



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN
HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

TÉSIS

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES DE MAL PRONÓSTICO
IDENTIFICADOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON NEUMONIA
POR INFLUENZA EN EL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”
DE MORELIA.**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

DR. JOSE LUIS ZAVALA JUAREZ

ASESORES

DR. JOSE LUIS ZAVALA MEJIA

DR. ALFREDO SOSA ROJAS

DR. MARIO HUMBERTO CARDIEL RIOS

Morelia, Michoacán. Agosto del 2010.



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. JULIO FERNANDO NOCETTI TIZNADO
DIRECTOR DEL HOSPITAL

DR. CARLOS ARTURO AREAN MARTÍNEZ
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. RAÚL LEAL CANTU
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

DR. JOSÉ LUIS ZAVALA MEJÍA
DR. ALFREDO SOSA ROJAS
PROFESOR DEL CURSO Y ASESORES DE TESIS

DR. MARIO HUMBERTO CARDIEL RIOS
CO-ASESOR DE TESIS

Dr. JOSE LUIS ZAVALA JUAREZ
TESISTA

DEDICATORIA

A Dios:

Por haber puesto a mis padres en el mismo camino y ser yo fruto de ese gran amor. Por darme salud y fortaleza.

A mis padres:

Por darme la vida, educación e inculcarme valores que han sido indispensables a lo largo de la vida para alcanzar mis metas forjadas. Por su interminable apoyo siempre y en cada momento de mi vida.

A mis hermanas:

Por apoyarme en cada momento en las buenas y las malas.

A mi Esposa:

Por su apoyo incondicional y comprensión por no estar la mayoría del tiempo a su lado y por el amor tan inmenso que siempre me ha demostrado y por estar a mi lado en los momentos que me sentía derrotado, dándome ánimo para salir adelante.

A mis sobrinos Josué y Dulce María:

Por que fueron mi inspiración para seguir adelante en esta carrera tan demandante.

A mis Maestros, amigos, compañeros:

Les agradezco su confianza, amistad, apoyo, comprensión y siempre estar disponibles en los momentos más difíciles, con esa seguridad que te da el sentirte arropado y nunca solo. Todos los consejos y enseñanzas. Gracias.

CONTENIDO

- PROBLEMAS Y ANTECEDENTES..... Página 5.
- JUSTIFICACION E HIPOTESIS..... Página 32.
- OBJETIVOS..... Página 33.
- METODOLOGIA..... Página 34.
- RESULTADOS..... Página 41.
- DISCUSION..... Página 61.
- CONCLUSIONES..... Página 63.
- BIBLIOGRAFIA..... Página 64.
- ANEXOS..... Página 69.

CARACTERISTICAS CLINICAS Y FACTORES DE MAL PRONOSTICO IDENTIFICADOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON NEUMONIA POR INFLUENZA EN EL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA” DE MORELIA.

PROBLEMA Y ANTECEDENTES

La Influenza es una enfermedad respiratoria aguda causada por la infección de un grupo de agentes virales conocidos como virus de la Influenza A, B, y C, los cuales pueden afectar tanto al hombre como a diversas especies animales, entre ellas aves, cerdos, caballos y otros mamíferos. En los seres humanos, la influenza humana suele presentarse periódicamente a intervalos aproximados de entre 6 y 12 meses, generando brotes o epidemias estacionarias. Sin embargo, la influenza Humana también puede presentarse bajo la forma de pandemia, en la que las tasas de morbimortalidad suelen ser extremadamente elevadas.

La Influenza puede afectar la mucosa nasal, la faringe, bronquios y en ocasiones hasta los alveolos pulmonares. Esta infección puede tener un comportamiento endémico, epidémico o de una pandemia. Los síntomas son parecidos a los del catarro común o resfriado; sin embargo, son mas graves y su inicio es generalmente abrupto. En ocasiones se utiliza en forma equivocada el término de Gripe como sinónimo, cuando en realidad se trata de casos de catarro común o rinofaringitis. La gripe es causada por el virus de la Influenza (virus de influenza A, B y C), el catarro común es causado por múltiples virus respiratorios (rinovirus, coronavirus, adenovirus, virus parainfluenza, entre otros). El cuadro clínico de la influenza puede variar, observándose desde un cuadro febril agudo leve hasta infección pulmonar y en ocasiones, asociarse a complicaciones graves.

Desde principios del siglo XX se tiene registro de tres grandes pandemias de Influenza humana por virus de Influenza A. La primera ha sido considerada como una de las tres epidemias mas destructivas de la humanidad, junto a la plaga de Justiniano y la de la Muerte Negra; fue denominada “Influenza Española” se inicio en 1918 y fue producida por el subtipo viral de Influenza humana H1N1. La segunda y tercera pandemias ocurrieron en 1957 y en 1968, se denominaron “Influenza Asiática e Influenza de Hong Kong” y los subtipos virales de Influenza humana involucrados fueron el H2N2 y el H3N2, respectivamente. En el mes de abril del 2009 se produjo una epidemia por una nueva variante del virus de influenza A humana H1N1, inicialmente en la ciudad de México y posteriormente en todos los estados de país.

Los humanos poseen sus propios subtipos de virus de influenza tipo A causante de influenza humana, los principales son el H1N1, H1N2, H2N2, H3N2. Lo mismo ocurre con las aves, cerdos y caballos, mientras que algunos mamíferos como ballenas, focas, nutrias, leones marinos, entre otros, se infectan si formar reservorios estables. Actualmente es aceptado que la aparición de nuevos subtipos de influenza con la capacidad de originar pandemias de influenza humana, se asocian a brotes epidémicos de influenza en reservorios animales domésticos y silvestres y que la trasmisión de subtipos virales de influenza aviar entre especies animales ha tenido un rol crucial. Por ello, en la actualidad ciertos subtipos del virus de influenza tipo A responsables de causar únicamente influenza aviar han comenzado a representar un grave problema en la salud publica mundial, debido a que han demostrado su capacidad para saltar la barrera de las especies infectando a mamíferos.

HISTORIA

El término Influenza fue introducido en el siglo XV para describir epidemias que eran atribuidas a las influencias astrales y deriva de la palabra latina *influentia*”, aunque también se sostiene que otro posible origen es la expresión *influenza vi freddo*”, ósea, por la influencia del frío. Este término fue adoptado por los ingleses del siglo XVIII y durante el mismo periodo los franceses denominaron la enfermedad, *La Grippe*”.

El origen de la influenza permaneció desconocido hasta 1930-1933, en que se logró aislar por primera vez a nivel de laboratorio el agente etiológico de esta enfermedad, primero en cerdos y luego en humanos. Luego, se estudió su estructura por medio de la microscopía electrónica en 1943.

En el siglo 410 a.C., en los escritos médicos griegos, ya es posible encontrar referencias de lo que podría ser una enfermedad similar a la influenza humana. También existen registros que datan de 1173 d.C., que han sido tomados como las primeras descripciones probables de influenza epidémica. Sin embargo, la primera pandemia claramente registrada se originó en Asia en el año 1580. En los siguientes siglos, se describió importantes pandemias de influenza en los años 1729, 1781, 1830 y 1898.

La primera gran pandemia de influenza humana del siglo XX ocurrió entre 1918 y 1919, fue causada por el subtipo H1N1 y fue denominada, durante la primera guerra mundial, como *Gripe o Influenza Española*”. Aunque el virus no se originó en España, este fue el primer país afectado del continente europeo, donde se le dio una gran cobertura de prensa a los primeros estallidos tempranos de la enfermedad, motivo por el cual se le otorgó equivocadamente esta denominación de origen.

A pesar de que el punto de origen de la pandemia de 1918 es en la actualidad controversial, es aceptado que la primera evidencia fehacientemente registrada ocurrió el 11 de marzo de 1918 en el Fuerte de Riley, estado de Kansas, en Estados Unidos, donde un cocinero de tropa reportó esa mañana escalofríos, fiebre y dolor de cabeza, garganta y músculos. A la mitad de ese mismo día, 1127 soldados estaban aquejados por la misma enfermedad, casi en el mismo tiempo, ocurrieron eventos similares en Detroit, Carolina del Sur y la Prisión de San Quintín. A solo un mes de suceso, Estados Unidos había reportado miles de casos. Esta sucesión cronológica de eventos refuerza la teoría de que la pandemia se originó en Estados Unidos.

Para finales de 1919, la Influenza Española había producido la muerte de millones de personas y había afectado a todos los rincones del planeta. La pandemia fue tan grave que causó en un año varias veces más muertes que todas las ocurridas durante la primera guerra mundial.

La segunda y tercera pandemias, con un estimado de 4 millones y 1.5 millones de muertes respectivamente, ocurrieron en 1957 y 1968 y se denominaron “Influenza Asiática e Influenza de Hong Kong”, fueron producidas por dos subtipos virales emergentes denominados H2N2 y H3N2. Después de estos eventos pandémicos se han producido alertas por brotes como el de influenza porcina en 1976, identificado por primera vez en el Fuerte Dix, en Estados Unidos y que se creyó relacionado con el mortal subtipo viral de 1918, lo que ocasionó una campaña masiva de vacunación en Estados Unidos para evitar su diseminación.

En 1977, surgió el brote de “Influenza Rusa” el subtipo viral era similar a los virus aviares H1N1 que habían circulado antes de 1957.

Una última alerta de trascendencia ha sido la aparición de “Influenza Aviar”. El primer reporte de Influenza Aviar altamente patógena H5N1 en humanos data de 1997, ocurrió en Hong Kong. En la actualidad, este subtipo viral continúa generando brotes en humanos y se han registrado casos en aves, en diversos países de tres continentes: Asia, Europa y África.

En el mes de abril del 2009 se produjo una epidemia por una nueva variante del virus de influenza A humana H1N1, inicialmente en la ciudad de México y posteriormente en todos los estados de país.

ETIOLOGIA

El agente causal fue aislado por primera vez en 1933, a partir de secreciones respiratorias de casos humanos y fue denominado virus influenza tipo A. Desde entonces es quizás el virus humano mejor estudiado, su estructura bien caracterizada y su genoma secuenciado. Los virus de influenza, pertenecen a la familia de los ortomixovirus, de acuerdo con su estructura genómica, se clasifican en tres tipos A, B y C; los tres son patógenos para el hombre. Los virus de influenza tipo A son antigénicamente muy variables, con lo que consiguen eludir al sistema inmunológico de sus huéspedes, son además responsables de brotes epidémicos y pandemias, tiene la capacidad de infectar además del hombre, a cerdos, caballos, mamíferos marinos, aves de corral, y muchas especies de aves silvestres. El tipo B posee una variabilidad antigénica menor y solo afecta al hombre. El tipo C es más estable, sólo causa enfermedad respiratoria leve, afecta a humanos principalmente, pero se ha aislado también en cerdos.

Estructura taxonómica de la familia Orthomyxoviridae

Influenzavirus A

Influenzavirus B

Influenzavirus B

Thogotovirus

Isavirus

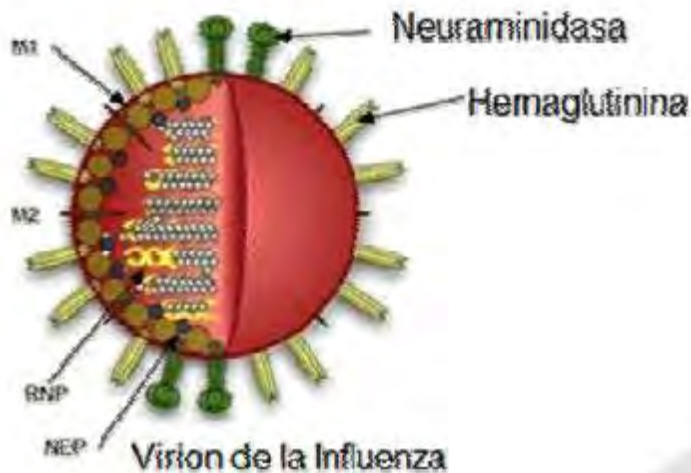
Fuente: ICTVdB Management (2006). 00.046.0.01.001. Influenza A virus. In: ICTVdB - The Universal Virus Database, version 4. Büchen-Osmond, C. (Ed), Columbia University, New York, USA

Morfología del Influenzavirus A

Morfológicamente los ortomixovirus son esféricos pleomórficos (gran variabilidad en su forma), aunque, generalmente, son esféricos, vistos al microscopio electrónico (ME), con preparaciones teñidas negativamente, tienen un tamaño de 80 a 120 nanómetros (nm) de diámetro (un nanómetro equivale a la mil millonésima parte de un metro). Algunas veces adopta una forma alargada de hasta 400nm.

Estructura y composición

El virus está compuesto por una envoltura cubierta de proyecciones, que recubre una estructura proteica (nucleocápside) de simetría helicoidal. La envoltura presenta dos capas, una externa de naturaleza lipídica, derivada de la membrana citoplásmica de la célula huésped, y una capa interna, constituida por una proteína de información viral, de bajo peso molecular, que representa el 33% de todas las proteínas y comunica estabilidad al virión, se le conoce como proteína matriz o M.



Fuente: Pedro Astudillo O., *Rev Chil Infect* 2006; 23 (1): 43-4413.

En la envoltura lipídica se insertan radialmente a modo de proyecciones o espículas, las dos glicoproteínas del virus, la Hemaglutinina (HA) en forma alargada de sección triangular, con la extremidad libre en forma globular, están constituidas por 3 polipéptidos (trímero) y cada polipéptido se descompone a su vez en dos subunidades HA1 y HA2. Por la extremidad hidrófoba (HA2) se une a la capa lipídica de la envoltura y por su extremidad hidrófila (HA1) se fija a los receptores mucoproteicos de los glóbulos rojos y de las células del epitelio respiratorio, son responsables del fenómeno de hemaglutinación y de la fijación del virus a las células, primer paso para su penetración y replicación. Las espículas de neuraminidasa (NA) están compuestas por una cabeza y un filamento, la cabeza está constituida por la asociación de cuatro glicopéptidos (tetramero), que presentan actividad fermentativa, pues al actuar sobre el ácido siálico (N-acetilneuramínico), principal componente de los receptores celulares, los destruye, produciendo el fenómeno de elución o separación del virus de los glóbulos rojos y células infectadas.

El virus de influenza, está constituido por nueve proteínas estructurales diferentes:

- Hemaglutinina (HA) Fijación al receptor celular
- Neuraminidasa (NA) Enzima que descompone el ácido siálico y libera el virus
Del receptor.
- Nucleoproteína (NP) Ordenación helicoidal. Síntesis de ARN-
- Ribonucleoproteína nucleocápsida o RNP (reunión de la NP con el RNA viral)
- Transcriptasa. Síntesis de ARN+ (PB2)
- Transcriptasa. Síntesis de ARN+ (PB1)
- Transcriptasa. Síntesis de ARN- (PA)
- Proteína matriz (M1) Maduración y liberación del virus
- Proteína no estructural (M2)
- Existen además dos proteínas virales no estructurales que se detectan en las células infectadas (NS1 y NS2) cuya función se desconoce.

El genoma de estos virus está compuesto por ARN lineal, es una molécula única, de cadena simple, de polaridad negativa, segmentado. Para los tipos A y B, el genoma está constituido por 8 segmentos de ARN y 7 segmentos para el tipo C. Cada segmento codifica una proteína viral, excepto el 7 y el 8 que contienen dos genes (M y NS).

Potencial pandémico

Una pandemia de influenza inicia con un cambio abrupto y significativo del virus, la gran variabilidad antigénica del virus de la influenza hace que la infección por este, se desarrolle generalmente en forma de brotes epidémicos y pandemias, con una gran morbilidad. La clave del potencial epidémico de este virus reside en la gran variabilidad de las dos glicoproteínas de superficie, la Hemaglutinina (HA) y la Neuraminidasa (NA).

Por eso, tan pronto como se genera una respuesta inmune en la población aparece un "nuevo virus" que la elude, no siendo posible hasta el momento controlarla por medio de la vacunación.

Se han descrito dos mecanismos que contribuyen al cambio en el virus: salto antigénico (shifty) y la desviación antigénica (drift). El salto antigénico, es un cambio grande, en uno o ambos antígenos superficiales del virus. Este implica la aparición de una HA nueva, que puede ir acompañada o no por la aparición de una también nueva NA. Se han identificado 16 subtipos antigénicos de HA y 9 de NA. La causa más probable de estos cambios es la redistribución o reordenamiento de segmentos de ARNv (ARN viral) en células infectadas simultáneamente con cepas de virus de influenza A humano y de animales, estas recombinaciones son las responsables del surgimiento de las cepas pandémicas. La desviación antigénica (drift), se da dentro de un mismo subtipo. Implica una serie de mutaciones puntuales o cambios genéticos menores que se acumulan en los determinantes antigénicos del virus y que confieren a este una cierta resistencia a la neutralización por los anticuerpos preexistentes en la población.

La alta probabilidad para que ocurra una pandemia se da cuando el nuevo virus es altamente transmisible de persona a persona, y si hay grandes poblaciones humanas susceptibles.

En los últimos 10 años se han producido varias mutaciones amenazantes de pandemia. Son destacables por su número en humanos las cepas de origen aviar: A (H7N7) con 89 casos, que apareció en Holanda en el 2003, con un cuadro clínico caracterizado preferentemente por conjuntivitis, aunque provocó 1 fallecido, y la cepa A (H5N1), con presencia en el sudeste de Asia desde el año 2003, de la que se ha reportado una alta letalidad (51,4%).

Clasificación y nomenclatura

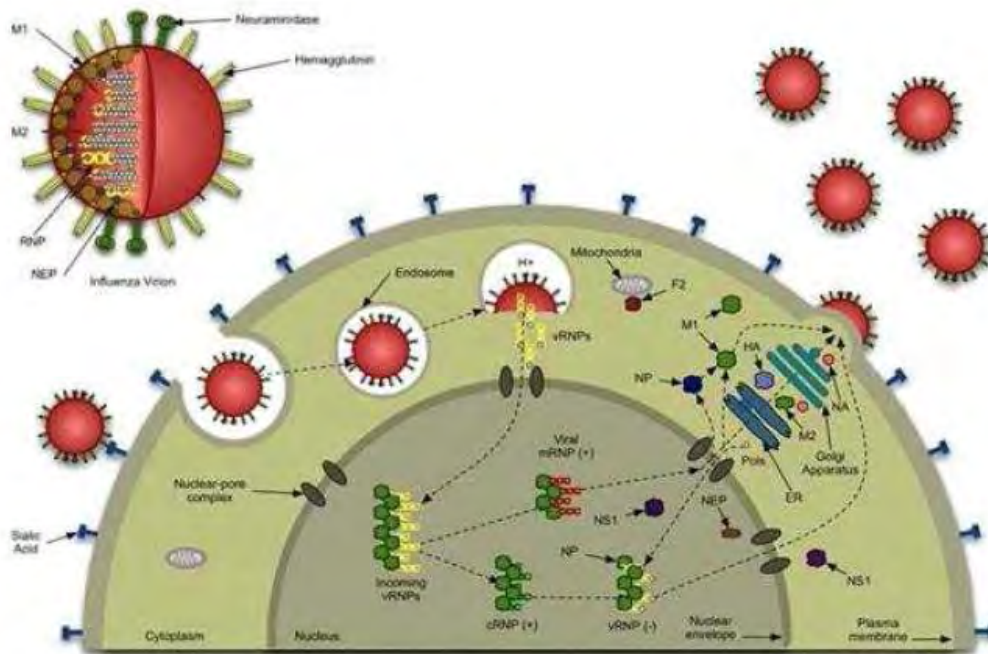
Los antígenos NC y M son específicos de tipo y en base a ellos se caracteriza al virión como perteneciente al tipo A, B o C. Las variaciones antigénicas se producen en los antígenos de superficie NA y HA. Considerando el papel fundamental de estas glicoproteínas en la determinación del carácter antigénico la OMS ha propuesto un sistema de nomenclatura en el cual los antígenos de superficie se designan numéricamente.

En la designación actual se consideran las variedades del virus de la influenza de acuerdo con su tipo (A, B, o C), de acuerdo a las especies donde fue detectado (se omite si es humano), el lugar donde fue detectado, el número de la detección, el año en que se detectó, y en el caso de la influenza de virus A, la Hemaglutinina (HA) y el subtipo de Neuraminidasa (NA). Por ejemplo, el virus de subtipo H5N1 detectado en pollos en Hong Kong en 1997 es: influenza A/pollo/Hong Kong/220/97 (H5N1) virus. Como ya se mencionó actualmente son conocidos 16 distintos subtipos de hemaglutininas (H1 hasta H16) y 9 diferentes subtipos de neuraminidasa (N1 Hasta N9).

Tipo	Subtipo	Cepa	Periodo de prevalencia	Variaciones antigénicas
A	H1N1	A/PR8/8/34	1933-1945	
A	H1N1	A/FM1/1/47	1946-1956	
A	H2N2	A/Singapore/1/57	1957-1967	
A	H3N2	A/Hong Kong/1/68	1968->	
A	H3N2			A/Hong Kong/107/71
A	H3N2			A/England/4/72
A	H3N2			A/Port Chalmers/73
A	H3N2			A/Scotland/840/74
A	H3N2			A/Victoria/3/75
A	H3N2			A/Texas/1/77
A	H3N2			A/Bangkok/2/79
A	H3N2			A/Phillippines/2/82
A	H1N1	A/URSS/90/77	1977->	
A	H1N1			A/Brazil/11/78
A	H1N1			A/Hong Kong/2/82
A	H1N1			A/chile/1/83
B		B/Massachusetts/3/66		
B		B/Hong Kong/5/72		
B		B/Singapore/222/79		
B		B/URSS/100/83		
C		C/Taylor/2233/47		

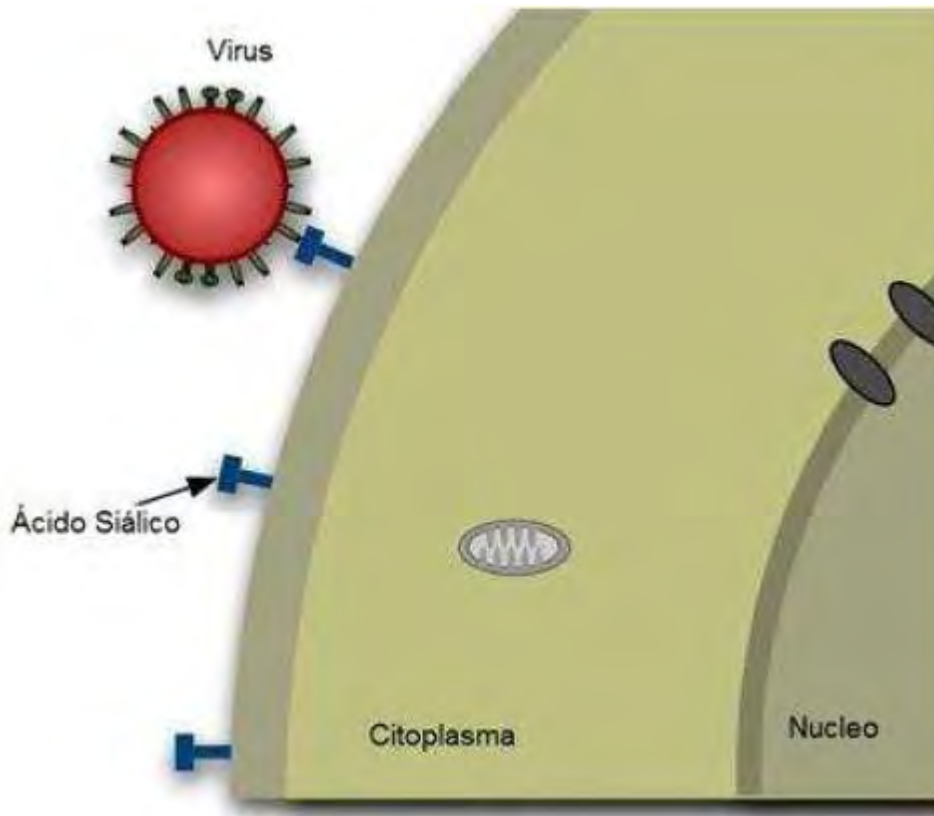
Agustin Pumarola, A. Rodríguez-Torres, J. A. García Rodríguez, G. Piédrola-Angulo Microbiología y Parasitología Médica - 2da Edición

Ciclo infectivo del virus de la influenza



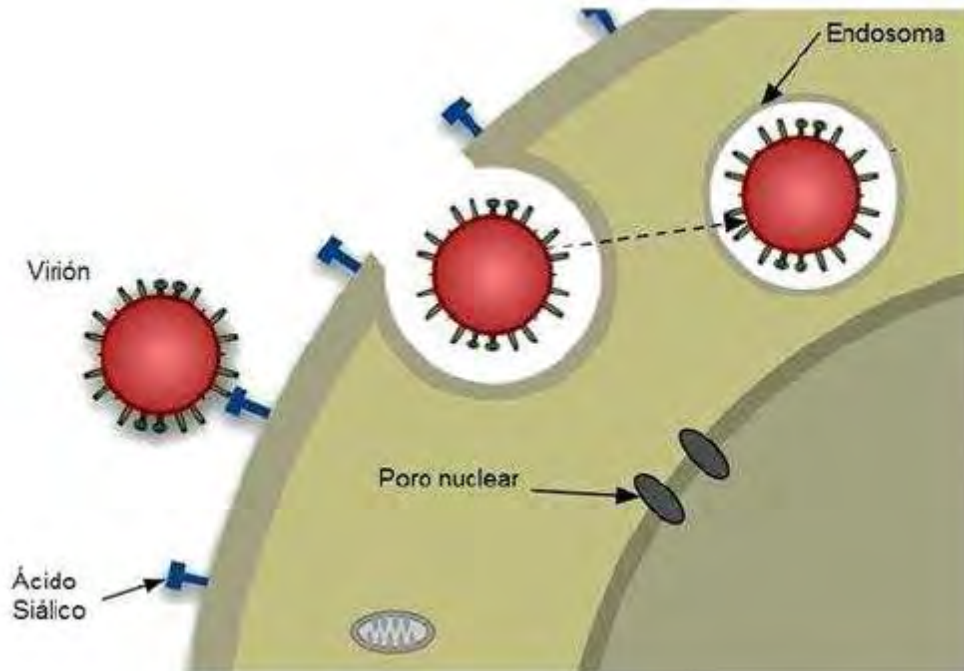
Fuente: Pedro Astudillo O., *Rev Chil Infect* 2006; 23 (1): 43-4413.

El proceso de infección de células susceptibles al virus de la influenza, se inicia cuando la espícula de Hemaglutinina (HA) del virus se une al receptor que contiene ácido siálico (N-acetilneuramínico) en la superficie de la célula huésped.



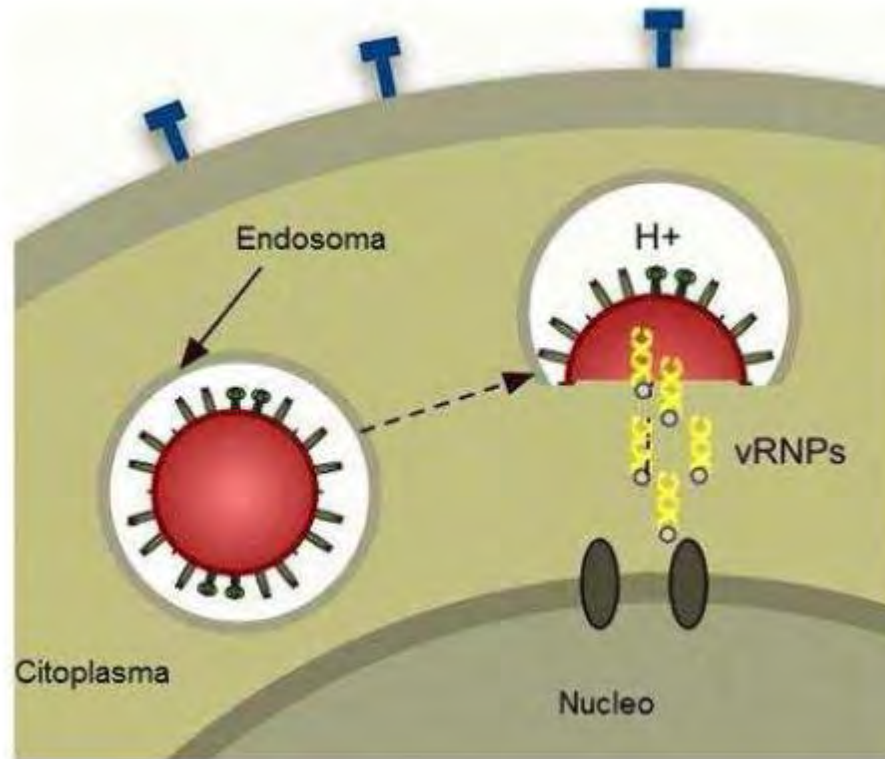
Fuente: Pedro Astudillo O., *Rev Chil Infect* 2006; 23 (1): 43-4413.

Posteriormente el virus es incorporado a la célula mediante un proceso de endocitosis en vesículas, que se unen a los lisosomas para formar endosomas con un pH ácido, mismo que provoca un cambio conformacional en la proteína HA y la fusión (del péptido de fusión HA2).



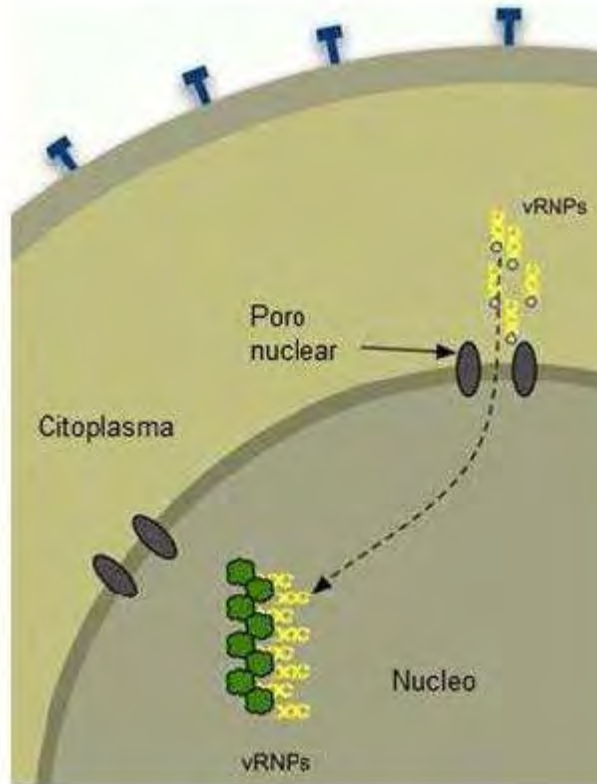
Fuente: Pedro Astudillo O., *Rev Chil Infect* 2006; 23 (1): 43-4413.

Luego, se pierde la cubierta, liberándose el complejo de ribonucleoproteína nucleocápsida (RNP) en el citoplasma celular. Los RNPs, se disocian de la cubierta de M1, en un proceso en el que puede estar implicada la actividad translocadora de protones de M2.



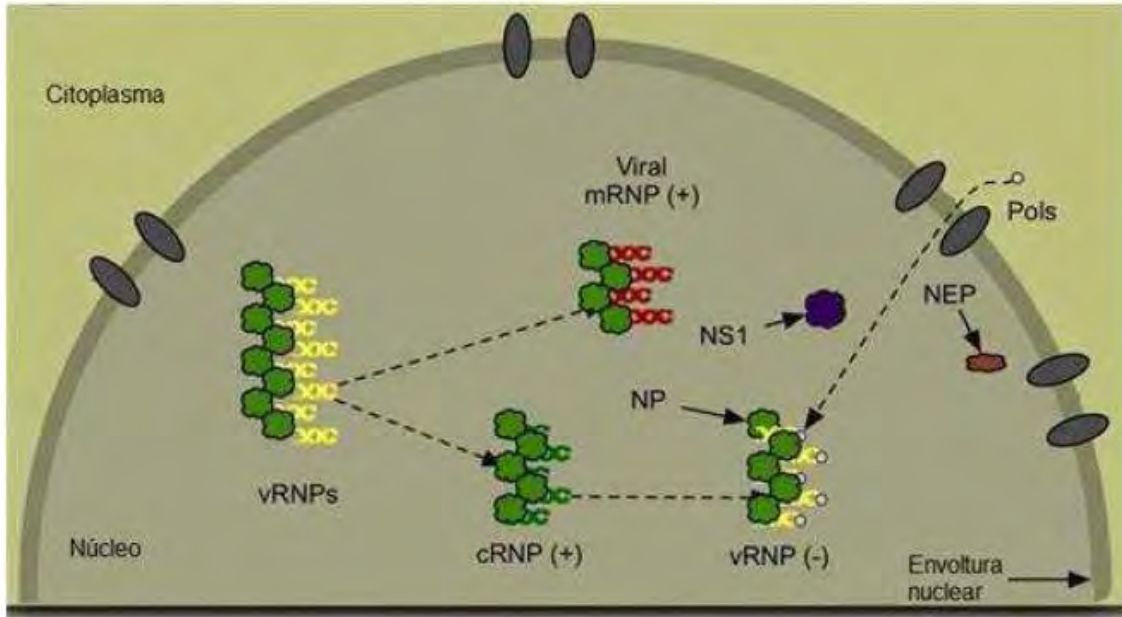
Fuente: Pedro Astudillo O., *Rev Chil Infect* 2006; 23 (1): 43-4413.

La ribonucleoproteína es transportada a través del poro nuclear hacia el núcleo. Una vez en el núcleo, el ARN vírico de polaridad negativa (vARN) es copiado como ARN mensajero (rARN) con un mecanismo dependiente-primario



Fuente: Pedro Astudillo O., *Rev Chil Infect* 2006; 23 (1): 43-4413.

La réplica ocurre a partir de un proceso de dos pasos. Se crea un ARN complementario (cARN), una copia de polaridad positiva del vARN, y este en su momento es utilizado como una plantilla para producir más vARN.

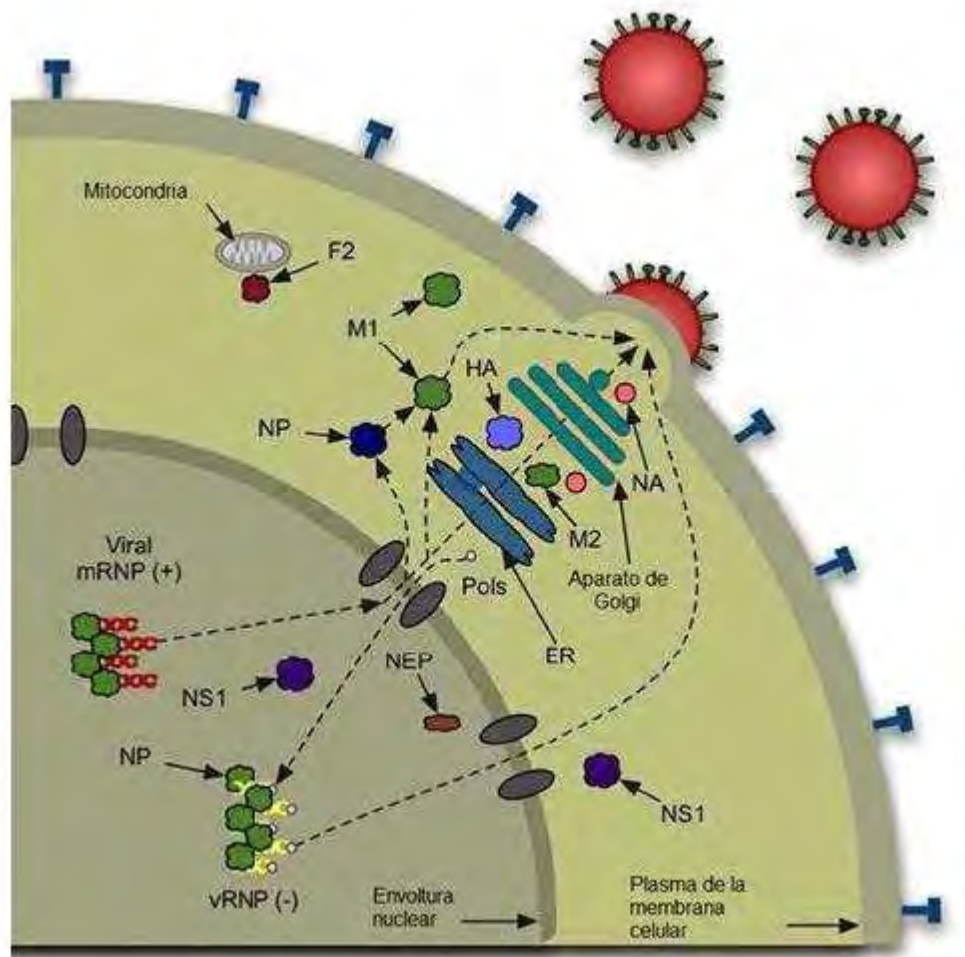


Fuente: Pedro Astudillo O., *Rev Chil Infect* 2006; 23 (1): 43-4413.

Las proteínas del virus son entonces procesadas y expresadas y eventualmente reunidas con vARNs en sitios de reproducción en la membrana de la célula huésped. Los complejos proteínicos del virus y las ribonucleoproteínas son reunidas en las nuevas partículas virales formando capullos o brotes en la célula huésped, envueltas en la membrana de la misma.

Finalmente, las partículas virales constituidas salen de la célula por gemación a partir de la superficie apical de la célula, quedando envueltas por una bicapa lipídica procedente de la célula infectada, conteniendo las glicoproteínas virales de superficie HA, Na y M2. La actividad sialidasa de la proteína NA, contribuye a la salida de los viriones de la célula infectada al evitar su agregación y la formación de grandes grumos de partículas debido a la afinidad del sitio de enlace de la HA por el ácido siálico.

Todo este proceso va precedido o acompañado de una parada en la síntesis de proteínas celulares. De esta manera, la célula huésped infectada sintetiza grandes cantidades de proteínas virales que se dirigen a la parte apical de la membrana. Esto se debe probablemente a un mecanismo de transporte vectorial del virus, hacia la membrana plasmática donde ocurre la gemación.



Fuente: Pedro Astudillo O., *Rev Chil Infect* 2006; 23 (1): 43-4413.

Trasmisión

Vehículo

La transmisión del virus de la influenza es de humano a humano a través de las secreciones diseminadas por toser o estornudar, contacto directo con personas infectadas (saludar de mano o besar) o por tocar superficies contaminadas.

El virus puede vivir durante cierto tiempo sobre objetos como las manijas de las puertas, lápices o plumas, teclados, receptores del teléfono y utensilios para comer o beber. Por lo tanto, también se puede adquirir al tocar algo que ha sido tocado por una persona infectada con el virus y después tocarse la boca, la nariz o los ojos sin antes haberse lavado las manos con jabón.

Puerta de entrada

El virus entra al organismo a través de los ojos, nariz o garganta.

Periodo de incubación

Usualmente es de dos días, pero puede variar de 1 a 5 días.

Periodo Infeccioso

El periodo de transmisión puede ir desde un día antes de la aparición de síntomas hasta siete días después.

Los niños pueden transmitir el virus incluso durante más días.

Signos y síntomas

El virus de la influenza, primariamente invade la mucosa respiratoria, provocando marcados síntomas sistémicos. En la mayoría de los casos, se transmite de persona a persona por vía aerógena (gotitas de saliva), en un corto periodo, o por contacto con manos o superficies contaminadas.

En dependencia del grado de inmunidad a la cepa circulante, el cuadro puede ser asintomático, presentándose en la mayoría de los casos infecciones leves o inaparentes; o sintomáticos e incluso grave en pacientes predispuestos por alguna patología crónica.

La influenza se presenta abrupta o súbitamente con síntomas sistémicos y comunes que incluyen fiebre alta, malestar general, escalofríos, cefalea, mialgias, postración y síntomas respiratorios como: tos seca, estornudos, secreción nasal abundante, enrojecimiento de la conjuntiva, dolor de garganta, anorexia y adenopatías cervicales.

La fiebre es el signo más prominente y los signos sistémicos desaparecen usualmente después de 3 a 5 días, pero los signos respiratorios se incrementan con el aumento de la tos seca que cambia frecuentemente a productiva, con inflamación subesternal. La recuperación es total, en un periodo de 2 a 4 semanas.

Estos síntomas corresponden a cualquier cepa del tipo A ó B. En la infección por el tipo B, predominan la miositis y la miocarditis, pudiendo desarrollarse también complicaciones neurológicas como encefalitis, meningitis, polineuritis, Síndrome de Reye (encefalopatía aguda de niños y adolescentes) y Guillan Barré (especialmente después de campañas de vacunación con el tipo B).

En los niños la sintomatología es similar a la observada en los adultos, pero la fiebre es más alta, y pueden ocurrir las convulsiones febriles. También hay mayor incidencia de manifestaciones gastrointestinales como náusea, vómito, dolor gastrointestinal y diarreas.

En menores de un año, la enfermedad es más severa debido a la poca inmunidad y el pequeño calibre de las vías aerógenas; en estos casos pueden observarse manifestaciones clínicas de crup, bronquitis, laringotraqueítis, vómitos, diarrea y manifestaciones neurológicas como apnea, convulsiones febriles frecuentes y meningitis (más frecuente por el tipo B).

En los adolescentes, la otitis, sinusitis y la neumonía complicada se manifiesta en el 5% de los casos.

La influenza C origina el resfriado común y no se encuentra implicado en la producción de epidemias.

Las definiciones clínicas para diagnosticar influenza varían de entre 63 a 78% de sensibilidad y de 55 a 71% de especificidad, tomando como estándar de oro el cultivo viral. Estos criterios clínicos generalmente incluyen la presencia de fiebre elevada de inicio abrupto, gran ataque al estado general, hasta llegar a la postración, cefalea, mialgias y calosfríos. No obstante, la sensibilidad y el valor predictivo de estos criterios diagnósticos pueden variar dependiendo del grado de circulación de otros patógenos respiratorios y del grado de actividad de la influenza.

Es frecuente que se confunda al Catarro Común con la Influenza. La siguiente tabla muestra las diferencias, en cuanto a síntomas y signos, que existen entre ambas enfermedades.

Síntomas	Catarro común	Influenza
Fiebre	Es poco frecuente en adolescentes y adultos; en los niños puede llegar hasta 38-39 C°	Generalmente llega a 39 C°, pero puede elevarse hasta los 40 C°, dura de tres a cuatro días
Dolor de cabeza	Es raro que se presente	Se presenta en forma brusca y es muy intenso
Dolores musculares	Leves a moderados	Generalmente son muy intensos
Cansancio y debilidad	Leves a moderados	A menudo son intensos y pueden durar dos o tres semanas
Postración	Nunca	Es de inicio brusco y muy intensa
Congestión nasal	Es frecuente	Algunas veces aparece
Estornudos	Frecuentes	Algunas veces aparece
Ardor y/o dolor de garganta	A menudo	Algunas veces
Tos	Tos leve a moderada	Se presenta casi siempre y puede ser muy intensa

Fuente: Pedro Astudillo O., *Rev Chil Infect* 2006; 23 (1): 43-4413.

Características de los grupos de más alto riesgo

Factor	Grupo
Edad	Mayores de 60 y menores de 5 años
Enfermedad crónica o debilitante	Cardiopatías Enfermedad respiratoria crónica Diabetes mellitus Cáncer Condiciones con depresión inmunológica
Otras condiciones	Gestación
Exposición laboral	Personal de salud
Otras exposiciones	Personas que viajan a las áreas afectadas



Fuente: Pedro Astudillo O., Rev Chil Infect 2006; 23 (1): 43-4413.

Definición de caso

Según el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC)

Un **presunto caso** de infección por el virus de la influenza tipo A (H1N1) se define como:

- Una persona con una enfermedad respiratoria aguda que fue un contacto cercano de un caso confirmado de infección por el virus de la influenza porcina tipo A (H1N1) durante el periodo infeccioso del caso o
- Una persona con una enfermedad respiratoria aguda que viajó o reside en un área en donde se han presentado casos confirmados de infecciones por el virus de la influenza porcina A
- (H1N1).

Según la secretaría de Salud

Caso sospechoso de influenza A H1N1

Persona de cualquier edad que presente fiebre y tos acompañada de dificultad respiratoria.

Caso probable de influenza A H1N1

*Caso sospechoso con prueba de laboratorio positiva para influenza A sin
Tipificación.*

Caso confirmado de influenza A H1N1

Caso probable con confirmación por laboratorio de influenza A H1N1.

Caso probable de influenza estacional

Persona de cualquier edad que presente **fiebre, tos seca, rinorrea hialina y cefalea** acompañada de uno o más de los siguientes signos o síntomas: coriza, artralgias, mialgias, postración, odinofagia, dolor torácico, dolor abdominal, y/o congestión nasal.

Caso fallecido de influenza porcina por nexa epidemiológico

Defunción en un caso sospechoso o probable, con contacto establecido con un caso confirmado o con exposición comprobada a porcinos.

Tratamiento

Los medicamentos son de uso delicado, sólo el médico está capacitado para determinar si deben administrarse a un paciente, ya que no están exentos de efectos secundarios.

El objetivo del tratamiento es ayudar a prevenir o disminuir la gravedad de los síntomas. Por lo que puede incluir sintomáticos y antivirales, así como medidas generales (reposo, aumento en la ingesta de líquidos y aislamiento).

Vacuna

Los virus de la influenza porcina H1N1 son antigénicamente muy diferentes de los virus H1N1 de los seres humanos, por consiguiente las vacunas de la influenza estacional para las personas no proporcionan protección contra los virus de la influenza porcina H1N1.

Recomendaciones para la población en general

- Mantenerse alejados de las personas que tengan infección respiratoria.
- No saludar de beso ni de mano.
- No compartir alimentos, vasos o cubiertos.
- Ventilar y permitir la entrada de sol en la casa, las oficinas y en todos los lugares cerrados.
- Mantener limpias las cubiertas de cocina y baño, manijas y barandales, así como juguetes, teléfonos u objetos de uso común.
- En caso de presentar un cuadro de fiebre alta de manera repentina, tos, dolor de cabeza, muscular y de articulaciones, se deberá de acudir de inmediato a su médico o a su unidad de salud.
- Abrigarse y evitar cambios bruscos de temperatura.
- Comer frutas y verduras ricas en vitaminas A y C (zanahoria, papaya, guayaba, naranja, mandarina, lima, limón y piña).

- Lavarse las manos frecuentemente con agua y jabón.
- Evitar exposición a contaminantes ambientales.
- No fumar en lugares cerrados ni cerca de niños, ancianos o enfermos.
- Acudir al médico inmediatamente si se presentan los síntomas.

Medidas recomendadas para los enfermos de influenza

- Permanecer en casa, evite acudir a centros de trabajo, escuelas o lugares donde exista concentración de personas (teatros, cines, bares, autobuses, metro, discotecas, fiestas, etc.). Esto evitará que otros se infecten a través de usted.
- Cúbrase boca y nariz con un pañuelo al hablar, toser, estornudar. Esto evitará que las personas a su alrededor se enfermen.
- Evite tocarse ojos, boca y nariz ya que el virus se disemina cuando una persona toca algún objeto contaminado y luego se toca los ojos, boca o nariz.
- La influenza se puede prevenir mediante la aplicación de una vacuna que se prepara según el tipo de virus circulante en el mundo), es necesario vacunarse cada año.
- Evite el polvo, humo del tabaco y otras sustancias que pueden interferir con la respiración y que hace a los niños más propensos a enfermarse.
- Utilizar cubre bocas, tirar el pañuelo desechable en una bolsa de plástico y estornudar sobre el ángulo interno del codo.
- Una vez transcurridas 24 horas sin ningún síntoma, se puede regresar a las labores habituales.

ANTECEDENTES:

No existen antecedentes de estudios similares de Influenza H1N1 en este hospital.

JUSTIFICACIÓN:

Desde Abril del 2009 hasta la fecha ha incrementado el número de casos de Neumonía atípica; lo anterior obliga a conocer de forma más precisa las características de esta enfermedad en nuestra población.

El mejor conocimiento de esta enfermedad, nos permitirá; de igual forma, una mejor toma de decisiones durante la atención de estos enfermos.

HIPÓTESIS:

La presentación clínica, bioquímica y radiológica es más grave en pacientes con Neumonía atípica con Influenza A H1N1 (+) que aquellos con Neumonía atípica y RT - PCR negativo.

OBJETIVOS:

PRINCIPAL

1. Identificar las características clínicas, bioquímicas, radiológicas y mortalidad en enfermos con diagnóstico de neumonía atípica por Influenza A H1N1 de Marzo de 2009 a Enero del 2010 atendidos en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” y compararlas con los pacientes de Neumonía atípica con prueba negativa para Influenza A H1N1.

SECUNDARIOS

1. Evaluar las diferentes formas de tratamiento en enfermos con Neumonía Atípica.
2. Identificar factores de riesgo en los desenlaces graves de las Neumonías Atípicas.

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO

Estudio Prospectivo, longitudinal, comparativo, de Cohortes

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

CRITERIOS DE INCLUSION:

Pacientes con Neumonía atípica adquirida en la comunidad con sospecha de Influenza A H1N1.

Definición de casos

Definiendo neumonía atípica como la presencia de cualquiera de los siguientes síntomas con inicio súbito:

- a) Tos
- b) Disnea
- c) Fiebre mayor de 38 grados
- d) Expectoración con esputo purulento
- e) Dolor torácico

Acompañado de alguno de los siguientes signos clínicos:

- a) Taquicardia
- b) Taquipnea
- c) Polipnea
- d) Diaforesis
- e) Cianosis
- f) Tiro
- g) Disnea

Y radiológicamente debiendo acompañarse de una telerradiografía de tórax con infiltrado intersticial, alveolar o mixto; con patrón micro o macro nodular, con distribución lobar o diseminado, broncograma aéreo o consolidación.

Todo lo anterior precedido de un cuadro gripal denominado "síndrome similar a influenza".

Definiendo Neumonía por Influenza A H1N1 a todo aquel paciente con síntomas y signos anteriormente mencionados mas prueba confirmatoria por RT PCR positiva.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Todo aquél paciente que ingresa a esta Institución con cuadro clínico de Influenza y que fueron egresados o falleció dentro de las primeras 24hrs sin lograr complementar el estudio del caso.

CRITERIOS DE ELIMINACION

Pacientes hospitalizados con neumonía atípica y que no fue realizada la prueba para diagnóstico de Influenza A H1N1.

VARIABLES DE ESTUDIO

Variables del estudio

Variables Demográficas:

- Edad - variable discreta
- Sexo - variable nominal
- Ocupación – variable nominal
- Lugar de residencia – variable nominal

Variables Clínicas:

- Fiebre
- Dificultad respiratoria
- Tos
- Frecuencia cardiaca
- Frecuencia respiratoria
- Cefalea

Variables de Diagnóstico:

- Prueba rápida para Influenza
- PCR – RT
- Radiografía de Tórax

Variables de Tratamiento:

- Tratamientos previos – variable nominal
- Tratamiento actual – variable nominal
- Tratamientos alternativos – variable nominal
- Evaluación de Eventos adversos

DESENLACES

- Tiempo estancia hospitalaria
- Mortalidad
- Uso de ventilador
- Tiempo en UTI

METODOS ESTADISTICOS

LOGISTICA

a) Estrategia General

Se evaluaron diariamente los pacientes y expedientes de enfermos que ingresaron al Servicio de Urgencias, Terapia Intensiva o Medicina Interna con diagnóstico de Neumonía atípica.

Mediante un formato de recolección de datos prediseñado (Se incluye en anexos); se registraron cada una de las variables incluidas:

- a) Características clínicas (Incluyendo Síntomas y Signos con características iniciales, evolución y estado actual)
- b) Características radiológicas (Al ingreso hospitalario)
- c) Características bioquímicas (Al ingreso hospitalario)
- d) Terapéutica empleada

El llenado del formato será realizado únicamente por un evaluador (Dr. José Luis Zavala Juárez). Registrando en formato electrónico la evaluación realizada.

a) Duración del proyecto

9 meses

b) Cronograma de actividades

Evaluación diaria de los pacientes y sus expedientes, en el Hospital General Dr. Miguel Silva así como el registro del tratamiento suministrado.

e) Universo de estudio

Pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias, Unidad de Terapia Intensiva y Hospitalización del Hospital General -Dr. Miguel Silva”

ANALISIS DE LOS DATOS

Se utilizó estadística descriptiva en términos de media \pm error estándar para las variables continuas, y para las variables discretas se reportó su frecuencia con su respectivo porcentaje. El estadístico de contraste *t-student* se utilizó para comparar los dos grupos de positivo y negativo para Influenza A H1N1 en sus variables de laboratorio, y el estadístico de prueba no paramétrico se empleó para asociar las variables de tipo categórico en tablas de contingencia. Para el procesamiento de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS Ver. 18.0. Las cifras estadísticamente significativas fueron las cifras que asociaron a un *P_valor* <0.05 . Se presentan tablas y gráficos de barra.

CONSIDERACIONES ETICAS

La planeación y realización del presente estudio clínico se encuentra sujeto a las leyes nacionales, se pretende realizar de acuerdo a los principios éticos que se originan de la declaración de Helsinki y las directrices de buenas práctica clínica de ICH de marzo del 2005.

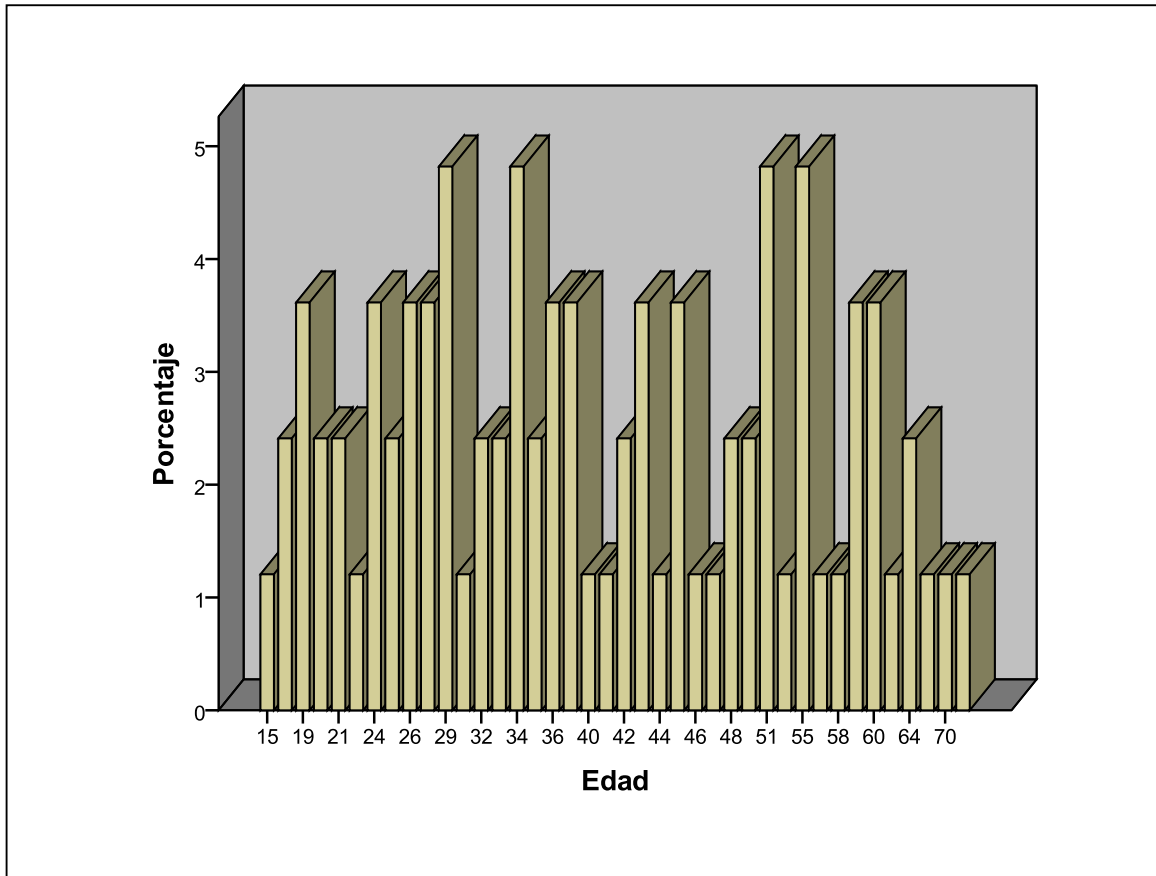
a) Información y consentimiento del paciente

Se utiliza la hoja de aceptación al ingreso del paciente al Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

RESULTADOS

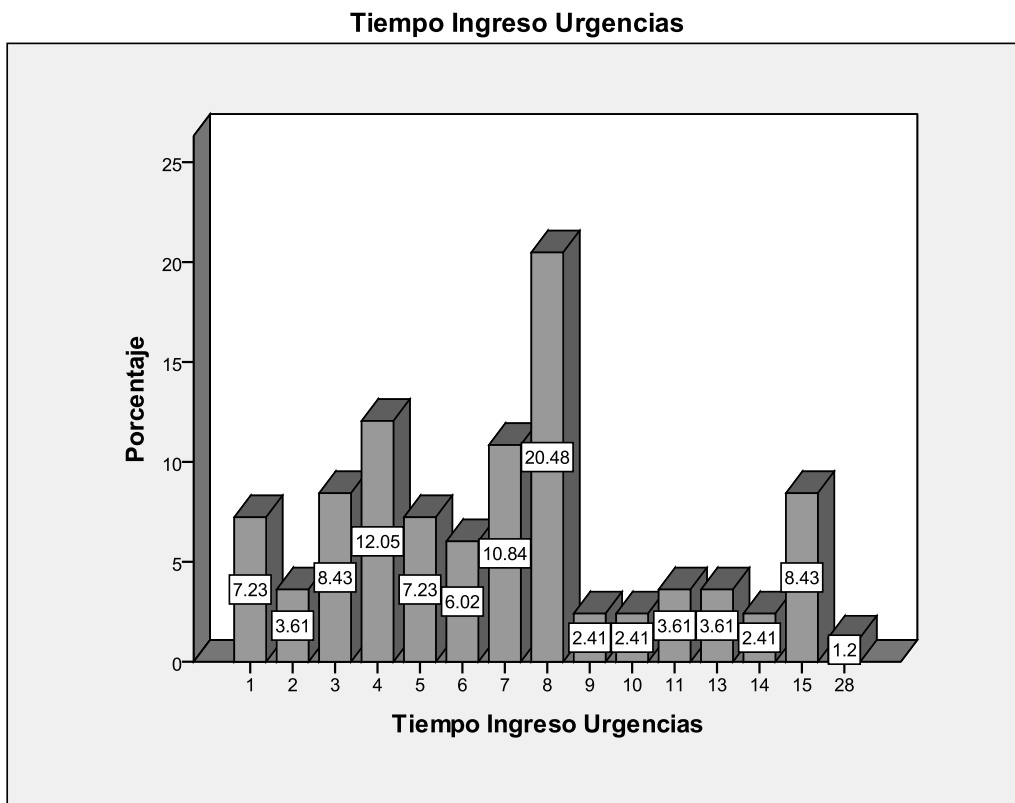
De Mayo del 2009 a Enero del 2010 se seleccionaron un total de 83 pacientes con criterios de hospitalización de las 1524 consultas realizadas en el servicio de Urgencias del Hospital General "Dr. Miguel Silva", con cuadro similar a influenza, de los cuales 64 (77.1 %) fueron Hombres y 19 (22.9 %) Mujeres.

La edad media de presentación fue de 40 años (rango de 15 a 90 años) Grafica 1. Los síntomas de presentación más frecuentes fueron fiebre (96%), tos (96%), disnea (91 %) y cefalea (84.3 %).



GRAFICA 1. Edad de presentación de los pacientes con síndrome similar a influenza

El tiempo de inicio de los síntomas y la admisión al Servicio de Urgencias fue de 8 días en promedio (rango de 1 – 28 días). Grafica 2.



GRAFICA 2. Tiempo entre el inicio de los síntomas y que acudieron a Urgencias.

De los 83 pacientes, 48 de ellos con una o más condiciones médicas coexistentes: 46 (55 %) personas eran Obesas, 13 (15.7 %) con Diabetes Mellitus 2, 10 (12 %) con EPOC, 1 (1%) Asma bronquial y tabaquismo 40 (48.2 %) personas. Un total de 3 pacientes estaban embarazadas (las 3 en el tercer trimestre), ninguna de ellas con condiciones médicas coexistentes (Tabla 1).

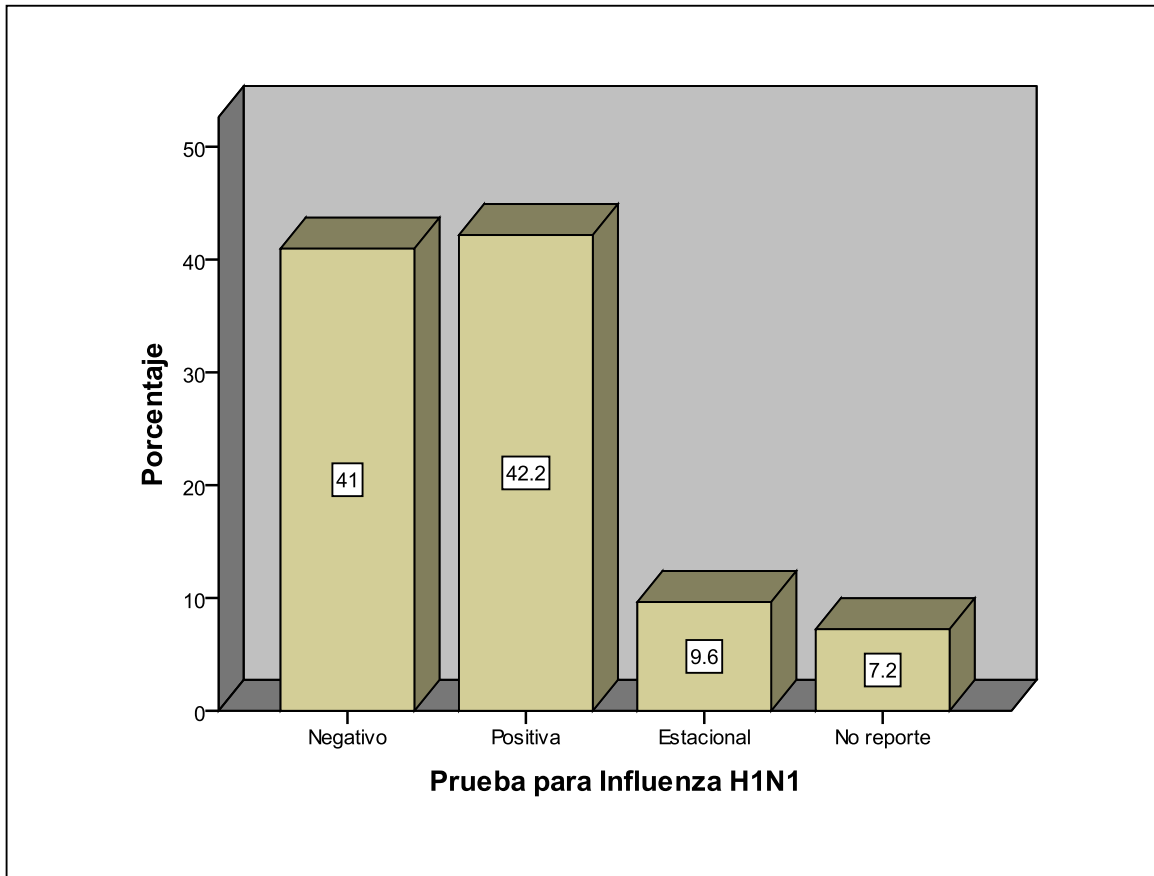
De los 83 pacientes hospitalizados, 23 (27%) requirieron admisión a Unidad de Cuidados Intensivos.

No se presentaron defunciones en los pacientes que fueron hospitalizados en 4º piso de Medicina Interna, al contrario de aquellos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos, donde la Mortalidad fue del 82 % (19 pacientes).

Tabla 1 Características de los 83 pacientes con Neumonía Probable o Confirmada de Influenza H1N1 hospitalizados en Hospital General "DR. MIGUEL SILVA"

CARACTERISTICAS	No. /Total (%)
Sexo Masculino	64/83 (77)
15 - 30 años	27/83 (32)
31 - 50 años	33/83 (40)
> 51 años	23/83 (28)
Síntomas y Signos	
Tos	80/83 (96)
Fiebre	80/83 (96)
Cefalea	70/83 (84)
Disnea	76/83 (91)
Lapso entre el inicio de los síntomas y su atención en urgencias	8 (3 - 28)
Estancia hospitalaria	6.8 (1 - 30)
Condiciones medicas coexistentes	
Diabetes Mellitus	13/83 (15)
EPOC	10/83 (12)
Obesidad	46/83 (55)
Asma	01/83 (1)
Embarazo	03/83 (3)
Tabaquismo	40/83 (48)
Requirieron UCI	23/83 (27)
MORTALIDAD	19/83 (23)

Para un análisis más específico, se dividieron en dos grupos: Grupo 1: aquellos con Influenza H1N1 positiva por RT - PCR y Grupo 2: pacientes con prueba negativa RT - PCR para H1N1, se eliminaron aquellos pacientes con influenza estacional y quienes no se realizó la prueba por diversas circunstancias. Grafica 3.



GRAFICA 3. Clasificación según resultado RT – PCR.

Resultados de Diagnósticos.

A su ingreso, 13 (16 %) pacientes presentaron leucopenia, 30 (36 %) linfopenia, 45 (54 %) con DHL alta, 27 (32 %) con AST, 30 (36 %) con ALT elevadas ambas, 17 (20%) con CPK elevada, 77 (92 %) con Hipoxemia, 56 (67 %) con PCR positiva, 36 (48%) con puntaje de APACHE mayor de 8 y 35 (42%) pacientes se reportaron positivos para Influenza H1N1 mediante la Prueba de Reacción de Cadena de Polimerasa en Tiempo Real (RT-PCR), 34 (41 %) pacientes con RT – PCR negativo, 8 (9 %) positivos para Influenza Estacional y 6 no fueron reportados por diversas circunstancias (Tabla 2).

Tabla 2 Alteraciones de Laboratorio en los pacientes con Probable o Confirmación de Influenza H1N1

Alteraciones de laboratorio	No, /Total No. (%)
Leucocitosis (conteo de células blancas > 10 000 x mm3)	19/83 (23)
Leucopenia (conteo de células blancas < 5 000 x mm3)	13/83 (16)
Linfopenia (células totales < 1000 x mm3)	30/83 (36)
Deshidrogenasa Láctica	
Normal	22/83 (26)
Elevada (> 218 U/L)	45/83 (54)
Creatin Fosofokinasa	
Normal	43/83 (52)
Elevada (> 20 U/L)	17/83 (20)
PCR	
Positiva	56/83 (67)
Alanin Amino Transferasa	
Normal	37/83 (44)
Elevada (> 55 U/L)	30/83 (36)
Aspartato Amino Trasnferasa	
Normal	39/83 (47)
Elevada (> 40 U/L)	27/83 (32)
pO2	
Normal	03/83 (3)
Disminuida	77/83 (92)
APACHE	
< 8 puntos	32/74 (43)
> 8 puntos	36/74 (48)
NEGATIVO	34/83 (41)
RT - PCR (+)	35/83 (42)
FLU	08/83 (9)
Sin reporte	06/83 (7)

En Trece de los 83 pacientes, se lograron aislar por diferentes medios: Echerichia Coli Blea (1), levaduras (1), S. Haemolyticus (1), S. Áureas (1), Acinetobacter baumannii complex (1), Echerichia coli (2) y S. Coagulasa Negativa (5) probablemente por coinfecciones en la Unidad de Terapia Intensiva (Figura 1).

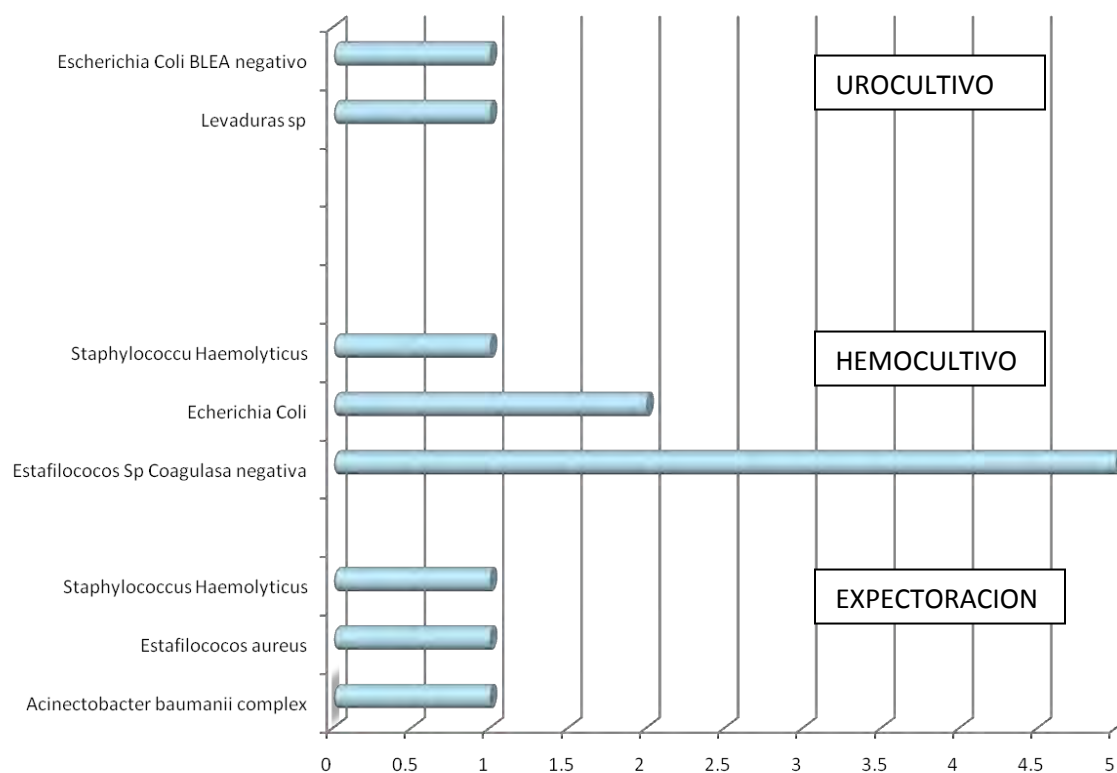


FIGURA 1. Diversos gérmenes aislados en pacientes con Neumonía Atípica.

De los 83 pacientes que les realizaron radiografía de tórax, 74 fueron concluyentes con Neumonía por este método (89,2 %), de los cuales 30 (36.1 %) presentaron un patrón Intersticial bilateral, 27 (32.5 %) Intersticial y Alveolar bilateral, 12 (14.5 %) Intersticial, Alveolar y en Parches bilateral, 5 (6 %) con imagen de consolidación basal (Figura 2 y 3) y característicamente en su mayoría se respetaba el vértice superior izquierdo.



Figura 2. Patrón radiológico.



Figura 3 Patrón radiológico

Tratamiento

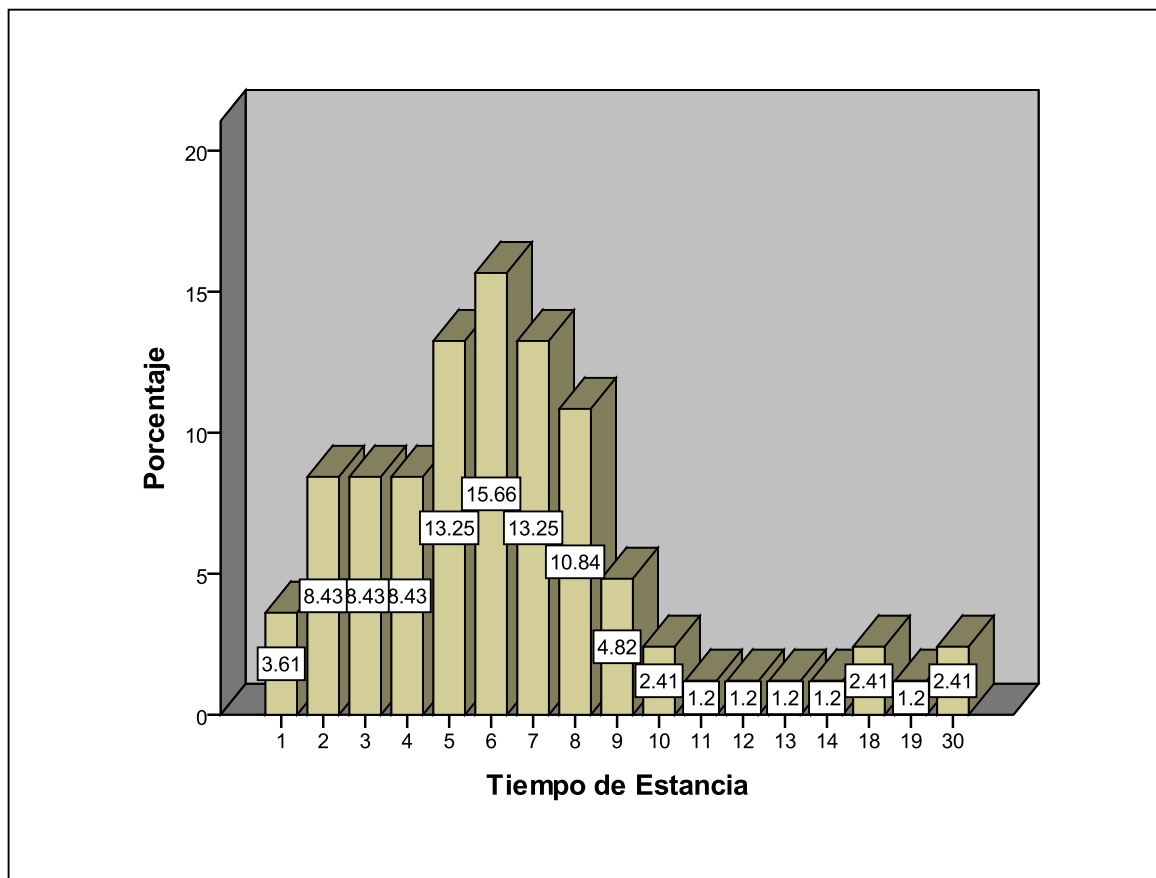
De los 83 pacientes, todos recibieron el antiviral Oseltamivir (100 %), 45 (54.2 %) se les aplicó Interferón alfa 2 b y 82 (98.8 %) recibieron antibióticos. 45 (54.2 %) pacientes recibieron combinación antiviral con Oseltamivir e Interferón alfa 2 b.

El tiempo medio de inicio de administración con oseltamivir fue de 7.4 días. Los 82 pacientes recibieron 2 o más antibióticos (ceftriaxona y claritromicina o Levofloxacino y Claritromicina, Carbapenemicos) (tabla 3.)

TABLA 3 Manejo Médico en los pacientes con Probable o Confirmación de Influenza H1N1 en Hospital General "DR MIGUEL SILVA"

Medicamento	No/Total (%)
Antibióticos (diversos)	82/83 (98)
Oseltamivir	83/83 (100)
Interferón alfa 2b	45/83 (54)
Esteroides intravenoso	83/83 (100)
Broncodilatadores Inhalados	83/83 (100)
Ventilación Mecánica Invasiva	20/83 (24)

La estancia hospitalaria promedio fue de 6.8 días (rango 1 – 30 días). Grafica 4.



GRAFICA 4. Tiempo de estancia Hospitalaria

Los factores de riesgo identificados para mayor mortalidad en pacientes con Neumonía Atípica fueron:

- a). Pertenecer al sexo masculino (riesgo relativo de 1.583 IC 95% 0.5-4.8)
- b). Obesidad (riesgo relativo 1.743 IC 95% 0.3 – 2.9)
- C. Grupo etario entre 15 – 30 años (riesgo relativo 1.091 IC 95 % 0.43 – 2.76)

Tabla N.4.

TABLA No 4. Factores de Mal Pronóstico en Neumonías Atípicas

VARIABLE	Finado	Alta Mejoría	RR	Límite Inferior	Limite Superior
Género					
Hombre	16 (19.3 %)	48 (57.8 %)	1.583	.516	4.861
Mujer	3 (3.6 %)	16 (19.3 %)			
Obesidad					
Si	13 (15.7 %)	33 (39.8 %)	1.743	.342	2.978
No	6 (7.2 %)	3 (37.3 %)			
Diabetes Mellitus					
Si	3 (3.6 %)	10 (12 %)	1.010	.342	2.978
No	16 (9.3 %)	54 (65.1 %)			
Tabaquismo					
Si	8 (9.6 %)	32 (38.6 %)	.782	.350	1.744
No	11 (13.3 %)	32 (38.6 %)			
Fiebre					
Si	18 (21.7 %)	62 (74.7 %)	0.675	0.518	2.61
No	1 (1.2 %)	2 (2.4 %)			
Cefalea					
Si	16 (19.3 %)	54 (65.1 %)	0.990	.336	2.92
No	3 (3.6 %)	10 (12 %)			

Características del Grupo 1: Positivo para Influenza H1N1 por RT – PCR

Los pacientes de grupo 1 fueron 35, de los cuales 28 (80%) pacientes eran hombres y la edad promedio fue de 35 años, con condiciones medicas coexistentes tales como: 3 pacientes con Diabetes mellitus 2 (9 %), 2 pacientes con EPOC (6 %) y tabaquismo (37 %).

Los síntomas y signos de presentación fueron fiebre y tos en 97 % de los pacientes, disnea en 94 % y cefalea 82 %.

Todos con hipoxemia (menor de 79 %), 8 (23 %) pacientes con leucocitosis, 18 (51 %) con linfopenia, 22 (63 %) pacientes con DHL elevada (> 218 U/L), 10 (29 %) con CKP alta (> 20 U/L), 11 (31 %) con AST alta (>40 U/L), ALT elevada en 14 (40 %) pacientes (>55 U/L). 24 (69 %) recibieron interferón, el 100 % oseltamivir y antibióticos.

El patrón radiológico más frecuente fue de Infiltrado intersticial bilateral en un 34 % y el intersticial y alveolar bilateral en un 46 %.

La tasa de mortalidad fue del 26 %. (Tabla 5).

TABLA 5 Características de los 35 pacientes con Prueba Positiva para Influenza H1N1 Hospitalizados en Hospital General "DR. MIGUEL SILVA"

CARACTERISTICAS	No. /Total (%)
Sexo Masculino	28/35 (80)
15 - 30 años	12/35 (34)
31 - 50 años	17/35 (49)
> 51 años	6/35 (17)
Síntomas y Signos	
Tos	34/35 (97)
Fiebre	34/35 (97)
Cefalea	29/35 (82)
Disnea	33/35 (94)
Lapso entre el inicio de los síntomas y su atención en urgencias	7.6 días
Estancia hospitalaria	6.11 días
Condiciones medicas coexistentes	
Diabetes Mellitus	3/35 (8)
EPOC	2/35 (5)
Obesidad	17/35 (48)
Embarazo	3/35 (8)
Tabaquismo	13/35(37)
Requirieron UCI	9/35 (26)
Mortalidad	9/35 (26)
Alteraciones de laboratorio	
Leucocitosis >10 000	8/35 (23)
Linfopenia < 1000	18/35 (51)
DHL > 218 U/L	22/35 (63)
CPK > 20 U/L	10/35 (29)
AST > 40U/L	11/35 (31)
ALT > 55 U/L	14/35 (40)

Características del Grupo 2: Negativo para Influenza H1N1 por RT –PCR

De los 34 pacientes con reporte negativo, 28 (80 %) fueron hombres y la edad promedio fue de 39 años, de los cuales 20 (57 %) eran obesos, 9 (26 %) diabéticos, 6 (18 %) con EPOC y 18 (53 %) fumadores.

Dentro de los síntomas y signos de presentación, 33 (97 %) pacientes con fiebre y tos, 31 (91 %) con disnea y 29 (85 %) con cefalea. 15 (44 %) con taquicardia.

Al igual que el grupo 1, todos los pacientes presentaron hipoxemia, 9 (13 %) con leucocitosis, 8 (12 %) con linfopenia, 22 (32 %) pacientes con DHL > 218 U/L, 5 (7 %) con CPK > 20 U/L, 11 pacientes con (16 %) con AST y ALT > 40 U/L y >55U/L respectivamente

El 50 % recibieron interferón y oseltamivir en un 100 % además de antibioticoterapia.

El patrón radiológico más frecuente fue el intersticial bilateral e intersticial y alveolar bilateral en un 32 % ambos, respectivamente. La tasa de mortalidad fue del 20%. Ver (Tabla 6).

TABLA 6 Características de los 34 pacientes con Prueba Negativa para Influenza H1N1 Hospitalizados en Hospital General "DR. MIGUEL SILVA"

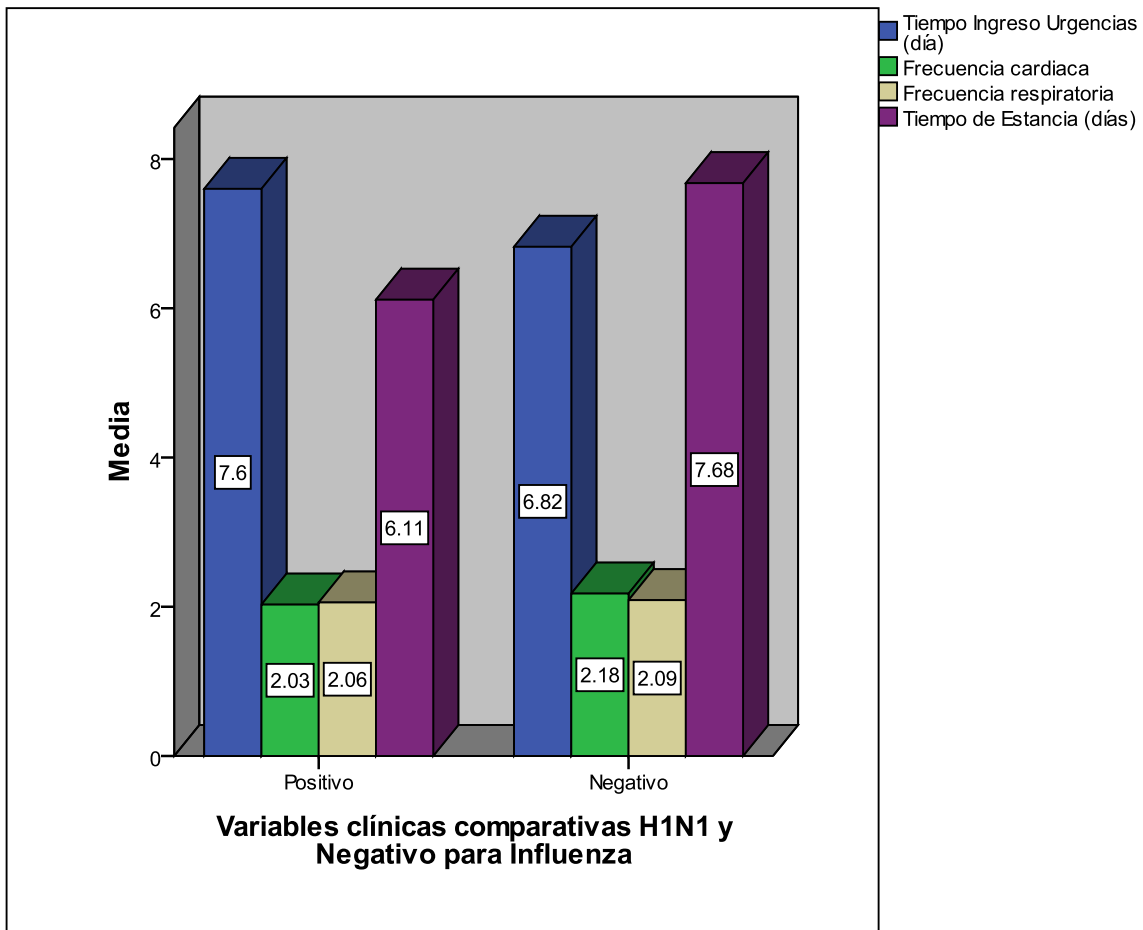
CARACTERISTICAS	No. /Total (%)
Sexo Masculino	28/35 (80)
15 - 30 años	12/34 (35)
31 - 50 años	12/34 (35)
> 51 años	10/34 (30)
Síntomas y Signos	
Tos	33/34 (97)
Fiebre	33/34 (97)
Cefalea	29/34 (85)
Disnea	31/34 (91)
Lapso entre el inicio de los síntomas y su atención en urgencias	6.8 días
Estancia hospitalaria	7.68 días
Condiciones medicas coexistentes	
Diabetes Mellitus	
EPOC	9/35 (26)
Obesidad	6/35 (17)
Asma	1/35 (29)
Embarazo	0/34 (0)
Tabaquismo	18/35 (51)
Requirieron UCI	11/34 (32)
Mortalidad	7/34 (20)
Alteraciones de laboratorio	
Leucocitosis >10 000	8/35 (23)
Linfopenia <1000	18/35 (51)
DHL > 218 U/L	22/35 (63)
CPK > 20 U/L	10/35 (29)
AST > 40U/L	11/35 (31)
ALT > 55 U/L	14/35 (40)

DIFERENCIAS ENTRE AMBOS GRUPOS.

Al realizar el análisis comparativo entre el Grupo 1 y Grupo 2, el tiempo desde que iniciaron las manifestaciones clínicas y que acudieron a urgencias, fue mayor en los del Grupo 1 (media de 7.6 días vs 6.82 días) con una p 0.489 no estadísticamente significativa y el tiempo de estancia hospitalaria fue mayor en los del Grupo 2 (media de 7.68 días vs 6.11 días) y p 0.219. Tabla 6.

TABLA No. 6. Variables clínicas Comparativas H1N1 (+) vs Negativa para Influenza A

VARIABLE	POSITIVO N = 35 $\bar{X} \pm E.E$	NEGATIVO N = 34 $\bar{X} \pm E.E$	t	Sig.
Tiempo de Ingreso	7.60 ± 0.9	6.82 ± 0.6	0.695	.489
Frecuencia Cardiaca	2.03 ± 0.1	2.18 ± 0.1	-0.695	.544
Frec. Respiratoria	2.06 ± 0.1	2.09 ± 0.1	-0.129	.897
Tiempo Estancia	6.11 ± 0.5	7.68 ± 1.1	-1.240	.219



No hubo diferencia significativa entre la edad ni sexo y en relación a las condiciones médicas coexistentes; se presentaron más casos de neumonía en los pacientes con Diabetes mellitus pertenecientes al Grupo 2, con un valor de p. 0.052 y riesgo estimado de 0.445 (intervalo de confianza 95% de 0.163-1.218), así como en los pacientes con

EPOC, con un valor de p . 0.124 y riesgo estimado de 0.462 (intervalo de confianza 95% 0.136 -1.569).

Se presentaron más pacientes con tabaquismo en el Grupo 2 con un valor de p . 0.190 y riesgo estimado de 0.724 (IC 95% 0.442 – 1.188).

Ingresaron a terapia intensiva un mayor número de pacientes del Grupo 2, sin presentar una significancia estadística (p . 0.546) y un riesgo estimado de 0.848 (intervalo de confianza 95% de 0.489 -1.472).

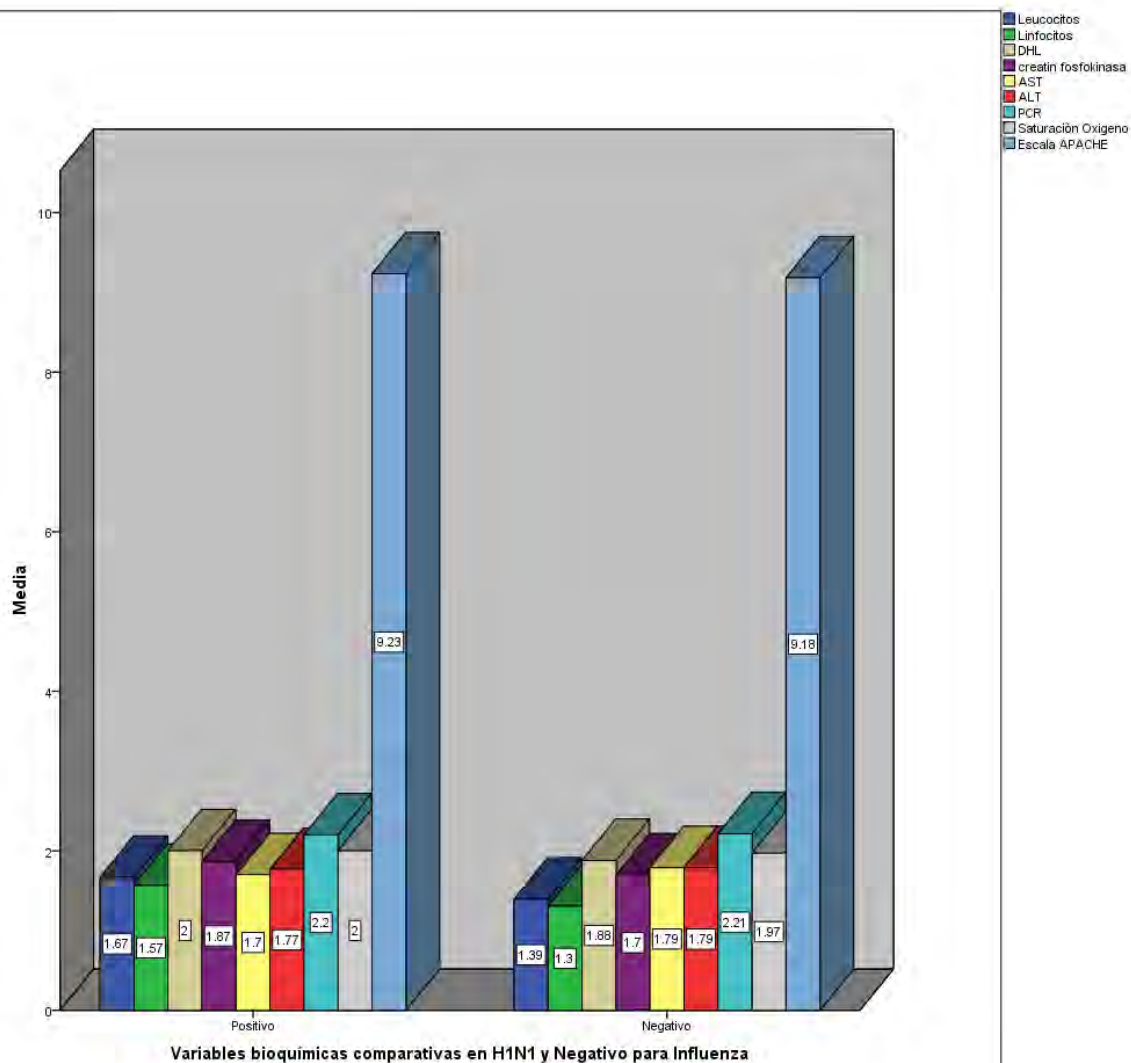
En relación a los signos y síntomas de presentación tales como tos, fiebre y dificultad respiratoria, no hubo una significancia estadísticas entre ambos grupos estudiados.

En las variables de laboratorio se observó una diferencia estadísticamente significativas entre ambos grupos, en los casos con linfopenia en el Grupo 2 (Media de 1.30 vs 1.59) con una p 0.036, mas casos de DHL elevada en el Grupo 1 (Media 2 vs 1.88) así como CPK (Media de 1.91 vs 1.68) pero sin una p estadísticamente significativa
Tabla 7.

TABLA No. 7. Variables de Laboratorio comparativas H1N1 vs Negativa para Influenza A

VARIABLES	POSITIVO	NEGATIVO	t	Sig.
	N = 35	N = 34		
	$\bar{X} \pm E.E$	$\bar{X} \pm E.E$		
Leucocitosis	1.65 ± 0.1	1.44 ± 0.1	1.147	.256
Linfopenia	1.59 ± 0.1	1.30 ± 0.1	2.147	.036*
DHL	2.00 ± 0.1	1.88 ± 0.1	0.725	.471
CPK	1.91 ± 0.1	1.68 ± 0.1	1.106	.273
AST	1.77 ± 0.136	1.79 ± 0.1	-0.117	.908
PCR	2.23 ± 0.92	2.24 ± 0.08	-0.053	.958
O2	1.97 ± .29	1.97 ± .029	0.020	.984
Apache	9.23 ± 0.69	9 ± 0.597	0.192	.849

* Cifra estadísticamente significativa (P<0.05)



No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos instituidos para ambos grupos.

El patrón radiológico fue muy similar en ambos grupos, predominando el tipo infiltrado intersticial bilateral e intersticial con afección alveolar bilateral.

El desenlace final de muerte fue similar en ambos grupos.

DISCUSION.

La nueva pandemia de Influenza A H1N1 fue un gran reto para el sistema de salud pública tanto a nivel Nacional como Internacional y particularmente en nuestro Hospital de 2º Nivel nos mostró que tan vulnerables somos para el manejo de este tipo de contingencias y la falta tanto de infraestructura como personal médico para un control adecuado del mismo.

En nuestro estudio, las diferencias entre los dos grupos de pacientes en relación a las características de edad, condiciones médicas coexistentes y cuadro clínico de presentación así como resultados de laboratorio y patrón radiológico fue similar al reportado en los diversos estudios publicados tanto a nivel nacional como internacional (21, 22, 23, 24) pero en relación al sexo fue diferente a lo reportado en la literatura (27), pues en nuestro grupo de pacientes predominó la enfermedad en hombres .

La tasa de mortalidad de igual manera, sobre todo en pacientes que ingresaron a Unidad de Terapia intensiva fue similar a lo publicado en la literatura mundial pero el tiempo de inicio de la enfermedad y en que acudieron a nuestro Hospital fue mayor a lo publicado en los diversos artículos y en su mayoría, fueron los pacientes que ingresaron a terapia intensiva (28).

Para el diagnóstico de Influenza A H1N1 se utilizó en un inicio la Prueba rápida y se confirmó utilizando la RT – PCR (28, 29, 30) como lo descrito en la literatura; no se realizaron cultivos del virus por no contar con el material necesario para ello en nuestro Estado.

En relación a la terapéutica médica administrada, esta fue similar a la utilizada en diversos centros tanto a nivel nacional como internacional (27), con la variante del uso de Interferón alfa 2 b como inmunomodulador (25, 32) ante la necesidad de tener una nueva opción terapéutica de mayor eficacia en combinación con el uso del oseltamivir.

En centros hospitalarios de otros países se reportó una nueva modalidad de tratamiento, Oxigenación por Membrana Extracorpórea en aquellos pacientes que requirieron ventilación mecánica asistida, con buenos resultados, la cual desafortunadamente en nuestro medio no se cuenta con ella (26).

Aún existe mucha incertidumbre en relación al tipo de manejo farmacológico en los pacientes graves con estancia en Terapia Intensiva así como los parámetros ventilatorios que se requieren para evitar más daño alveolar del que ya está presente.

Lo que sí es importante para su pronóstico, es el inicio temprano del tratamiento antiviral dentro de los primeros tres días, ya que después de ello, hay gran liberación de citoquinas, TNF e Interferones que condicionan el daño bronco alveolar severo y difícil de frenar, condicionando esto la necesidad de apoyo ventilatorio y por ende, mayor mortalidad.

CONCLUSIONES

Posterior al realizar el análisis comparativo entre los dos grupos de pacientes (Influenza A H1N1 y Negativos para Influenza A H1N1) dentro de lo más destacado, se apreció que los pacientes del Grupo 1 eran previamente sanos sin condiciones médicas coexistentes en su mayoría y el tiempo de estancia hospitalaria fue menor que el del otro grupo. Se asoció con más hospitalizaciones en terapia intensiva los del Grupo 2.

Como marcadores bioquímicos de gravedad se apreció un mayor número de pacientes con valores DHL y CPK superiores a lo normal.

En relación a las modalidades de tratamiento instituidas entre ambos grupos, no hubo diferencias estadísticamente significativas aunque se apreció una recuperación más rápida, un día promedio, de la sintomatología y de los parámetros bioquímicos en aquellos pacientes que recibieron interferón alfa 2 b.

Aquellos pacientes que presentaron el patrón clínico y radiológico de Influenza A H1N1 pero con prueba negativa RT - PCR para ello, pudieran estar dentro del margen de error de esta prueba, ya que no es el 100 % Específica.

Se identificaron como factores de mal pronóstico en general para neumonías atípicas con sospecha o confirmación de Influenza A H1N1, pacientes jóvenes, del sexo masculino, obesos con DHL, CPK mayor los valores normales así como aquellos que acudieron más tardíamente a urgencias desde el inicio de la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología - Manual para la Vigilancia Epidemiológica de Influenza, Segunda edición, México D.F. 2007, ISBN 970-721-311-6.
2. WHO, Swine flu illness in the United States and México. Abril 26, 2009 [en línea] Disponible en la World Wide Web: <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/index.html>
3. SECRETARIA DE SALUD, SUBSECRETARIA DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE LA SALUD, Abril 2009, Preguntas frecuentes sobre influenza estacional Operativo abril, 2009 Dirección General Adjunta de Epidemiología.
4. Datos importantes sobre la influenza porcina (gripe porcina), CDC (Center for Disease Control and Prevention), [En línea], disponible para consulta en la World Wide Web. http://www.cdc.gov/swineflu/espanol/swine_espanol.htm.
5. Secretaría de Salud. Acciones para contener la transmisión de influenza A H1N1 de origen porcino en el país, 24 de abril, 2009.
6. Diario Oficial de la Federación. -Decreto presidencial para la prevención, atención, control y combate a la epidemia de Influenza Estacional". Presidencia de la República, Estados Unidos Mexicanos. Abril 25 de 2009.

7. Matthews L, D'Eustachio P, Gillespie M, Croft D, de Bono B, Gopinath G, Jassal B, Lewis S, Schmidt E, Vastrik I, Wu G, Birney E, Stein L. An Introduction to the Reactome Knowledgebase of Human Biological Pathways and Processes. Bioinformatics Primer, NCI/Nature Pathway Interaction Database 2007 doi:10.1038/pid.2007.3.
8. Virus de las vías respiratorias, Informe de un grupo científico de la OMS, Ginebra, 1969 8. S. Mateos.
9. Virus respiratorios, Temas de Bacteriología y Virología Médica 2da Edición, Universidad de la República, Facultad de Medicina Departamento de Bacteriología y virología, Instituto de Higiene ISBN 9974-31-194-2.
10. Cann, Alan J. ;(2005). Principles of Molecular Virology, 4 edición, Burlington, USA: Elsevier. ISBN 0-12-088787-8.
11. Agustin Pumarola, A. Rodríguez-Torres, J. A. García Rodríguez, G. Piédrola-Angulo Microbiología y Parasitología Médica - 2da Edicion Salvat – 1995.
12. CTVdB Management (2006). 00.046.0.01.001. Influenza A virus. In: ICTVdB - The Universal Virus Database, version 4. Büchen-Osmond, C. (Ed), Columbia University, New York, USA Critical.

13. Políticas de control de la influenza en Chile, Pedro Astudillo O., Rev. Chil Infect 2006; 23 (1): 43 -4413.
14. Actualización sobre la prevención de la influenza, Mónica flores Luna, Revista de la sociedad peruana de neumología, vol. 49- No.1 enero-Marzo 2005.
15. Piédrola Gil, Medicina preventiva y salud pública 10a edición. Ed. Masson.
16. Infecciones víricas del tracto respiratorio inferior, C. Rodrigo Gonzalo de Liria, Pediatr Integral 2004; VIII (2):153-162.
17. REPETTO D, Guillermo. Influenza humana y aviaria: pasado, presente y futuro. Rev. chil. pediatr. [online]. 2006, vol. 77, no. 1 [citado 2009-05-03], pp. 12-19. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S037041062006000100002&lng=es&nrm=iso >. ISSN 0370-4106.
18. Microbiología y Parasitología Médicas, Alina Llop (TOMO II) Alina Llop Hernández, Ma. Margarita Valdés-Dapena Vivanco, Jorge Luis Zuazo Silva, Spanish, PDF, ISBN: 9597132524, Editorial Ciencias Medicas, 2001, La Habana.
19. Microbiología e Inmunología on-line, Capitulo 13, EL VIRUS DE LA INFLUENZA (ORTOMIXOVIRUS) Traducido por: Sarah M. Castillo - Jorge, Clínica Corominas Santiago, Rep. Dominicana.

20. Influenza pandémica--Pasado, presente y futuro: Comunicando hoy con base en las lecciones de la influenza pandémica de 1918-1919, Dr. Howard Markel, Director del Centro de Historia de la Medicina de la Universidad de Michigan.
21. Critical Care Services and 2009 H1N1 Influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* 2009; 361:1925-34.
22. Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361.
23. Critically Ill Patients with 2009 Influenza A (H1N1) Infection in Canada. *JAMA*. 2009; 302(17):1872-1879.
24. Critically Ill Patients with 2009 Influenza A (H1N1) in Mexico. *JAMA*. 2009; 302(17):1880-1887.
25. The use of antiviral agents for the management of severe influenza. *Crit Care Med* 2010 Vol. 38, No. 4 (Suppl.).
26. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A (H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome *JAMA*, November 4, 2009—Vol 302, No. 17.

27. Michael B. Rothberg, MD, MPH; Sarah D. Haessler, MD Complications of seasonal and pandemic influenza. *Crit Care Med* 2010 Vol. 38, No. 4 (Suppl.).
28. Critically Ill Patients with 2009 Influenza A (H1N1) Infection in Canada. *JAMA*, November 4, 2009—Vol 302, No. 17.
29. Laboratory diagnosis of 2009 H1N1 influenza A virus. *Crit Care Med* 2010 Vol. 38, No. 4 (Suppl.).
30. Comparison of the performance of the rapid antigen detection actim Influenza A&B test and RT-PCR in different respiratory specimens. *Journal of Medical Microbiology* (2009), 58, 365–370.
31. Use of Rapid Influenza Diagnostic Tests for Patients with Influenza-like Illness during the Novel H1N1 Influenza Virus (Swine Flu) Outbreak.
32. Barbé, F., et al. Role of IFN- α during the acute stage of a swine influenza virus infection. *Res. Vet. Sci.* (2009).

ANEXO 1.

HOSPITAL GENERAL "DR MIGUEL SILVA"
MEDICINA INTERNA



NOMBRE:

Fecha de Ingreso:

Parámetros	1er día	2o día	3er día	4o día	5o día
Leucocitos					
% Neutros					
% Linfos					
% Bandas					
Hemoglobina					
Plaquetas					
Glucosa					
Urea					
Creatinina					
DHL					
CPK					
AST					
ALT					
PCR					
pO2					
Temperatura					
TA					
FC					
FR					
Glicemia Capilar					
pO2					
Características Clínicas y Radiológicas de los Pacientes					
Fiebre					
Tos					
Dificultad respiratoria					
Cefalea					
Patrón radiológico					
UTI					
Ventilación Mecánica					
Tiempo inicio síntomas					
Duración Hospitalizado					
Antibiótico recibido					
Antivirales recibidos					
Cultivos reportados				Prueba para Influenza	
Expectoración				Rápida	
Hemocultivos				RT PCR	