



**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRAN**

**“EVALUACION DE PACIENTES CON INFLUENZA
EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO

P R E S E N T A

LUIS FERNANDO CAMPOS CALDERON

México, D. F.

AGOSTO 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.

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMINGUEZ

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DR. GUILLERMO DOMINGUEZ CHERIT

Profesor Titular del Curso de Especialidad en Medicina del Enfermo en Estado Crítico

Subdirector del área de Medicina Crítica

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DR EDUARDO RIVERO SIGARROA

Profesor Adjunto del Curso de Especialidad en Medicina del Enfermo en Estado Crítico

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DR BERNARDO JOSE GUTIERREZ-SOUGARRET

Asesor de tesis

Médico Adscrito de la Unidad de Terapia Intensiva

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DR JOSE ANTONIO FONSECA LAZCANO

Asesor de tesis

Jefe del Departamento de Nutriología Clínica

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

LUIS FERNANDO CAMPOS CALDERON

Alumno del curso

Especialidad del Enfermo en Estado Crítico

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

AGRADECIMIENTO

Expreso mi agradecimiento a todos mis profesores, al Dr. Bernardo Gutiérrez Sougarret y al Dr. José Antonio Fonseca Lazcano por su asesoría en este trabajo así como al Dr. Sergio Bonfil Alvarez por su valiosa cooperación en el mismo.

INDICE

1.- Introducción	pag 6
2.-Marco teórico.....	pag 8
3.- Justificación.....	pag 19
4.-Objetivo.....	pag 20
5.- Material y métodos.....	pag 21
6.- Resultados	pag 22
7.-Discusión	pag 23
8.-Conclusiones	pag 26
9.-Referencias	pag 27

INTRODUCCION

El inicio de la circulación autóctona del virus A H1N1 se dio a partir del 17 de mayo de 2009, con un pico máximo entre el 20 de junio y el 3 de julio, con una transmisión generalizada en todo el país. La gripe A (H1N1) surgida en 2009, es una pandemia causada por una variante del Influenzavirus A de origen porcino (subtipo H1N1), conocido oficialmente por la Organización Mundial de la Salud como Virus H1N1/09 Pandémico. Esta nueva cepa viral es conocida como gripe porcina (nombre dado inicialmente), gripe norteamericana (propuesto por la Organización Mundial de la Salud Animal). El 23 de abril México declara la Emergencia Sanitaria y al día siguiente la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió su primer comunicado donde advirtió la emergencia de este nuevo virus, declarando una Emergencia de Salud Pública de importancia internacional.

El 29 de abril la OMS cambia la fase de alerta pandémico de nivel 4 a 5 considerando que existían casos con transmisión entre personas en 2 países de una misma región sanitaria, EEUU y México. El 11 de junio, considerando que la transmisión sostenida del virus se estaba produciendo en otras áreas del mundo, la OMS decidió pasar del nivel 5 al 6, declarando el comienzo de la primera pandemia de influenza del siglo XXI.

Las infecciones por virus influenza son particularmente importantes en pacientes adultos y adultos mayores, debido a que en ellos la mortalidad aumenta de 1.3 por 100.000 personas-año en menores de 65 años a 22,1 por 100.000 pers-año en mayores de 65 años. Además, 40% de las etiologías de infección respiratoria baja no-neumónica en adultos mayores hospitalizados es viral ¹¹

Tres son los hechos que mas han impactado en conocimiento y manejo del las infecciones por virus influenza. Ellos son: a) la existencia de redes de monitoreo epidemiológico en la comunidad, b) la disponibilidad de técnicas

de laboratorio que permiten confirmar el diagnóstico rápidamente y c) la existencia de terapias efectivas para tratar las infecciones por el virus influenza

El cuadro clínico de influenza en los adultos jóvenes es muy típico y fácil de reconocer en época de epidemia, siendo los síntomas más orientadores la fiebre, congestión nasal, odinofagia, mialgias y postración. Sin embargo, el diagnóstico de influenza es más difícil de hacer en el adulto mayor, siendo poco frecuente de encontrar la odinofagia y la congestión nasal, que son tan orientadores a la etiología viral. Lo más frecuente de encontrar en influenza en el adulto mayor es la fiebre, tos y obstrucción bronquial y frecuentemente descompensación de patología cardíaca o respiratoria. De esta manera el diagnóstico de Influenza en el adulto mayor normalmente se confunde con neumonía, síndrome febril en estudio, insuficiencia cardíaca o en el mejor de los casos como infección viral ¹².

Hacer diagnóstico etiológico de influenza permite: a) implementar medidas de control de transmisión hospitalaria o en domicilio, b) tratar casos demostrados de Influenza, c) entender la evolución de los pacientes, neumonías que persisten con fiebre a pesar de los antibióticos.

De esta manera se hace necesario contar con exámenes de laboratorio que permitan hacer el diagnóstico de etiología viral.

MARCO TEORICO

La denominación de influenza, para las infecciones provocadas por los virus de la familia ortomixovirus, data de la época medieval, cuando existía la creencia generalizada de que las epidemias eran debidas a la influencia de los astros, en ese entonces el término *influenza* se utilizaba para describir indistintamente varias enfermedades diferentes. La evolución del pensamiento médico, alrededor del siglo XVIII, empezó a cuestionar la afirmación de que los astros influían en las enfermedades, por lo que se comenzó a utilizar el término como una contracción de «influenza di freddo», es decir «influenza del frío», pues se había observado que era una enfermedad que se daba predominantemente en los meses fríos.

El virus de la influenza es un género perteneciente a la familia Orthomixoviridae (del griego orthos: derecho y myxo: mucus) esta familia se divide en cinco géneros, según el Comité Internacional para la Taxonomía y Clasificación de los Virus, y está integrada por virus que poseen afinidad por las mucinas. 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).¹ Algunas veces adopta una forma alargada de hasta 400nm. El virus está compuesto por una envoltura cubierta de proyecciones, que recubre una estructura proteica (nucleocápside) segmentada 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^2 . 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 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).

ORIGEN:

En el siglo pasado aparecieron tres cambios antigénicos en los virus de influenza A, circulantes en humanos que fueron responsables de sendas pandemias: en 1918, con la aparición de un virus H1N1; en 1957, cuando el virus H1N1 fue reemplazado por un virus de subtipo H2N2; y en 1968, cuando un virus H3N2 reemplazó al subtipo H2N2. En 1977 reapareció el subtipo H1N1 en humanos, aunque en este último caso el virus H1N1 no resultó en una pandemia y no reemplazó al subtipo circulante H3N2, por lo que ambos subtipos (H1N1 y H3N2) co-circulan hasta nuestros días en todo el mundo y son los responsables de causar los brotes estacionales que se

presentan cada año durante la temporada invernal pandemias de gripe surgen cuando aparece un virus de la gripe portando una hemaglutinina para la que no hay o hay poca inmunidad en la población por lo que se transmite eficientemente de humano a humano. Los genomas de las últimas 3 pandemias de gripe (1918 H1N1, 1957 H2N2 y 1968 H3N2) se originaron todos parcial o totalmente a partir de reservorios no humanos del virus de la gripe. Los genes de hemaglutinina (HA) de las últimas pandemias provenían de virus de la gripe aviar.

Virus de la gripe A (H1N1) fueron inicialmente aislados en animales porcinos en 1930 y son antigénicamente similares al virus humano 1918 A (H1N1). Desde 1930 hasta 1990 los virus de la gripe porcina clásica circularon limitados a los animales porcinos y permanecieron antigénicamente bastante estables. Alrededor de 1998 el clásico virus de la gripe porcina se combinó con virus humanos de tipo A (H3N2) y con un virus de la gripe aviar americano de subtipo desconocido resultando en la emergencia de un nuevo virus triple recombinante que se denominó rH3N2 y que infectó a animales porcinos en Norte América. Una posterior recombinación del virus rH3N2 con el clásico H1N1 virus porcino se cree que es lo que ha dado lugar a la generación de las variantes triple recombinantes porcinas con subtipos A (H1N1) y A (H1N2) ³. Además también en Asia se han detectado variantes triple recombinantes del virus de la gripe porcina. Desde 1999 se ha producido divergencia antigénica entre las variantes triple recombinantes de subtipo H1.

Virus de tipo A (H1N1) circularon en humanos desde 1918 hasta la pandemia de 1957 que fue por un virus con subtipo A (H2N2). Durante este período había población inmunizada frente a los virus de subtipo H1N1 debido a la exposición al virus de la pandemia de 1918 pero más adelante en 1977 reapareció un virus H1N1 de 1950. Desde 1977 hasta 2009 tuvo lugar una evolución en los antígenos del virus H1N1 que hizo necesario realizar 8 actualizaciones del componente H1 en las vacunas de la gripe.

La relativa estabilidad antigénica del virus A (H1N1) porcino con respecto al virus A (H1N1) humano ha creado un distanciamiento antigénico considerable entre el virus de la gripe estacional humana y el virus de la gripe porcina de

subtipo H1. De este modo los animales porcinos se han convertido en un peligroso reservorio de virus H1 con posible potencial para causar pandemias en humanos.

En las últimas décadas tanto el virus porcino clásico como el de triple recombinante han sido ocasionalmente aislados en humanos. Aunque estas infecciones causaban enfermedad clínica con hospitalización e incluso muerte en algunos casos la transmisión de humano a humano era muy limitada.

En Abril de 2009 un nuevo virus A (H1N1) fue aislado en humanos en México y USA. Los segmentos génicos NA y M eran de un linaje de virus porcino eurasiático⁵. Estos virus derivaban a su vez de un virus influenza aviar que entró en la población porcina de Eurasia en 1979 y que no se había detectado fuera de Eurasia. Los segmentos génicos HA, NP y NS del virus eran de linaje relacionado con el virus de la gripe porcina clásico. Los segmentos PB2, PA y son de linaje relacionado con los virus porcinos triple recombinantes antes descritos. PB1 también es del linaje de los triple recombinantes pero su origen es ligeramente diferente a PB2 y PA.

EPIDEMIOLOGIA

Las infecciones causadas por el virus de la influenza causaron una sustancial morbilidad y mortalidad, particularmente en la población geriátrica, en personas con enfermedades pulmonares crónicas o alguna condición cardiovascular. Las tasas de morbilidad y mortalidad por complicaciones relacionadas con la infección se incrementaron de forma dramática, esto por su capacidad tan rápida de diseminación y compromiso de tan gran número de individuos. Las pandemias de la influenza, se han caracterizado típicamente por la rápida diseminación del tipo de nuevo de un del virus un todas las regiones del mundos, resultando en l un número inusualmente elevado de la enfermedad y muerte. El virus de la influenza se transmite a través de aerosoles transportados a partir de individuos infectados mientras hablan, tosen o estornudan, así como a través de fomites. El virus puede ser causante

de enfermedad en cualquier parte del año pero alcanza un pico anual predominantemente en febrero al sur del hemisferio así como entre mayo y agosto en algunas regiones. Las epidemias de influenza A son caracterizadas por un incremento de las infecciones respiratorias agudas aunque puede predominar en alguna epidemia la infección por el virus de la influenza tipo B. La influenza aviar (H5N1) puede ser transmitida a través del contacto directo con humanos infectados ⁵.

La influenza tiene un periodo corto de incubación aproximadamente de dos días (rango 1 a 5 días). Durante la fase inicial de la enfermedad, las concentraciones del virus de la influenza en el tracto respiratorio son relevantes y las responsables de la transmisión directa a través de aerosoles. La influenza a su vez ha sido responsable también de enfermedad nosocomial. En este aspecto la predominante ha sido la influenza A seguido con menor frecuencia de la tipo B ⁶. La influenza porcina se transmite principalmente a través de gotas de aerosol y además por contacto mano-facial. La aviar (H5N1) y la porcina (H1N1) se pueden transmitir a través del aire por la vía de aerosoles. ⁷

PRESENTACION CLINICA

El virus llega a la mucosa respiratoria por vía aérea, donde puede ser neutralizado por los anticuerpos locales de infecciones anteriores; también contribuyen a la defensa los inhibidores inespecíficos existentes en el moco y sistema mucociliar. La infección se inicia por la fijación del virus a los receptores mucoproteicos de las células del epitelio columnar respiratorio, donde tiene lugar una intensa replicación en las 48-72 horas siguientes y durante un periodo más largo en niños. Desde aquí el virus es eliminado en grandes dosis infectantes por microaerosoles (gotitas de Pflügge) emitidos al ambiente al hablar, estornudar o toser. Este aspecto implica cierta resistencia del virus en el medio ambiente favorecido por las condiciones de elevada humedad relativa y baja temperatura, concentración del virus en las secreciones respiratorias y tamaño de los aerosoles formados. Todos estos

factores facilitan la flotación en el ambiente de microaerosoles cargados de virus infecciosos. En caso de aerosoles de gran tamaño (mayores de 5 µm de diámetro) la tendencia es a caer sobre las superficies (suelos, mesas o cualquier objeto que esté a 1-1,5 m de distancia) y por este motivo se recomienda el lavado de manos como una medida de gran eficacia frente a la difusión del virus. El grado e intensidad de replicación del virus en la mucosa respiratoria, la acción de la NA viral que facilita la ruptura de la mucoproteína de las secreciones y la formación de gotitas muy pequeñas cargadas de virus son propiedades biológicas distintas entre unas cepas y otras, sobre todo entre virus de origen animal aviar, mamíferos y humanos. Tras un periodo de incubación corto (1-4 días) la enfermedad debuta de forma abrupta con fiebre y escalofríos, síndrome de malestar general, fatiga, debilidad y dolor de cabeza y mialgia. Se acompaña de signos respiratorios como tos no productiva, dolor de garganta y rinitis. Entre los niños también puede ser común las náuseas y vómitos, la otitis media ⁸. En el examen físico se puede encontrar, fiebre, taquicardia, hiperemia faríngea, y linfadenopatía cervical en pacientes jóvenes. Algunos pacientes pueden desarrollar astenia postinfluenza. La severidad del cuadro depende de la experiencia inmunológica previa con variantes antigénicamente relacionadas ⁹. El riesgo de desarrollar complicaciones graves de la influenza es más elevado en personas en los extremos de la vida, así como en aquellos con condiciones médicas de base como son las neumopatías crónicas, diabetes o enfermedad cardíaca. En estas personas, la influenza puede exacerbar condiciones médicas de base y producir neumonía primaria por influenza o condicionar la aparición de neumonías bacterianas secundarias. La etiología mas frecuente de las neumonías secundarias son las siguientes: Streptococcus pneumoniae en 48%, Staphylococcus aureus en 19%, y Hemophilus influenza no tipificable en 11% de los casos. En la pandemia de 1918-1919 la neumonía viral primaria ocurrió principalmente en personas con valvulopatías cardíacas, como la estenosis mitral de origen reumático. Otras complicaciones del tracto respiratorio incluyen sinusitis bacteriana, bronquitis, traqueobronquitis y otitis media. Puede ocurrir muerte en 0,5-1 en 1000 casos y la mayoría de las muertes ocurren en personas mayores de 65 años ¹⁰.

TABLA 1

COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA INFLUENZA
Neumonía bacteriana secundaria (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Hemophilus influenzae</i>)
Neumonía viral primaria
Exacerbaciones de bronquitis crónica, asma y otras enfermedades pulmonares
Exacerbaciones de enfermedades cardiovasculares (insuficiencia cardíaca congestiva)
Síndrome de Reye
Síndrome de choque tóxico
Encefalopatía/ encefalitis
Muerte

Los datos epidemiológicos de la pandemia del 2009 indicaron que existen factores de riesgo para la población pediátrica y adultos jóvenes. Estos abarcan un amplio espectro de enfermedad que comprende desde un cuadro no febril, enfermedad leve de vías respiratoria superiores, enfermedad febril severa hasta complicaciones fatales que incluyen neumonía rápidamente progresiva. Aproximadamente 10 a 30% de los pacientes hospitalizados requiere admisión a la unidad de cuidados intensivos y los pacientes críticos incluyen aquellos que desarrollan enfermedad del tracto respiratorio rápidamente progresiva, falla respiratoria aguda, SIRA, con hipoxemia refractaria. Otras complicaciones severas incluyen infección bacteriana secundaria, choque séptico, falla renal, disfunción orgánica múltiple, miocarditis, encefalitis, y exacerbación de enfermedades crónicas como EPOC, asma y falla cardíaca congestiva¹³. De dichos factores de riesgo reportados se encuentran :

- 1.- Lactantes y preescolares, particularmente aquellos menores de dos años de edad
- 2.-Mujeres embarazadas
- 3.- Personas de cualquier edad con cualquier enfermedad pulmonar crónica coexistente (ej. Asma o EPOC)
- 4.- Personas con cualquier enfermedad cardíaca (falla cardíaca congestiva)
- 5.- Personas con problemas metabólicos (ej. Diabetes)
- 6.-Personas con enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica, ciertas condiciones neurológicas (incluyendo neuromusculares, neurocognitivos, y trastornos convulsivos), hemoglobinopatías, inmunosupresión u otras condiciones primarias de inmunocompromiso, VIH, condiciones secundarias de inmunocompromiso por medicamentos o malignidad.
- 7.- Pediátricos que reciben aspirina de manera crónica
- 8.- Personas de 65 años de edad o mayores.

Un factor de alto riesgo reportado durante la pandemia para complicaciones severas fue la obesidad particularmente obesidad mórbida.¹³

DESCRIPCIÓN DE CASOS

INFLUENZA NO COMPLICADA: Enfermedad leve que incluye síntomas como fiebre, tos, estornudos, cefalea, mialgias y malestar general.

Enfermedad gastrointestinal que puede estar o no presente y que se caracteriza por la presencia de diarrea, vómito especialmente en pediátricos con o sin evidencia de deshidratación.

INFLUENZA COMPLICADA: Presencia clínica de taquipnea, disnea, hipoxia y /o signos radiológicos de enfermedad de vías respiratorias inferiores (neumonía), manifestaciones de sistema nervioso central (encefalopatía, encefalitis) deshidratación severa o la presencia de complicaciones secundarias como falla renal aguda, disfunción multiorgánica y choque séptico. Otras complicaciones pueden incluir rabdomiolisis o miocarditis.

Exacerbación de enfermedades crónicas como EPOC, asma falla renal o hepática, diabetes u condiciones cardiovasculares.

Cualquier otra condición que requiera hospitalización para manejo clínico.¹⁴

La complicación más frecuente de la gripe es la neumonía bacteriana, aunque la neumonía primaria viral es más grave: es la gripe que no se resuelve, con hallazgos radiológicos de infiltrados difusos intersticiales y distrés respiratorio agudo e hipoxia. La gripe puede agravar estados previos de enfermedades cardíacas y/o pulmonares crónicas previas y también se ha asociado a encefalopatía¹⁵. infiltrados intersticiales, infiltrados lobares parcheados en un lóbulo o varios y finalmente progreso a una apariencia difusa bilateral en vidrio esmerilado, incluso consolidaciones y broncograma aéreo.

DIAGNOSTICO

Un caso confirmado de infección del virus de influenza A (H1N1)swl se define como una persona con una enfermedad parecida a la influenza con una prueba de laboratorio que confirme la infección por virus de influenza A (H1N1)swl por uno o más de las siguientes pruebas de laboratorio:

1. RT-PCR en tiempo real.
2. cultivo del virus.

En la fase actual de transmisión sostenida solamente están indicadas en los siguientes casos:

- Casos de Infección Respiratoria Aguda Grave que requiere hospitalización.
- Casos que ingresen como estudio de laboratorio en las Unidades Centinela.

Recolección de las muestras

Se deben realizar lo antes posible luego de la aparición de la enfermedad. Las muestras respiratorias son las de elección:

- Hisopado nasofaríngeo
- Aspirado nasofaríngeo
- Hisopado nasal y orofaríngeo combinado

En pacientes intubados se cuenta además con la opción del aspirado endotraqueal y el lavado bronquioalveolar.

Pruebas recomendadas

• Cultivo de virus:

El aislamiento del nuevo virus de influenza A (H1N1)swl es diagnóstico de infección. Los resultados se pueden obtener entre 7 a 10 días por lo que no es útil para el manejo clínico. Un cultivo negativo no excluye infección por el nuevo virus. Para el diagnóstico del nuevo virus de influenza A (H1N1)swl se realiza el cultivo y secuenciación del genoma.

• RT-PCR en tiempo real:

Está recomendada para la confirmación del nuevo virus de influenza A (H1N1)swl. La prueba de RT-PCR puede ser positiva para influenza A pero negativa para los subtipos estacionales H1 y H3. En ese caso se debe confirmar la presencia del nuevo virus de influenza A (H1N1)swl con un RT PCR específica. El tiempo aproximado para tener el resultado es de 24 hrs, pero el protocolo de la OMS indica repetir las determinaciones negativas a fin de confirmar el diagnóstico por lo que se requiere un tiempo adicional.

• Inmunofluorescencia (IFD o IFI)

Puede distinguir entre influenza A y B. Un paciente con un test positivo para influenza A por este método cumple con el criterio de caso sospechoso. Sin embargo no es posible diferenciarlo del estacional. La inmunofluorescencia depende de la calidad de la muestra clínica, de la experiencia del operador, y tiene una sensibilidad y especificidad desconocida para detectar el nuevo virus. Por consiguiente, un resultado negativo puede ser un falso negativo y no debe ser asumido como diagnóstico final para el nuevo virus. El resultado se puede obtener en el mismo día de la toma de muestra.

- ***Método rápido para detección de influenza***

Algunos tests rápidos disponibles pueden diferenciar entre influenza A y B. Un paciente con un test rápido positivo para influenza A (cromatografía) cumple con el criterio de caso sospechoso para el nuevo virus de influenza A (H1N1) swl, sin embargo no es posible diferenciarlo del estacional. Esta prueba tendría una sensibilidad baja del 27 % y una especificidad del 97% para detectar el nuevo virus de influenza A (H1N1) swl, y una sensibilidad subóptima para detectar el estacional. Por consiguiente, un test rápido negativo puede ser un falso negativo y no se puede asumir como diagnóstico final para el nuevo virus, lo que sería de limitada utilidad.

TRATAMIENTO

De acuerdo a la evidencia disponible en la etapa actual no se requiere contar con ninguna prueba de diagnóstico laboratorial para decidir el inicio del tratamiento. El nuevo virus Influenza A (H1N1) es sensible a los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir), siendo su principal mecanismo de acción bloquear la salida de las células de los virus replicados. Aunque los ensayos clínicos con oseltamivir fueron realizados sobre casos de Influenza estacional, demostrando una reducción de la duración de los síntomas en 1,3 días, esta droga ha sido aprobada para su uso contra la nueva Influenza A (H1N1) debido a la susceptibilidad de esta cepa¹⁷ Para optimizar la efectividad del tratamiento, éste debe administrarse en las primeras 48 horas del inicio de síntomas; sin embargo, se considera que puede ofrecer beneficios incluso si se administra después en pacientes con neumonía o con enfermedad progresiva (a pesar que no se cuenta con ensayos clínicos). La duración del tratamiento es de cinco días, pero existe la posibilidad de ampliar el tiempo de tratamiento – en casos graves– hasta diez días, dado que existe evidencia de la presencia de virus de la nueva Influenza A (H1N1) hasta el octavo día en personas que con tratamiento antiviral previo durante cinco días. Debido a la posibilidad de complicaciones severas y neumonías rápidamente progresivas reportadas durante el desarrollo de esta pandemia, ante un caso de Influenza asociado a un cuadro clínico de neumonía se recomienda iniciar antibióticoterapia empírica y reajustarla de acuerdo a los resultados de los análisis microbiológicos correspondientes¹⁸.

JUSTIFICACION

Dentro de las estrategias diagnósticas y terapéuticas en el ámbito hospitalario, es importante identificar aquellos factores de riesgo que pueden incrementar la morbimortalidad en un problema de salud pública como lo representa de forma ejemplar la enfermedad por el virus de la influenza. Es de particular relevancia hacer énfasis en la población del paciente crítico no solo por su contexto del estado de gravedad que lo rodea sino además por la trascendencia que cobra ante los distintos escenarios en los que se ubica la población de una unidad de cuidados intensivos. En este estudio se demuestra las potenciales consecuencias que acarrea esta infección y adquiere mayor matiz en esta última década al enfrentarnos a esta pandemia de principios de siglo que pone a prueba la capacidad tanto de recursos materiales como humanos. Dentro de las patologías más comunes en las áreas críticas se encuentra los procesos respiratorios de origen infeccioso y no debemos subestimar la posibilidad del agente viral y sus potenciales consecuencias desde la falla multiorgánica hasta la muerte del paciente.

OBJETIVO

Hacer un análisis descriptivo de la evolución en los pacientes con influenza en la unidad de cuidados intensivos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, y analizar los marcadores de gravedad asociados. Se realizó comparación entre los dos tipos de influenza H1N1 y la estacional.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y observacional en donde se incluyeron todos los pacientes con un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda con el diagnóstico de influenza tanto tipo A estacional como por influenza H1N1 que requirieron ingreso a la unidad de cuidados intensivos del Instituto nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el periodo de la pandemia de dicha enfermedad en un intervalo de seis meses.

Se registraron treinta variables descriptivas, demográficas y de laboratorio.

Se utilizaron como variables descriptivas la media y desviación estándar. Cuando se requirieron comparara poblaciones se utilizo la t student. Se tomo como significativa una $p < 0.05$, cuando fue necesario construir intervalos de confianza, se realizaron al 95%.

Se utilizó el programa estadístico MINITAB 13.1.

RESULTADOS

Se incluyeron a 18 pacientes en estado crítico que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos, todos ellos requirieron ventilación mecánica invasiva. Se encontró que la mortalidad del grupo fue de 27.7% (n=5). De los cuales catorce pacientes tuvieron influenza H1N1 y cuatro de ellos con influenza A estacional.

El porcentaje de mortalidad de los pacientes con influenza H1N1 fue de 21% y en el grupo de influenza A estacional de 50%. Se encontró un riesgo relativo de 0.42 (0.15, 10.2).

El índice de Kirby promedio fue de 100+/- 42 y el APACHE II de 16.9 +/- 4.2.

El APACHE II para los pacientes con diagnóstico de influenza H1N1 fue de 16.57+/-3.80 y el de influenza A estacional 15.06 +/- 3.20 p 0.845 (-0.09, 0.11).

Sin embargo, con la regresión binomial no se observó correlación entre el tipo de influenza (respecto a H1N1 o A estacional) y la mortalidad: r cuadrada de 3.2% p 0.478.

El SOFA en promedio de todo el grupo fue de 9 +/- 3.6.

DISCUSION

La Influenza es una de las primeras causas de muerte entre todas las enfermedades infecciosas. En los Estados Unidos mueren por año 30.000 individuos por causa de la influenza, principalmente niños menores de 4 años, adultos mayores, y personas de cualquier edad con enfermedades de base como la diabetes, asma, enfermedades pulmonares crónicas, del corazón y otras crónicas que disminuyen las defensas. Los riesgos de complicaciones, hospitalizaciones y muerte por influenza son más altos entre personas de 65 años o más, niños de muy corta edad y personas de cualquier edad con algunas condiciones subyacentes de salud, entre ellas la diabetes. Los riesgos de complicaciones, hospitalizaciones y muerte por influenza son más altos entre personas de 60 años o más, niños de muy corta edad y personas de cualquier edad con algunas condiciones subyacentes de salud comparado con niños sanos de más edad y adultos más jóvenes.

Las muertes relacionadas con la Influenza pueden ser consecuencia de la neumonía y también de la exacerbación de condiciones cardiopulmonares y otras enfermedades crónicas. Los adultos de más edad comprenden más de 90% de muertes atribuidas a neumonía e influenza. Las muertes por neumonía e influenza podrían estar aumentando en parte debido al incremento en el número de personas mayores. Recientes publicaciones muestran la preocupación de las autoridades internacionales como la Organización Mundial de la Salud, OMS, sobre la circulación del virus de la influenza y su impacto en la comunidad y en grupos de riesgo.

La mortalidad asociada con la influenza varía por temporada porque las temporadas de gripe con frecuencia fluctúan en duración y severidad. Los CDC calculan que aproximadamente 36,000 personas mueren por causas relacionadas con la gripe cada año, en promedio, durante la década de 1990 en los Estados Unidos, 90 por ciento de estas muertes ocurrieron en personas de 65 o más años. Esto incluye a personas que murieron por complicaciones secundarias de la influenza.

Esta estimación provino de un estudio de Thompson y cols ¹⁹ que brindó un análisis sobre las temporadas de influenza desde 1990-91 hasta 1998-99 y este análisis está basado en la cantidad de personas cuya causa subyacente de

muerte en su certificado de defunción fue especificada como una enfermedad respiratoria o circulatoria. Durante estos años, la cantidad aproximada de muertes pasó de 17,000 a 52,000. Esta cifra fue corroborada en 2009, cuando un estudio realizado por los CDC ²⁰ calculó las muertes relacionadas con la influenza de temporada comparando distintos métodos, incluyendo los métodos utilizados en el estudio JAMA de 2003 pero utilizando información más reciente. Los resultados de este estudio mostraron que durante este período de tiempo se produjeron, en promedio, 36,171 muertes relacionadas con influenza por año.

En México se observó un marcado incremento de infecciones respiratorias y casos de neumonía asociados a la enfermedad viral ^{21 22}, y la gran tasa de casos y la presencia de enfermedad crítica ocurrieron aquí con 5029 casos y 97 muertes documentadas entre el 18 de marzo y el 1º de junio del 2009 ²³. El CDC reportó el número de pacientes hospitalizados en los Estados Unidos de abril a junio del 2009 que describe 272 pacientes hospitalizados por más de 24 horas y de los cuales el 25% requirieron admisión a la unidad de cuidados intensivos, 63% requiriendo ventilación mecánica invasiva, con una mortalidad reportada del 28%. ²⁴. Por otro lado, una revisión de pacientes críticos de Canadá demostró que la media de edad de pacientes afectados fue de 32 años con aparente predilección por el género femenino con 67% de los casos, la obesidad mórbida fue el hallazgo más común de estos enfermos como condición comórbida observándose en 30% de ellos ²⁵.

En nuestro grupo de pacientes críticos de la unidad de terapia intensiva del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán se encontró un porcentaje de defunciones correspondientes a 27.7% los cuales semejan en gran parte a las series de casos previamente mencionadas. Sin embargo aquí se incluyó no únicamente pacientes con el diagnóstico de influenza A H1N1 sino también a los pacientes con diagnóstico de influenza A estacional que representaron el 22.2% del grupo total de pacientes críticos con un porcentaje de mortalidad de 50% comparado con 21% de los pacientes con diagnóstico de influenza H1N1, aunque por el análisis de regresión no se observó una relación entre la variedad de la especie viral respecto al impacto de la mortalidad. Cabe mencionar que el 50% de la población de enfermos con el cuadro estacional fueron derivados de otro centro hospitalario por su mala respuesta, incluso en fase de fibrosis pulmonar, lo cual pudo haber condicionado una mortalidad mayor que en el grupo contrario. Llama la atención otros hallazgos como el Kirby promedio de 100 +/- 42 que si bien es un dato estadísticamente disperso, en correlación con la puntuación de

Apache II de 16.57 en el grupo de H1N1 y 15.06 en de la A estacional así como el SOFA de 9 en promedio, nos muestran la magnitud del estado de gravedad en estos enfermos y por ende quizá se pueda establecer la analogía con el porcentaje de defunciones similar a los reportados en otras series distintas, tal vez la diferencia radica en que éstas últimas se dirigen de manera muy puntual al análisis de la morbilidad en relación el virus A H1N1; resultaría por ello interesante conocer en muestras mas grandes si existe alguna diferencia en el impacto de morbilidad la variedad del virus como factor pronóstico. Sin embargo, los múltiples estudios que se reportan en la literatura nos llevan a inferir que como se vio en el análisis de este estudio, no guarda ninguna relación respecto a otros factores de riesgo importantes y ya demostrados como las condiciones comórbidas de enfermedad cardiovascular previa, enfermedad pulmonar crónica y obesidad mórbida entre otros. En otros reportes, la tasa de mortalidad de pacientes críticos, específicamente aquellos con ventilación mecánica fue mayor como se ejemplifica en el estudio de Pérez Padilla y cols²⁶ quienes reportan doce pacientes bajo ventilación mecánica con siete defunciones, todos ellos con neumonía por influenza H1N1 representando esto un porcentaje de 58.33%. Sin embargo, esto no representa una comparación absoluta ya que habría que analizar las variables de ese grupo en particular para encontrar una explicación precisa de dicha diferencia. Por otro lado, Kumar y cols²⁵ reportan una tasa de mortalidad en los pacientes críticos a 90 días de 17.3%(intervalo de confianza de 95 %, 12.0%-24.0%; n=29).

Independientemente de estos datos, lo que nos lleva a concluir los datos arrojados es la relevancia de la enfermedad por sus costos económicos y humanos y su trascendencia a nivel global como un problema cosmopolita de salud y el considerar específicamente en la población de riesgo el identificar aquellos factores de mal pronóstico para incidir sobre ellos y modificar a la baja la morbilidad.

CONCLUSIONES

De los datos descriptivos y la comparación se observa que los pacientes ingresaron a la unidad de cuidados intensivos con un problema respiratorio severo, pero en iguales condiciones de gravedad para ambos grupos tanto para infección por virus de influenza A estacional como de H1N1, así como la misma condición de fallas orgánicas. Sin embargo, hay un riesgo de mortalidad mayor (el doble) con la influenza estacional en relación al H1N1. Se requiere una muestra mayor y más homogénea entre ambos grupos para poder sostener lo que se afirma.

REFERENCIAS

- 1.-Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Microbiología médica. 5º ed. Madrid. Elsevier España 2006
- 2,. Sherris J, Ryan K, Ray C, Sapiña Renard S. Microbiología médica. 4º ed. México: Mcgraw-Hill Interamericana; 2004
- 3.- BROWN I.H., HARRIS P.A., MCCAULERY J.M. & ALEXANDER D.J. (1998). Multiple genetic reassortment of avian and human influenza A viruses in European pigs, resulting in the emergence of the H1N2 virus of novel genotype. *J. Gen. Virol.*, 79, 2947–2955.
- 4.- CASTRUCCI M.R., DONATELLI I., SIDOLI L., BARIGAZZI G., KAWAOKA Y. & WEBSTER R.G. (1993). Genetic reassortment between avian and human influenza A viruses in Italian pigs. *Virology*, 193, 503–506
- 5.- Crosby AW. Influenza. In: Kiple KF, editor. *The Cambridge world history of human disease*. New York: Cambridge University Press; 1993. p. 807–11.
- 6.- Atmar RL. Influenza viruses. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al, editors. *Manual of clinical microbiology*. 9th edition. Washington, DC: ASM Press; 2007. p. 1340–51.
- 7.- Hayden FG, Palese P. Influenza virus. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, editors. *Clinical virology*. 3rd edition. Washington, DC:ASMPress; 2009. p. 943–76.
- 8.- CDC. Prevention and Control of Influenza. *MMWR* 2005;54(RR08):1-40.
- 9.- Fedson DS for the National Vaccine Advisory Committee. Adult immunization: summary of the National Vaccine Advisory Committee report. *JAMA*. 1993;153:2105-11

10.- Morishima T, Togashi T, Yokata S, et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis.* 2002;35:512-7.

11. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289: 179-86

12 Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999; 354: 1277-82

13.[http://www.who.int/csr/disease/swineflu/guidance/surveillance/WHO case definitions wine flu 2009 04 29](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/guidance/surveillance/WHO_case_definitions_wine_flu_2009_04_29).

14.http://www.who.int/csr/resources/publications/infection_control/en/index.html

15 McCullers JA, Facchini S, Chesney PJ, Webster RG. Influenza B Virus Encephalitis. *Clin Infect Dis* 1999;28:898-900.

16 Timothy M. Uyeki, Ramakrishna Prasad, Charles Vukotich, Low Sensitivity of Rapid Diagnostic Test for Influenza , *Clinical Infectious Diseases* 2009

17 World Health Organization. WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. Geneva: WHO; 2009.

18 World Health Organization. Clinical management of human infection with new influenza A (H1N1) virus: initial guidance. Geneva: WHO; 2009.

19 William W. Thompson, PhD; David K. Shay, MD, MPH; Eric Weintraub, MPH; Lynnette Brammer, MPH; Nancy Cox, PhD; Larry J. Anderson, MD; Keiji Fukuda, MD, MPH *JAMA.* 2003;289:179-186.

20.- Thompson et al. (2009) Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods. *Influenza and Other Respiratory Viruses* 3(1), 37–49.

21 World Health Organization. Global alert and response – influenza-like illness in the United States and Mexico. http://www.who.int/csr/don/2009_04_24/en/index.html. [Accessed 30 October 2009].

22 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: novel influenza A (H1N1) virus infections. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2009; 58:453–458.

23 Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009; 302:1880–1887.

24 Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *New England Journal of Medicine* 2009; 361:1935–1944.

25 Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009; 302:1872– 1879.

26 Rogelio Perez-Padilla, M.D. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. *New England Journal of Medicine* 2009;361:680-9.