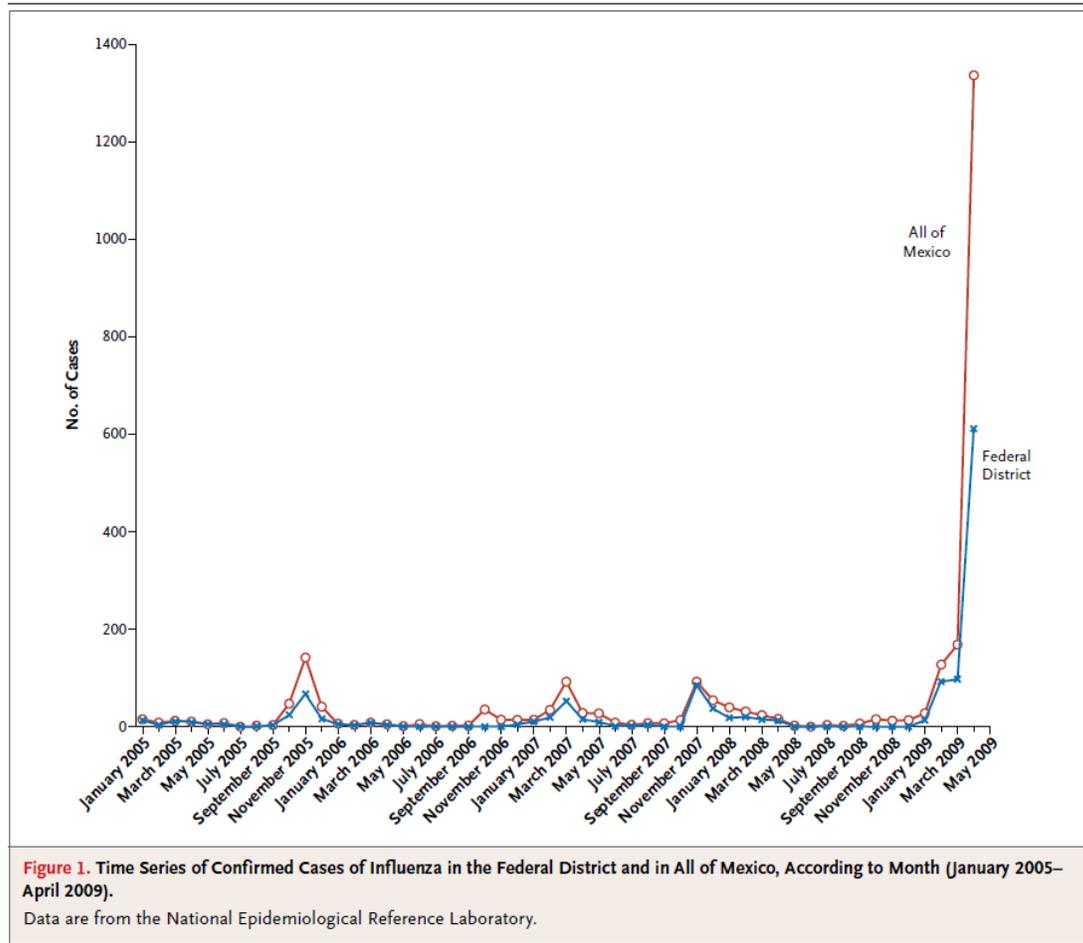
Figura No 3.



Reordenamiento de las distintas cepas de virus de Influenza a través de las distintas pandemias acaecidas sobre la humanidad, nótese que cada nuevo virus productor de pandemia presenta características del virus pandémico predecesor, con reajustes e implementación de nuevos segmentos genéticos.

Tomado de: Belshe, Robert. *The Origins of Pandemic Influenza — Lessons from the 1918 Virus*. N Engl J Med 2005; 353; 2209-2211.

Grafica No 1



Distribución de casos de Influenza en México en el periodo de Enero 2005 al primer trimestre 2009. Nótese el comportamiento estacional observado principalmente en los meses de Noviembre a Enero.

Tomado de: Chowell A, Stefano M, Arantxa A, y cols. *Severe Respiratory Disease Concurrent with the Circulation of H1N1 Influenza*. N Engl J Med 2009; NEJM 2009; 361; 01-06.

Grafica No 2 y 3.

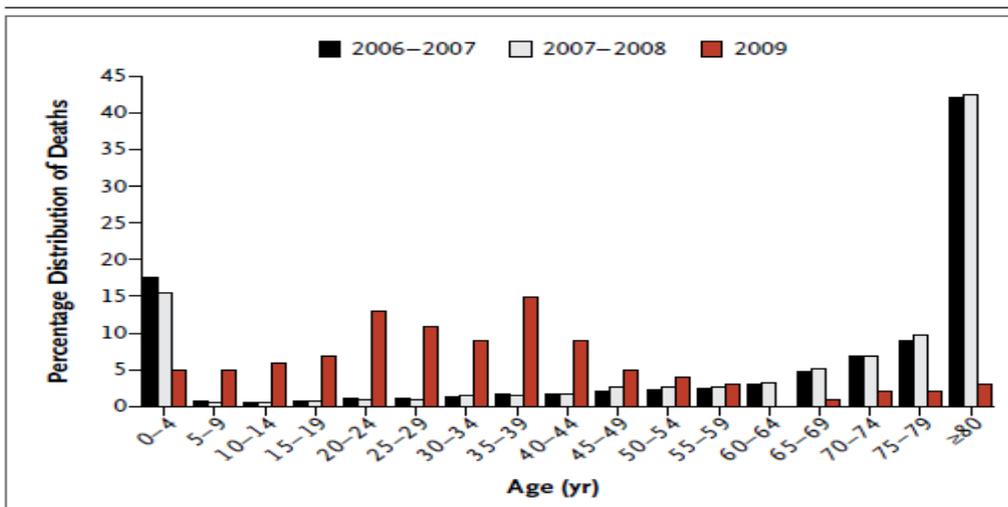


Figure 2. Percentage Distribution of Deaths from Severe Pneumonia during the 2009 Study Period, as Compared with Influenza Seasons from 2006 through 2008, in Mexico, According to Age Group.

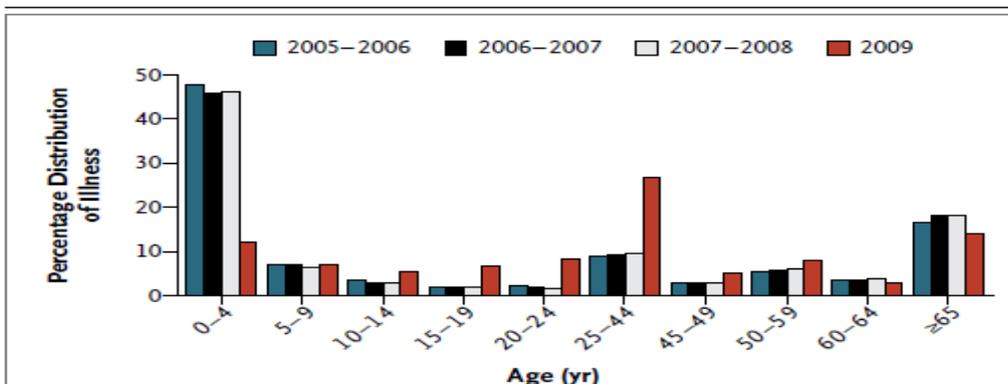


Figure 3. Percentage Distribution of Illness from Severe Pneumonia during the 2009 Study Period, as Compared with Influenza Seasons from 2005 through 2008, in Mexico, According to Age Group.

Comparación en cuanto a morbilidad y mortalidad de los casos de Influenza entre los años 2006-2008, comparado con el primer trimestre del 2009. Nótese la variabilidad en los grupos de edad afectados en los distintos años comparados con el 2009.

Tomado de: Chowell A, Stefano M, Arantxa A, y cols. *Severe Respiratory Disease Concurrent with the Circulation of H1N1 Influenza*. N Engl J Med 2009; NEJM 2009; 361; 01-06.

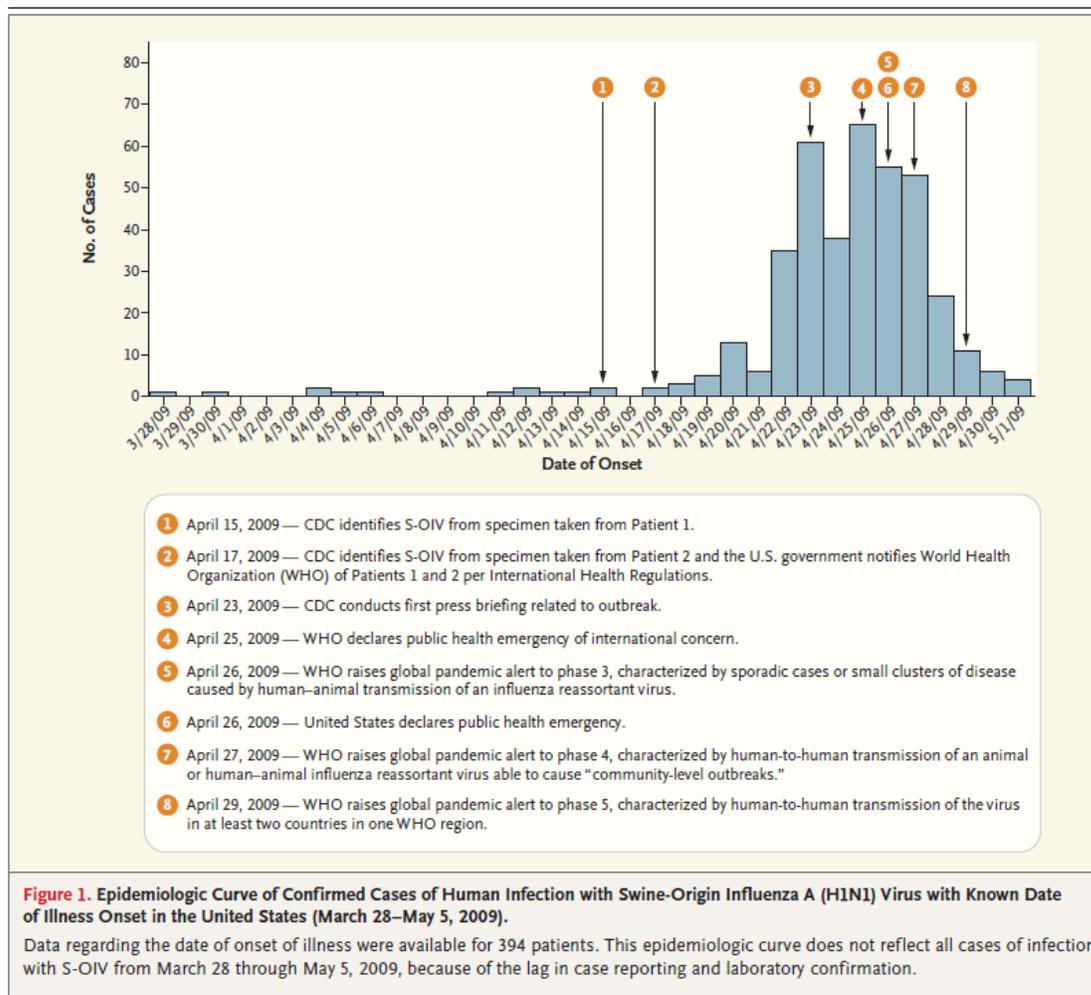
Cuadro No 1.

PANDEMIA	IMPACTO	GRUPOS DE EDAD AFECTADOS	PRESENTACIÓN CLÍNICA	COMENTARIOS
1918 A (H1N1)	40 millones de muertes en menos de un año 25-30% de la población mundial afectada	15 – 35 años de edad	Neumonía viral primaria Neumonía bacteriana secundaria	La cuarentena y el aislamiento fueron inefectivos Países en todos los continentes fueron afectados
1957 A (H2N2)	2 millones de muertes Se extendió por el mundo en 6 meses	Niños y ancianos Individuos con enfermedad subyacente		Brotos explosivos menos fatales que en 1918 SERVICIOS MÉDICOS Y HOSPITALES SATURADOS Evitar acudir a lugares concurridos y escuelas fue una medida eficaz
4 meses para tener vacuna disponible y en poca cantidad				
1968 A (H3N2)	1 millón de muertes		Los síntomas clínicos eran leves y la mortalidad baja	Extensión limitada Alguna inmunidad protegió a la población
Poca cantidad de vacuna, también llegó tarde				

Resumen de los eventos pandémicos provocados por Influenza documentados en el siglo pasado, repercusiones generales y grupos etarios afectados.

Tomado de [www. who.org](http://www.who.org)

Figura No 4



Grafica cronológica de los eventos y aislamientos de pacientes con el nuevo virus de Influenza en los Estados Unidos.

Tomado de: Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. *Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans*. N Engl J Med; 2009 ; 360; 2605-2615.

Figura No 5

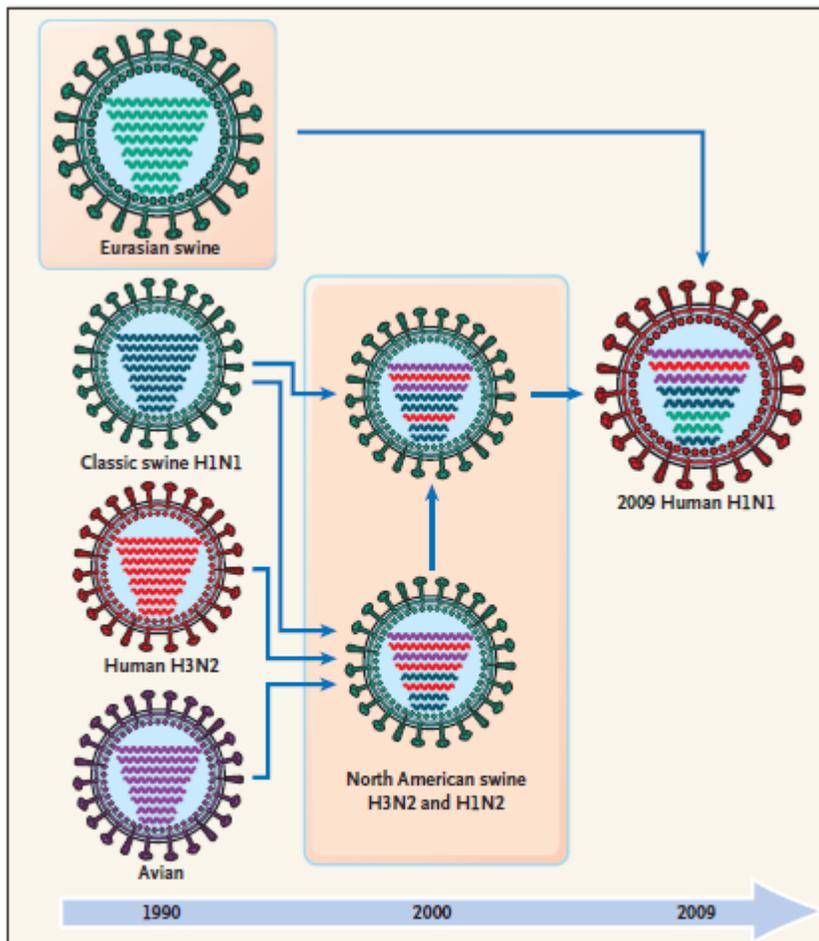


Figure 1. History of Reassortment Events in the Evolution of the 2009 Influenza A (H1N1) Virus. The eight segments shown within each virus code for the following proteins of the influenza A virus (top to bottom): polymerase PB2, polymerase PB1, polymerase PA, hemagglutinin, nuclear protein, neuraminidase, matrix proteins, and nonstructural proteins. The segments of the human 2009 influenza A (H1N1) virus have coexisted in swine influenza A virus strains for more than 10 years. The ancestors of neuraminidase have not been observed for almost 20 years. The mixing vessel for the current reassortment is likely to be a swine host but remains unknown.

Orígenes y reordenamientos observados en los virus de Influenza causantes de pandemias.

Tomado de: Trifonov V. *Geographic Dependence, Surveillance, and Origins of the 2009 Influenza A (H1N1) Virus*. N Engl J Med 2009; 361; 2; 115-119.

Figura No 6.

Table 1. Countries Receiving the Largest Numbers of Passengers from Mexico during March and April 2008 and Importation of the Influenza A (H1N1) Virus Associated with Travel to Mexico (as of May 25, 2009).

Country Rank	Country	No. of Passengers Arriving from Mexico	Confirmed Importation of Influenza A (H1N1) Virus
1	United States	1,744,665	Yes
2	Canada	149,137	Yes
3	France	47,501	Yes
4	Spain	42,815	Yes
5	Germany	33,448	Yes
6	Cuba	29,123	Yes
7	Argentina	28,789	Yes
8	Italy	24,252	Yes
9	Brazil	23,125	Yes
10	Guatemala	19,719	Yes
11	United Kingdom	17,993	Yes
12	Colombia	16,583	Yes
13	Japan	12,014	No*
14	Chile	11,499	No*
15	Venezuela	11,464	No†
16	Panama	11,238	Yes
17	Costa Rica	10,912	Yes
18	Netherlands	8,942	Yes
19	Peru	8,356	No*
20	Switzerland	6,576	Yes

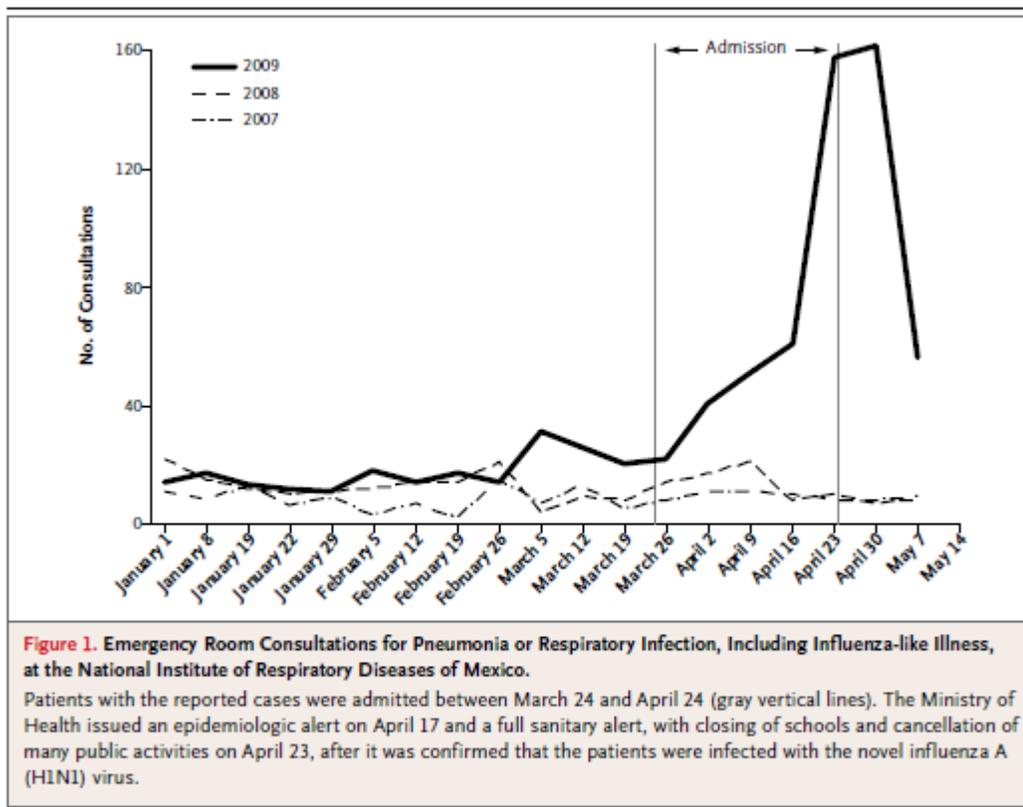
* As of May 25, 2009, Japan, Chile, and Peru reported 343, 74, and 25 confirmed cases of H1N1 influenza virus infection, respectively, although no known associations with travel to Mexico were identified.

† As of May 25, 2009, Venezuela had no reported cases of confirmed H1N1 influenza virus infection.

Análisis de contactos de pacientes que viajaron recientemente a México y casos confirmados importados de nuestro país. .

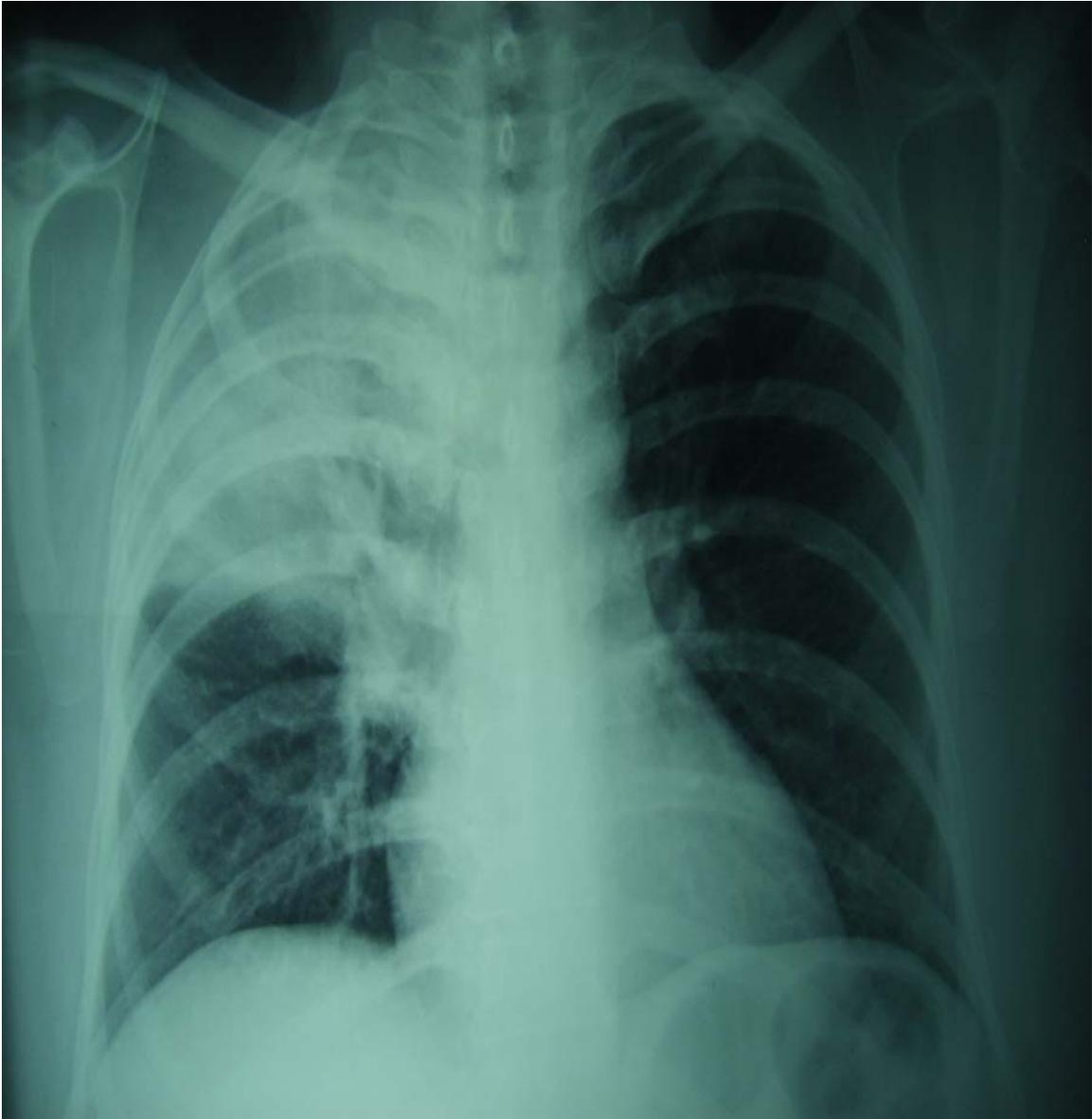
Tomado de: *Spread of a Novel Influenza A (H1N1) Virus via Global Airline Transportation.* N Engl J Med, 2009, 361; Vol 2; 212-214

Figura No 7

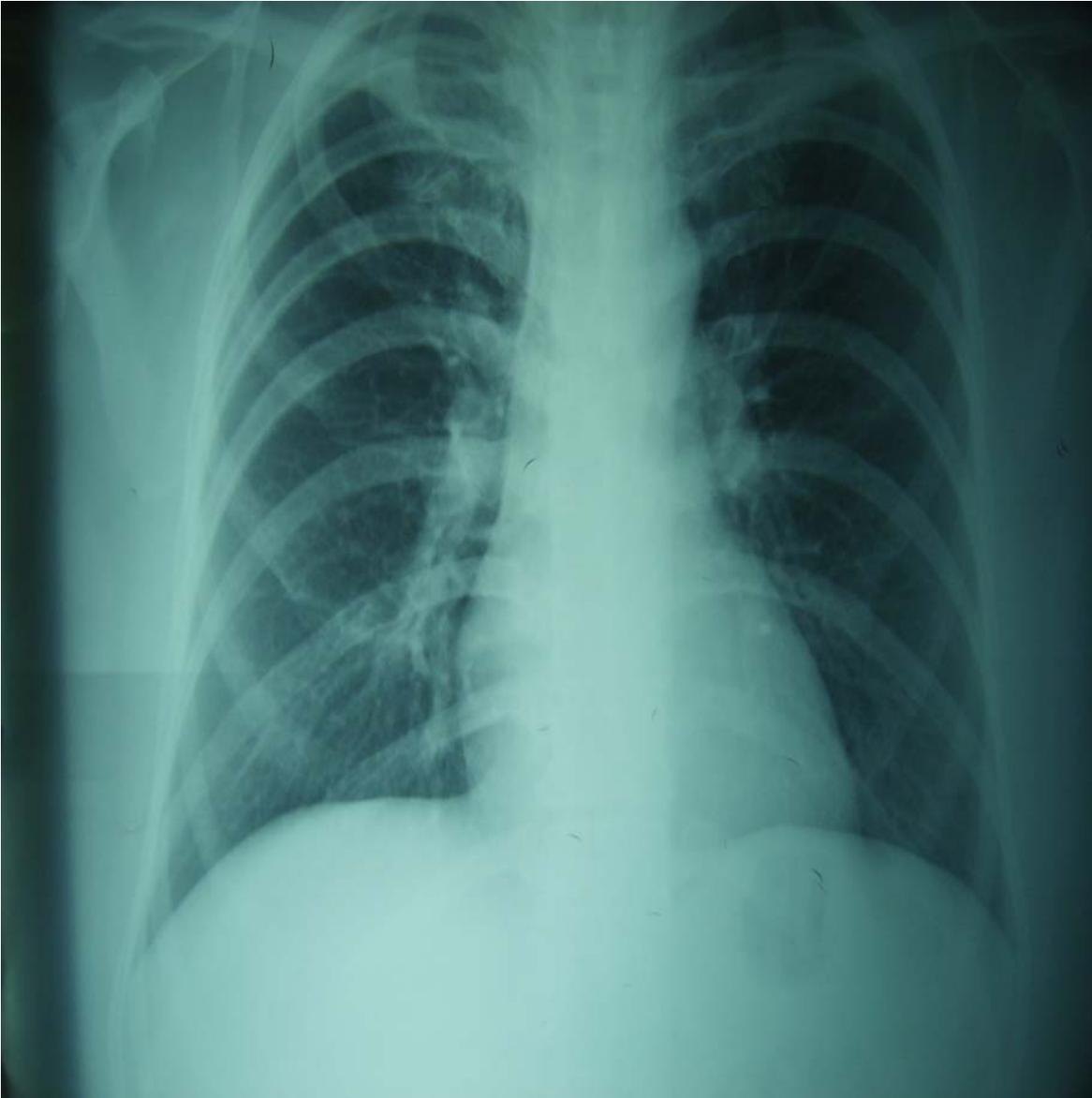


Documentación de casos y consultas por Neumonía e infecciones respiratoria severas incluidas Influenza en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, antes y durante la contingencia sanitaria en México.

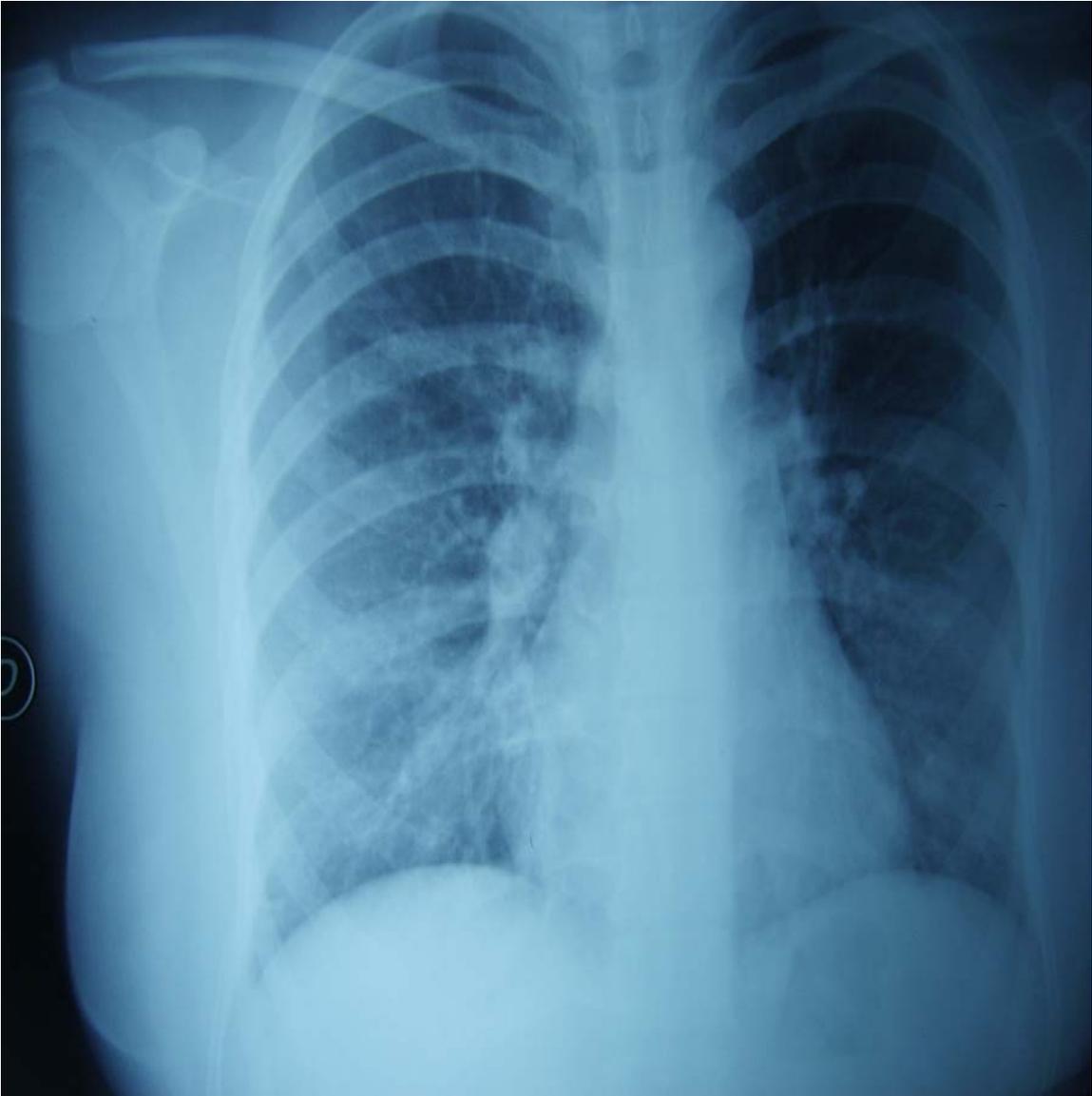
Tomado de: Perez-Padilla y Cols. INER. *Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico*. N Engl J Med 2009; 361:01-06.



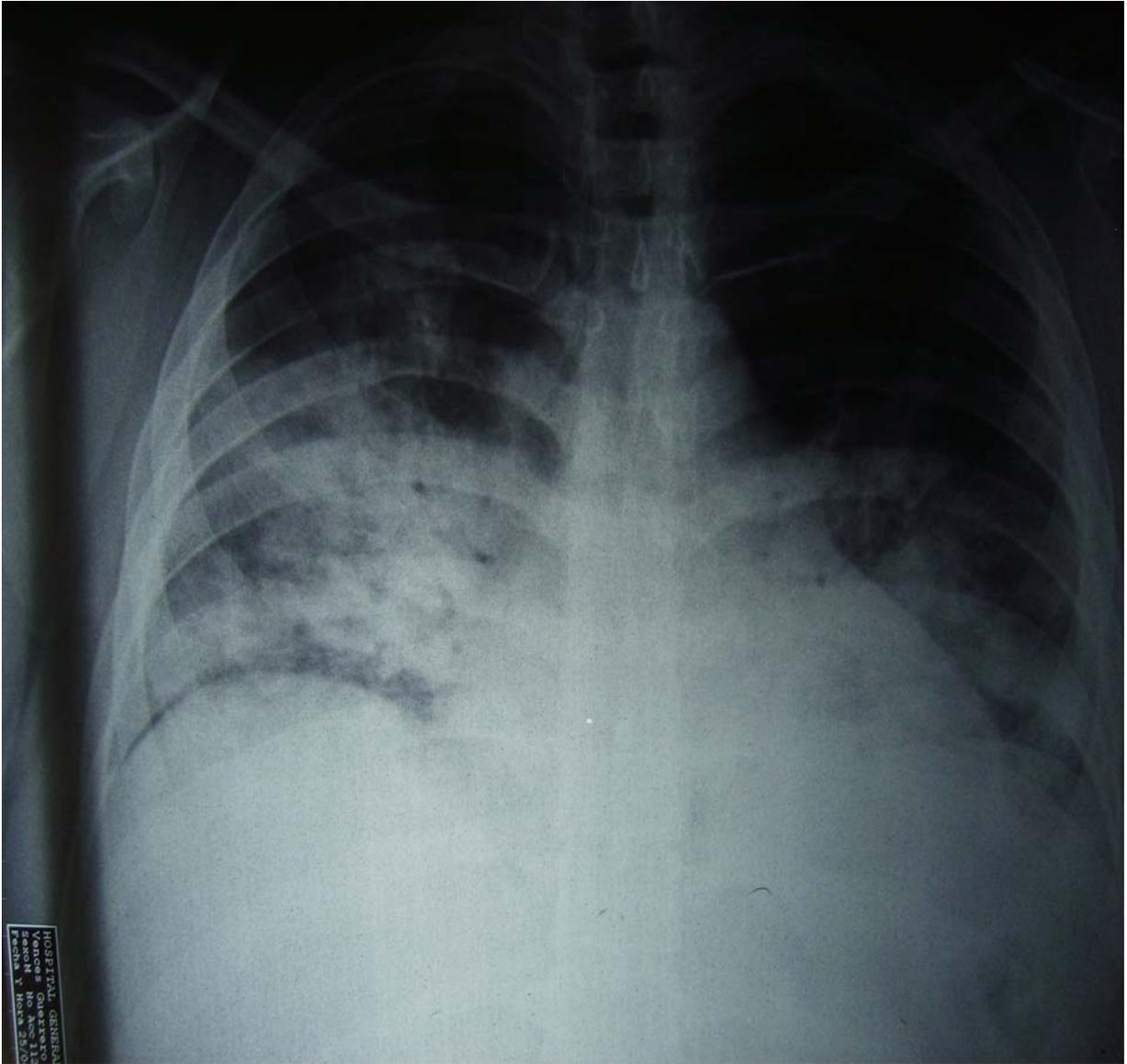
Radiografía inicial de tórax de la paciente No 8 , originaria del Estado de Oaxaca, el cual muestra la opacidad lobar derecha, caso confirmado, la cual recibió doble ciclo de antibiótico a base de Ceftriaxona y Claritromicina y el segundo con Moxifloxacino. La paciente acudió con 7 días de iniciada la sintomatología. Cabe destacar que durante su estancia no presento respuesta leucocitaria mayor a 10mil.



Radiografía de control al egreso de la Paciente No 8, paciente originaria del estado de Oaxaca, se demuestra infiltrado intersticial, el cual condiciona clínicamente una neumopatía crónica intersticial con patrón restrictivo y manejado con dosis de esteroide, el uso de este medicamento desarrollo exacerbación de una enterocolitis amebiana documentada por visión directa y sintomatología.



Radiografía inicial caso Paciente No 9, el cual demuestra infiltrado intersticial, la paciente fue egresada alas 24 hrs, con mejoría total, el control radiográfico a los 7 días posteriores al egreso persistía con infiltrado intersticial pero clínicamente la paciente asintomática.



Radiografía inicial Paciente No 7, el cual falleció a las 24 hrs de ingreso, la placa muestra infiltrados múltiples, de predominio basal derecho, aunque es observable infiltrados basales izquierdos y parahiliares derechos.

Bibliografía

- 1.- Garcia-Garcia J, Ramos J. La Influenza un problema vigente de salud publica. Salud publica de Mexico. 2008, Vol 48, No 3, 244-263.
- 2.- Osores-Pienge F, Cabezas-Sanchez C, Gomez-Benavidez J, y cols. Influenzas humanas y aviar: amenaza de una pandemia humana. Acta Med Per, 2006, Vol 23, No1, 35-46.
- 3.- Perret C, Dabanch J. Influenza aviar y riesgo de pandemia. Rev Chil Pediatr. 2009, Vol 79, No 4, 358-363.
- 4.- Herrero-uribe L. El virus de influenza y la gripe aviar. Revision. AMC, 2008, Vol 50, No 1, 13-19.
- 5.- Organización Mundial de la Salud. Gripe aviar – nota descriptiva. 15 Marzo 2004.
- 6.- Mandell, Bennet & Dollin. Enfermedades infecciosas, principios y práctica. 3ª edición. Elsevier 2006.
- 7.- Gonzalez-Saldaña N, Rincon-Zuno J. Influenza aviar, la epidemia que viene. Revista enfermedades infecciosas en pediatría. 2008, Vol 20, No 77. Editorial.
- 8.- CDC síntomas de la gripe. www.cdc.gov/flu/espanol
- 9.- GlezenP. Prevention and Treatment of Seasonal Influenza. N Engl J Med. 2008, Vol 359, 2579-2585.
- 10.- Trifonov V, Khiabanian H, Rabadan R. Geographic dependence, surveillance and origins of the 2009 Influenza A H1N1 virus. N Engl J Med, 2009, Vol 361, No 2; 115-119.
- 11.- Shinde V, Bridges C, Uyeki T y cols. Triple-reassortant swine influenza A (H1) in humans in the United States, 2005-2009. N Engl J Med, 2009; Vol 360, 2616-2625.
- 12.- Writing committee of the second World Health Organization Consultation on clinical aspects of human infection with avian influenza A (H5N1) virus. Update on avian Influenza A (H5N1) virus infection in humans. N Engl J Med, 2008, Vol 358, 261-273.
- 13.- INER working group on Influenza. Pneumonia and respiratory failure from swine-orifin Influenza A (H1N1) in Mexico. N Engl J Med, 2009, Vol 361, 01-15
- 14.- Secretaria de salud. Boletin 30 de abril 2009. Acciones para contener la transmisión de influenza A (H1N1) en el país.

- 15.- Novel swine-origin influenza A (H1N1) virus investigation team. *Emergence of a novel swine-origin Influenza A (H1N1) virus in humans.* N Engl J Med, 2009, 360, 2605-2615.
- 16.- Chowell G, Bertozzi S, Arantxa C y cols. *Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 Influenza.* N Engl J Med, 2009, 361, 01-15.
- 17.- Belshe R. *The origins of Pandemic influenza – Lesson from the 1918 virus. Perspective.* N Engl J Med, 2005, Vol 351, No 21, 2209-2211.
- 18.- Zimmer S, Donalds B. Historical *perspective – Emergence of influenza A (H1N1) viruses.* N Engl J Med, 2009, Vol 361, 279-285.
- 19.- *Spread of a Novel Influenza A (H1N1) Virus via Global Airline Transportation.* N Engl J Med, 2009, 361; Vol 2; 212-214