



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO DE NEFROLOGÍA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN

"PREVALENCIA DE ALTERACIONES RENALES EN INFECCIÓN
POR VIRUS DE LA INFLUENZA A H1N1"

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALIDAD EN MEDICINA (NEFROLOGÍA)

PRESENTA:
MEDICO MIGUEL CARREÑO HERNÁNDEZ

Directos de Tesis: Dr. Arturo Reyes Marín
Médico Internista-Nefrólogo

MÉXICO, DF.

JULIO 2013



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.

DEDICATORIA:

A mi hijo MIGUEL a quien amo
inmensamente y a su corta edad
me ha brindado todo el apoyo y
comprensión

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa Soledad por su incondicional amor, apoyo, paciencia y comprensión.

A mis padres, Miguel y Rosalía por la comprensión y apoyo incondicional que me han brindado durante la realización de mis estudios y mi hermana Judith que siempre está a mi lado.

A mis Suegros, Don Vicente y Doña Lupita por el apoyo y paciencia que me han prestado durante esta etapa de mi vida

A mi asesor de tesis Dr. Arturo Reyes quien de manera desinteresada me ha compartido su experiencia y conocimientos en la elaboración de esta tesis

DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS

JEFE DE ENSEÑANZA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DRA. SOCORRO VITAL FLORES

JEFA DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DR. ARTURO REYES MARÍN

DIRECTOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE
NEFROLOGÍA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DR. MIGUEL CARREÑO HERNÁNDEZ

TESISTA
RESIDENTE TERCER AÑO DE
NEFROLOGÍA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	6
MARCO TEÓRICO.....	7
LESIÓN RENAL AGUDA.....	7
Definición.....	7
Clasificación.....	7
Etiología.....	8
<i>Prerenal.....</i>	<i>8</i>
<i>Renal.....</i>	<i>8</i>
<i>Postrenal.....</i>	<i>10</i>
Tratamiento.....	10
INFLUENZA AH1N1.....	12
Antecedentes.....	12
Etiología.....	12
Patogenia.....	13
Epidemiología.....	14
Factores de riesgo.....	14
Cuadro clínico.....	15
Influenza severa.....	15
Signos y síntomas de progresión.....	15
Diagnostico.....	16
Tratamiento.....	16
INFLUENZA A H1N1 Y LESIÓN RENAL AGUDA.....	19
PROBLEMA.....	21
JUSTIFICACIÓN.....	22
OBJETIVOS.....	23
DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	24
CRITERIOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	25
RECOLECCIÓN DE DATOS.....	26
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	26
RESULTADOS.....	27
ANÁLISIS Y CONCLUSIONES.....	30
BIBLIOGRAFÍA.....	31
TABLA 1.....	18
GRAFICA 1.....	28
TABLA 2.....	29
TABLA 3.....	29

INTRODUCCIÓN:

La lesión renal aguda es una enfermedad prevalente sobre todo en pacientes en estado crítico llegando a presentarse de un 30% a 60% según diferentes series de los pacientes internados en la UCI, de estos cerca de un 10% llegan a requerir Terapia de Reemplazo Renal. Durante la epidemia de infección por el virus de la Influenza A H1N1, la cual se caracterizo por ser una enfermedad de inicio insidioso, manifestándose como un cuadro gripal pero con afección importante sobre el estado general del paciente, predominando cuadro febril arriba de 38oC de difícil control, importante ataque al estado general, cefalea intensa, artralgias, tos con o sin expectoración así como datos de dificultad respiratoria la cual es generalmente progresiva llevando al paciente a falla respiratoria y con requerimiento de apoyo mecánico ventilatorio. Independientemente de la falla respiratoria los pacientes llegaron a desarrollar alteraciones renales las cuales condicionaban per se falla súbita de la función renal y por lo tanto desenlace fatal de la misma. Muchas causas condicionaban la falla renal destacando dentro de ellas la rabdomiolisis. Hasta el momento en nuestro país se han hecho pocos estudios sobre la repercusión renal de la infección por este virus, motivo del actual estudio en el cual se destacara cual ha sido y es la prevalencia de las alteraciones renales en pacientes con infección por virus de la Influenza A H1N1

MARCO TEÓRICO:

LESIÓN RENAL AGUDA

DEFINICIÓN:

La lesión renal aguda es el nuevo término para describir lo que anteriormente se denominaba como falla renal aguda (1). Refiriéndose a un síndrome clínico caracterizado por una rápida disminución de la función excretora renal en horas o días, con acumulación de productos nitrogenados como urea y creatinina. Otras características clínicas y de laboratorio son disminución en el volumen urinario, acumulación de metabolitos ácidos de la sangre, así como aumento de potasio y de fosfatos (2).

CLASIFICACIÓN:

Para la clasificación de la lesión renal aguda se han validado dos tipos de clasificaciones, los criterios de RIFLE y AKIN (3). Tiene una frecuencia de 1-9% de los pacientes hospitalizados (4), es especialmente más frecuente en pacientes críticos en donde la prevalencia llega a ser mayor a 40% al momento de la admisión a UCI si es que presentan sepsis, y una ocurrencia de hasta el 36% 24hrs después de su ingreso. (5) La forma más común de desarrollar Lesión Renal Aguda es que esta es de origen prerrenal en la mayoría de los casos, y gran parte debida a sepsis (6).

TABLA 1. Estadificación de la Lesión Renal Aguda

Estadio	Creatinina Sérica	Diuresis
1	1.5-1.9 veces la basal o incremento \geq de 0.3 mg/dl	< 0.5 ml/kg/h 6-12 hrs
2	2.0-2.9 veces la basal	< 0.5 ml/kg/h >12 hrs
3	3.0 veces la basal o Incremento $>$ de 4.0 mg/dl o Inicio de terapia de reemplazo renal o Pacientes jóvenes menores de 18 años con un descenso de la TFG $<$ a 35 ml/min por 1.73m ²	< 0.3 ml/kg/h >24 hrs o Anuria por más de 12 hrs

ETIOLOGIA:

La Lesion Renal Aguda se categoriza segun causas pre-renales, renales y post-renales

Pre-renal

Es la causa más frecuente de LRA (55 al 70%). La insuficiencia renal prerrenal, implica que la disminución de la tasa de filtración glomerular es secundaria a hipoperfusión renal. Es potencialmente reversible si el agente causal es eliminado(21).

Hipovolemia

- Hemorragias, quemaduras, deshidratación, fiebre prolongada
- Perdida por vía gastrointestinal (vómitos, diarrea)
- Perdida por vía renal (diuréticos, diuresis osmótica, insuficiencia suprarenal)
- Secuestro de líquido en el espacio extravascular: pancreatitis, peritonitis, traumatismos, hipoalbuminemia

Bajo gasto cardiaco

- Cardiopatías de diversa índole que cursan con gasto cardiaco bajo (valvulopatias, miocardiopatias, arritmias, taponamiento, pericarditis)
- Hipertensión pulmonar, embolia pulmonar

Alteraciones de la resistencia vascular renal y periférica

- Vasodilatación sistémica (sepsis, anestesia, anafilaxis)
- Vasoconstricción renal (Hipercalcemia, noradrenalina, adrenalina, ciclosporina)

Renal

Daños al riñón en sí mismo, también denominada: parenquimatosa o intrínseca. Constituye el 25% de las causas de IRA. Esta lesión puede afectar a diferentes niveles estructurales sea tubular, glomerular, intersticial o vascular(21).

- Necrosis tubular aguda: representa el 70 % de los casos de IRA intrínseca.
 - Isquémica: es la causa más frecuente.

- Nefrotoxicidad: Toxinas o medicamentos: antiinflamatorios no esteroideos, AINES, antibióticos aminoglucósidos, contrastes yodados, litio, metales pesados, y toxinas endógenas: hiperuricemia, hipercalcemia.
- Rabdomiólisis (destrucción del tejido muscular), la resultante liberación de mioglobina en la sangre afecta al riñón. Puede ser causado por lesiones (especialmente lesiones por aplastamiento y trauma brusco? extensivo), estatinas, MDMA (éxtasis), y algunas otras drogas
- Hemólisis (destrucción de los glóbulos rojos de la sangre), la hemoglobina daña los túbulos. Esto puede ser causado por varias condiciones como la anemia falciforme y el lupus eritematoso
- Lesión Tubulo-Intersticial
 - Infecciones (citomegalovirus, cándida, leptospira), usualmente sepsis (inflamación sistémica debido a infección), raramente del riñón mismo, llamada pielonefritis
 - Reacciones alérgicas a fármacos (AINES, antibióticos, diuréticos)
- Lesión Glomerular
 - Glomerulonefritis aguda que puede deberse a una variedad de causas, como enfermedad de la membrana de basamento glomerular/Síndrome de Goodpasture, granulomatosis de Wegener o nefritis de lupus aguda con lupus eritematoso sistémico
 - Hipertensión arterial maligna
 - Vasculitis
 - Esclerodermia
 - Síndrome Urémico Hemolítico
 - Eclampsia
 - Púrpura trombótica trombocitopénica
- Lesión de grandes vasos
 - Obstrucción de arterias renales (trombosis, embolia)
 - Obstrucción de venas renales (trombosis, daño por compresión)

- Mieloma múltiple, debido hipercalcemia o a la nefropatía por cilindros (el mieloma múltiple también puede causar insuficiencia renal crónica por un mecanismo diferente).

Post-renal:

La obstrucción de las vías urinarias es responsable de menos de 5% de las IRA, sus causas son (21):

- Medicamentos que interfieren con el normal vaciado de la vejiga
- Hipertrofia benigna de próstata o cáncer de próstata
- Piedras del riñón (cálculos renales)
- Masa ocupante de origen maligno (neoplasia) (como por ejemplo cáncer de ovario, cáncer colorrectal).
- Catéter urinario obstruido.

TRATAMIENTO:

El fallo renal agudo puede ser reversible si se trata apropiadamente. Las principales intervenciones son monitorear la toma y salida de líquidos tan de cerca como sea posible. La inserción de un catéter urinario es útil para monitorear la salida de la orina así como aliviar la posible obstrucción de salida de la vejiga, como por ejemplo cuando hay una próstata agrandada (21).

Hidratación

En la ausencia de sobrecarga de líquidos, típicamente el primer paso para mejorar la función renal es administrar líquidos intravenosos, usualmente solución de cloruro de sodio al 0,45%. La administración de líquidos puede ser monitoreada con el uso de un catéter venoso central para evitar sobre o sub reemplazo de líquidos. Si la causa es la obstrucción del tracto urinario, puede ser necesario el desahogo de la obstrucción con una nefrostomía o un catéter urinario (21).

En pacientes con oliguria y sin sobrecarga de volumen se indica iniciar tratamiento con líquidos, normalmente es 500-1000ml de solución 0,9% infundidas durante 30-60 minutos, monitoreando constantemente para evitar sobrecarga hídrica, en dado caso está indicado

administrar diuréticos. Si la sobrecarga de volumen no responde debe plantearse la diuresis o la ultrafiltración.

Tratamiento farmacológico

Las dos más serias manifestaciones bioquímicas de la falla renal aguda, la acidosis metabólica y la hipercalemia, pueden requerir tratamiento médico con la administración de bicarbonato de sodio y medidas antihipercalemicas, a menos que se requiera la diálisis.

Si la hipotensión arterial prueba ser un problema persistente en el paciente repleto de fluido, pueden ser suministrados adrenalina u otros inótrópos para mejorar el gasto cardiaco y la perfusión renal. Puede ser usado un catéter de Swan-Ganz para medir la presión de la obstrucción de la arteria pulmonar para proporcionar una guía de la presión arterial izquierda (y así a la función izquierda del corazón) como un blanco para el soporte inotrópico.

Diálisis renal

La falta de mejora con la resucitación líquida, la hipercalemia resistente a la terapia, la acidosis metabólica o la sobrecarga de líquidos puede hacer necesario el soporte artificial en la forma de diálisis o hemofiltración. Dependiendo de la causa, una proporción de pacientes nunca recuperará la función renal completa, teniendo así insuficiencia renal terminal requiriendo de diálisis de por vida o de un trasplante de riñón.

Modificación de la dieta

La ingesta total de calorías debe ser de 35-50kcal/kg/día para evitar el catabolismo. Pacientes en condiciones especiales (desnutrición o postoperatorio) necesitan una ingesta proteica más alta y probablemente diálisis precoz, la ingesta de sodio se restringe a 2-4 gr diarios, el potasio se restringe a 40 mEq diarios y el fósforo a 800 mg diarios (21).

INFLUENZA A H1N1

ANTECEDENTES:

A lo largo de la historia se han descrito 4 importantes pandemias de infección por virus de Influenza, la cual sucede cuando un virus de Influenza animal infecta a un Humano y adquiere a través de la mutación genética la habilidad de trasmisión humano-humano (22). Las pandemias ocurridas en el siglo pasado fueron en los años 1918, 1957 y 1968. la pandemia de 1918 fue conocida como "la Gripe española" única debido al gran número de muertes entre personas jóvenes y sanas. en EU se registraron un total de 546,000 muertes. las pandemias de 1957 y 1968 no registraron tantas muertes como la de 1918 sin embargo el número de muertes fue mayor que en las infecciones por Influenza estacional (23). En enero de 1976 surge una nueva Influenza porcina entre los soldados de Fort Dix, New Jersey, falleciendo 1 soldado y 230 fueron infectados surgiendo la necesidad de iniciar un programa de vacunación (24). Se tienen reportes sobre la existencia de la Influenza A H1N1 desde 1950 resurgiendo en 1977 encontrando similitudes entre ambas cepas. no siendo hasta el año de 2009 cuando surge la pandemia estudiada. En el verano de 2009 surge una nueva cepa del virus de Influenza porcina en México y desminándose por viajeros alrededor del mundo, resultando en la primera pandemia por Influenza desde 1968, en octubre de 2009, 195 países habían reportado casos confirmados de Influenza Humana H1N1, de moderada a severa intensidad del cuadro con resultados fatales (29).

ETIOLOGÍA

La gripe **H1N1** o **H1N1 humana** es un subtipo de Influenza virus tipo A del virus de la gripe, perteneciente a la familia de los Orthomyxoviridae. El H1N1 ha mutado en diversos subtipos que incluyen la gripe española (extinta en la vida silvestre), la gripe porcina, la gripe aviar y la gripe bovina. La cepa mantiene su circulación después de haber sido reintroducida en la población humana en los años 1970. Cuando se comparó el virus de 1918 con el actual, el virólogo Jeffery Taubenberger descubrió que únicamente hubo alteraciones en solo 25 a 30 aminoácidos de los 4.400 que componen el virus. Estos ligeros cambios pueden convertir al virus en una enfermedad que se puede transmitir de persona a persona (7).

PATOGENIA

La habilidad del virus de la influenza para infectar una especie específica está determinada por la habilidad del virus para atacar, replicarse y brotar de las células del hospedero. El ataque inicia al momento del contacto de la hemaglutinina del virus sobre el receptor de ácido siálico de la superficie de las células del hospedero, en especial sobre la galactosa a 2,6 y a 2,3 del receptor de ácido siálico, los cuales se encuentran en células no ciliadas que son más prevalentes en el tracto respiratorio superior para a 2,6 y en células ciliadas del tracto respiratorio superior para a 2,3. Una vez ingresado el virus este codifica para tres proteínas poliméricas PA, PB1, PB2, y la proteína NP que forma el complejo proteínico RNP responsable de la transcripción y replicación viral (12).

La célula importa el virus mediante endocitosis. Los ciclos de replicación duran entre 4 y 6 horas. En el endosoma así formado, parte de las proteínas de hemaglutinina fusionan la cubierta viral con la membrana vacuolar, liberando las moléculas de ARN vírico, proteínas accesorias y de ARN polimerasa al citoplasma (25). Estas proteínas y el ARN forman un complejo que es transportado al núcleo celular, donde la ARN polimerasa comienza a transcribir copias complementarias positivas del ARN inverso (antisentido). El ARN vírico puede ser devuelto al citoplasma y traducido, o permanecer en el núcleo. Las proteínas víricas recién creadas son también secretadas mediante el aparato de Golgi hacia la superficie celular (en el caso de la neuraminidasa y la hemaglutinina) o transportadas de vuelta al núcleo para fijarse al ARNv y formar nuevas partículas víricas. Otras proteínas víricas tienen múltiples acciones en la célula huésped, incluyendo la propia degradación del ARN celular con el fin de emplear los nucleótidos resultantes para la síntesis de más ARNv e inhibiendo la transcripción del ARN celular. El genoma vírico está compuesto por ocho segmentos de ARN de una sola cadena (monocatenario) (26).

El ARN inverso formado dará lugar al genoma de futuros virus, ARN polimerasa y otras proteínas virales que se ensamblarán en un nuevo virión con capacidad infectante. Las moléculas de hemaglutinina y neuraminidasa se agrupan formando protuberancias en la membrana celular. El ARN vírico y las proteínas de la nucleocápside salen del núcleo y entran en estas protuberancias de la membrana. Los virus maduros se abren al exterior de la célula en una esfera de fosfolípidos de membrana, adquiriendo hemaglutinina y neuraminidasa junto con esta cubierta membranosa. De nuevo, las partículas víricas así formadas se adherirán a nuevas células huésped mediante las hemaglutininas transportadas; los virus maduros se liberan entonces una vez que las neuraminidasas

rompen los residuos de ácido siálico de la célula huésped. Tras la liberación de la nueva generación de partículas víricas, la célula huésped muere (27).

Aproximadamente una vez cada diez mil nucleótidos (la longitud del ARN del virus), la ARN polimerasa comete un error en la inserción de un nucleótido (debido a la ausencia de enzimas de prueba de lectura de ARN) lo que ocasiona que casi cada nuevo virus creado porta al menos una mutación. Esas mutaciones provocan la variación antigénica de los virus y las dificultades del sistema inmunitario para identificarlos como tales y eliminarlos (28).

EPIDEMIOLOGIA

Actualmente, existen algunas mutaciones del virus H1N1 en la vida silvestre, causando al menos la mitad de infecciones de gripe ocurridas durante el año 2006. Desde mediados de marzo de 2009, al menos 900 casos mortales han ocurrido en Europa y América por la pandemia de una nueva cepa de H1N1. La situación al 14 de junio del 2009 registrada por la OMS es de 29.669 casos confirmados de gripe provocada por la nueva cepa del virus H1N1 y cientos de casos mortales en total a nivel mundial. Haciendo un seguimiento diario de los últimos datos publicados por la OMS, el número de pacientes declarados se dobla cada día en distintos países (7).

FACTORES DE RIESGO

- Infantes y niños menores en particular menores de 2 años
- Mujeres embarazadas
- Personas de cualquier edad con Enfermedad Pulmonar Crónica
- Personas de cualquier edad con Enfermedad Cardiovascular
- Personas con Enfermedad Metabólica
- Personas con Enfermedad Renal Crónica, Enfermedad Hepática Crónica, alteraciones Neurológicas, Hemoglobinopatías, o Inmunosupresión, infección por HIV, Malignidad
- Niños recibiendo tratamiento con Aspirina
- Personas mayores de 65 años
- Obesidad

CUADRO CLÍNICO

La influenza es una infección de las vías respiratorias causada por el virus A o B que ocurre principalmente en la etapa invernal, una consecuencia fatal de esta infección es cuando alcanza las vías respiratorias inferiores y se sobre agrega infección bacteriana (8-9). Clínicamente se caracteriza por signos y síntomas que involucran tanto el tracto respiratorio superior como inferior con afección sistémica caracterizada por fiebre (100%), tos (90%), mialgias (80%), congestión faríngea (70%), coriza (47%), odinofagia (47%), cefalea (37%) y vomito (23%) (10). la neumonía es la manifestación más severa de la enfermedad principalmente en pacientes con factores de riesgo como inmunosupresión, obesidad, enfermedades crónicas y extremos de la vida , típicamente se presenta en la radiografía de tórax con infiltrado reticular o reticulonodular, así como patrón reticular difuso bilateral, incluso con zonas de consolidación. El periodo de Incubación es aproximadamente de 2-3 días, pero el rango se amplía a 7 días (11).

Durante la epidemia se observó que tanto los niños como los jóvenes adultos fue la población más afectada, desarrollando incluso neumonía rápidamente progresiva (29).

INFLUENZA SEVERA

Clínicamente se presenta con disnea, taquipnea, taquicardia, hipoxia, hallazgos radiográficos de neumonía, afección a sistema nervioso central (encefalopatía o encefalitis), deshidratación severa, lesión renal aguda, falla multiorganica, choque séptico, incluso rabdomiolisis o miocarditis (29).

SIGNOS Y SÍNTOMAS DE PROGRESIÓN

Pacientes que inicialmente se presentan con una influenza no complicada pueden progresar a una enfermedad severa, la progresión puede ser en menos de 24 hrs, presentando signos y síntomas que sugieren deficiencia de oxigenación, o insuficiencia cardiopulmonar, disnea, coloración azulada, expectoración sanguinolenta, dolor torácico, presión baja, alteraciones neurológicas, alteraciones del estado mental, somnolencia, inconsciencia, confusión, convulsiones, parálisis, fiebre persistentemente alta (29).

DIAGNOSTICO

Actualmente el diagnostico se realiza en muchos países por la técnica de Transcriptasa Inversa de Reacción en Cadena de Polimerasa a través de una muestra del tracto respiratorio, mucosa nasal o nasofaríngeo. La prueba diagnóstica debe ser reservada para pacientes en los que es importante establecer un plan terapéutico sobre todo aquellos que presentan síntomas severo de la enfermedad o progresión de la misma (29).

Las pruebas rápidas de Influenza han fallado en establecer el diagnostico de Influenza A H1N1, por lo que únicamente se recomienda su uso durante una urgencia epidemiológica para establecer la presencia del virus en la comunidad.

TRATAMIENTO

Debido a la naturaleza cíclica de este virus, desde el año 1998 se ha estado esperando y preparando tratamiento antiviral para disminuir la mortalidad de dicha infección. Sin embargo, se han detectado casos en los cuales se presenta resistencia a los fármacos; para el año 2010, se detecto que el virus de Influenza A H1N1 era sensible a Ozeltamivir, Zanamivir, no así a los inhibidores M2.

No existe información suficiente, ni estudios aleatorizados, controlados, que comparen la eficacia de un antiviral contra otro para el tratamiento de la Influenza. todos los estudios que existen son contra placebo y contra Influenza estacional.

El uso de amatadina y/o ramantadina está contraindicado a menos que exista evidencia de susceptibilidad a este fármaco.

Durante la Pandemia de 2009 se documentaron casos de farmaco-resistencia a oseltamivir, los cuales presentaban la misma mutación H275Y, confiriendo resistencia a oseltamivir pero no zanamivir. La mayoría de los casos pertenecían a pacientes con alteraciones en el estado inmune, trasplantados. Se enlista a continuación una serie de recomendaciones para el tratamiento de la Infección por el Virus de la Influenza A H1N1 (29).

1.- Pacientes que presentan enfermedad severa o progresión rápida de la misma deben ser tratados con oseltamivir lo más pronto posible independientemente del grupo etario, 150mg dos veces al día.

- 2.- En situaciones en las que no se tenga disponible oseltamivir, o no sea posible su uso, se deberá valorar el tratamiento con zanamivir inhalado.
- 3.- Personas con el diagnóstico de Influenza y antecedente de inmunosupresión se le iniciará quimioprofilaxis con oseltamivir o zanamivir.
- 4.- Ante la presencia de una persona con infección por Influenza, los pacientes inmunosuprimidos se les puede iniciar tratamiento quimioproláctico con oseltamivir o zanamivir.
- 5.- Pacientes que tienen una enfermedad no complicada debido a infección por virus y pertenecen a un grupo con alta posibilidad de presentar complicada o severa enfermedad deberán ser tratados con oseltamivir o zanamivir tan pronto como sea posible.
- 6.- Niños que han desarrollado complicada o severa enfermedad clínica deben ser tratados con oseltamivir tan pronto como sea posible.
- 7.- Dosis de oseltamivir para niños de 14 días a 1 año de edad debe ser de 3mg/kg/dosis, dos veces al día. Para lactantes menores de 14 días se recomienda oseltamivir a dosis de 3mg/kg/dosis una vez al día.
- 8.- Niños que presentan enfermedad no complicada debido a infección por virus de influenza y que pertenezca un grupo con alta probabilidad de desarrollar enfermedad complicada o severa deberán ser tratados con oseltamivir o zanamivir tan pronto como sea posible.
- 9.- Pacientes que presentan enfermedad severa o progresiva con virus resistente a oseltamivir pero susceptible a zanamivir, deberá ser tratado con este.
- 10.- Embarazadas y niños menores de 1 año de edad con enfermedad no complicada debido a Influenza A H1N1 no deberán ser tratados con amantadina o rimantadina.
- 11.- Si un individuo con alto riesgo de ser expuesto a un paciente con influenza, considerar tratamiento con oseltamivir o zanamivir.
- 12.- Pacientes con confirmada o alta sospecha de infección por virus de influenza, rivotril no debe ser administrada como monoterapia.

13.- Mujeres Embarazadas con confirmada o alta sospecha de infección por virus de influenza, la rivabirina no deberá ser administrada como tratamiento o quimioprofilaxis.

14.- En pacientes con confirmada o fuertemente sospechada la infección por virus de Influenza están contraindicadas terapias en investigación, regionales, o no aprobadas, hasta que no se realicen los protocolos de investigación adecuados.

15.- En pacientes con confirmada o fuerte sospecha de infección por Influenza, los inhibidores de neuraminidasa en investigación deben ser usados únicamente en el contexto clínico.

16.- Zanamivir contiene Lactosa por lo cual no debe ser administrada por nebulización.

17.- Pacientes con enfermedad severa o clínicamente progresiva, incluyendo neumonitis viral, falla respiratoria, y SIRA debido a infección por Influenza Virus, no se les debe administrar corticoesteroides hasta que no esté indicado por otras razones.

18.- En niños y adolescentes (menores de 18 años), con fuerte sospecha o enfermedad confirmada, deben evitarse el uso de medicamentos que contengan salicilatos (aspirina)

TABLA DE DOSIS ESTANDAR

OSELTAMIVIR

Indicado en pacientes de un año de edad o mayores, 75 mg dos veces al día durante 5 días.

ZANAMIVIR

Indicado en pacientes mayores de 5 años de edad, dos inhalaciones de 5mg dos veces al día por 5 días.

INFLUENZA A H1N1 Y LESION RENAL AGUDA

Durante la epidemia de 2009 de Influenza la cual fue categorizada por la OMS como pandemia nivel 6, varios países fueron afectados causando gran morbimortalidad en las personas infectadas; dentro de las lesiones frecuentemente halladas se documentó entre otras la afección pulmonar como la más frecuente y severa y prácticamente la detonante en esta enfermedad, lo cual llegó a condicionar falla orgánica múltiple. En los diferentes reportes realizados la lesión renal aguda ocurre entre un 30 a un 66% de los pacientes admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva, en muchos de estos pacientes se realizaron biopsias renales teniendo como hallazgo histopatológico lesión de tipo multifactorial con Necrosis Tubular Aguda, Hipoperfusión, Vasoconstricción Renal y Rabdomiolisis en el contexto de un padecimiento con una severa respuesta inflamatoria, sin embargo, aun es desconocido el curso de la Lesión Renal Aguda en la seroconversión pandémica del virus A H1N1 (13).

En Brasil julio de 2009 se identificaron de un total de 47 pacientes con infección de virus A H1N1 de los cuales 25 presentaron Lesión Renal Aguda (53%), de estos 8 (17%) con requerimiento de diálisis, fallecieron 9 pacientes de los 47 y todos con lesión renal. se asocio el desarrollo de la lesión renal a factores como, uso de vasopresores, ventilación mecánica, acidosis severa y proteína C-reactiva elevada. En este estudio las alteraciones renales encontradas se atribuyen al choque mixto que presentaron los pacientes (14).

En Argentina en la misma pandemia de julio de 2009 se encontró una frecuencia del 63% de pacientes que desarrollaron Lesión Renal Aguda con diagnóstico de Influenza A H1N1, 18.2% con requerimiento de terapia de reemplazo renal, 42.9% recuperaron función renal, de todos los pacientes infectados presentaron una mortalidad del 54% y de estos el 83% con falla renal (15).

En un estudio Bi-nacional (Finlandia-Australia) se identificaron un total de 628 pacientes con infección por influenza, 211 es decir el 33.6% presentaron Lesión Renal Aguda, el 4.9% requirieron de terapia de reemplazo renal. de los cuales 76 fallecieron en el Hospital, llegando a la conclusión de que los pacientes que llegaban a presentar Lesión Renal Aguda presentaban mayor riesgo de fallecimiento durante la hospitalización y pacientes con DM también presentaban mayor riesgo de presentar Lesión Renal Aguda. (16)

La republica de Túnez también fue afectada presentando un estudio en el cual se observa lo siguiente; en el servicio de UCI se admitieron a 34 pacientes con diagnostico confirmado de Influenza A H1N1, con edad media de 37 años, 19 pacientes fueron hombres y 15 femeninos, de los cuales 3 se encontraban embarazadas, ninguno de los pacientes padecía de Enfermedad Renal Crónica. Solo 11 pacientes presentaron Lesión Renal Aguda, 32.4%, de los cuales 7 fallecieron y 4 fueron dados de alta de la UCI con recuperación de la función renal (20)

En mayo de 2009 México reporto 4910 casos confirmados de infección por A H1N1 con 85 muertes la cifra más alta reportada de infección y muerte por este virus (17) se reportaron los primeros 18 casos confirmados de A H1N1 con neumonía y 22 casos de personal de salud infectados y con tratamiento a base de oseltamivir (18), con una prevalencia del 30% de lesión renal aguda en pacientes con diagnostico de Influenza AH1N1, de los cuales hubo una mortalidad del 25%, y con requerimiento de TRR de 3%, la lesión característica histológica hallada fue necrosis tubular aguda.(19)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se conoce muy poco cuantos pacientes con Virus de la Influenza A H1N1 desarrollan alteraciones renales. Durante la epidemia de infección por virus A H1N1 muchos pacientes presentaron criterios para Hospitalización con requerimiento incluso de Ventilación Mecánica, y varios de ellos con alteraciones renales como parte de la disfunción de órganos debido al cuadro séptico que desarrollaron desconociendo el porcentaje de los que presentaron disfunción renal y cuántos de estos con requerimiento de terapia de sustitución renal.

JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Las alteraciones renales presentadas en pacientes con infección de Virus A H1N1, no han sido evidenciadas en los pacientes internados en el Hospital Juárez de México, de ahí la necesidad de realizar un estudio ambiespectivo con el fin de poder evidenciar la incidencia de la disfunción renal en estos pacientes, lo cual podría mejorar el diagnóstico temprano y prevenir en la medida de lo posible la insuficiencia renal y por lo tanto disminuir la co-morbilidad generada por esta.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN:

OBJETIVO GENERAL:

Identificar la prevalencia de las alteraciones renales en pacientes con infección por virus de A H1N1.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Cuantificar los pacientes que presentaron infección por virus de A H1N1

Identificar cuántos de estos pacientes presentaron Lesión Renal Aguda

Identificar el número de pacientes que presentaron requerimiento para terapia de reemplazo renal

Identificar posibles factores de riesgo para co-morbilidad

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

TIPO DE ESTUDIO:

Se realizara un estudio de tipo observacional, descriptivo, transversal, ambispectivo (retrospectivo y prospectivo)

UNIVERSO O POBLACIÓN: Paciente con infección por virus de Influenza A H1N1 en el Hospital Juárez de México, durante el periodo comprendido de abril de 2009 a abril 2013

CALCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA. SERIE DE CASOS

No requiere calculo de muestra

CRITERIOS DE LA INVESTIGACIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Paciente con infección por Virus de Influenza A H1N1 desde la epidemia de 2009 a abril de 2013
- Paciente con serología positiva para Virus de Influenza A, RT- PCR
- Pacientes mayores de 18 años de edad

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:

- Paciente con sintomatología compatible con gripe común
- Paciente con serología (PCR) Negativa para Virus de Influenza A H1N1
- Pacientes menores de 18 años

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Paciente con Terapia de Reemplazo Renal (Diálisis Peritoneal o Hemodiálisis)
- Paciente con infección de Virus de Influenza diferente al tipo A H1N1

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Paciente sin expediente
- Paciente con diagnostico inconcluso de Influenza A H1N1
- Expediente incompleto

TECNOLOGÍA USADA:

Software para análisis matemático y estadístico GraphPad Prism version 4.00 (GraphPad Software, San Diego, CA).

RECOLECCIÓN DE DATOS:

Se revisaran los expedientes de los pacientes a quienes se les haya realizado el diagnóstico de Influenza A H1N1 desde el brote de la epidemia 2009 hasta el mes de abril de 2013

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizaran métodos de estadística descriptiva como medidas de tendencia central (media, mediana, moda), medidas de variabilidad (rango, desviación estándar). Se utilizara análisis de Kaplan Meier para analizar la supervivencia del evento unico según el tipo, se utilizara Chi2 para analizar las variables categóricas. Valores de $P < 0.05$ se consideraran estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Se encontraron un total de 28 pacientes de los cuales 23 fueron diagnosticados en el año de 2009 y 5 en el año 2010, estos últimos 5 fallecidos. Durante el año 2011, 2012 y hasta abril de 2013 no se registro algún otro caso con el diagnostico de Influenza A H1N1.

De los 28 pacientes al revisar los expedientes un total de 7 no fueron localizados en Archivo, 4 no cumplieron con el diagnostico confirmado de Influenza A H1N1, de los cuales 3 fueron egresados a domicilio de ese evento y uno falleció.

Se analizaron entonces 17 expedientes encontrando los siguientes datos: un total de 11 pacientes egresados a domicilio por este evento y 6 fallecidos; con una mortalidad del 35.29%, de los 11 pacientes vivos con edades de los 18 a los 58 años de edad con una media de 29.81 años, mediana 28 años, la edad más frecuente 18 años (3 casos), presentando solo uno de ellos elevación de creatinina por arriba de 1.5 mg/dl, correspondiente a un 9.09% de incidencia de Lesión Renal Aguda, el resto de los pacientes presentaron creatininas entre 0.7 y 1.1 mg/dl, con una media de 0.86 mg/dl y mediana de 0.85 mg/dl, desviación estándar +/- 0.15 urea de 19.3 mg/dl a 48.9mg/dl esta ultima correspondiente al paciente con lesión renal aguda, con una media de 25.26 mg/dl y mediana de 23.5 mg/dl, sodio sérico de 134 mmo/l a 144 mmol/l media de 139.09 y mediana de 140, potasio sérico de 3.6 a 5.1 mmol/l, media de 4.2 mmol/l y mediana 4.2 mmol/l, cloro sérico de 97 a 115 mmol/l, media de 104 mmol/l y mediana de 105 mmol/l, hemoglobina de 12.4 g/dl a 15.7 g/dl, media 14.3 g/dl y mediana 14.4 g/dl, leucocitos totales de 3.89×10^3 a 8.90×10^3 , con una media de 5.9×10^3 y una mediana de 5.93×10^3 , con respecto al equilibrio acido base pH sérico de 7.32 a 7.46, con una media de 7.40 y mediana de 7.41, bicarbonato sérico de 17.9 mmo/l a 22.5 mmol/l, media de 20.14 mmo/l y mediana de 20.8 mmo/l. los niveles urinarios no fueron adecuadamente recolectados y cuantificados por los que se prescinde de ellos en el análisis.

Con respecto a los pacientes fallecidos se hallaron los siguientes datos: un total de 6 pacientes fallecidos, todos cursaron con apoyo mecánico ventilatorio, sedación y uso de vasopresores, con estancia hospitalaria desde el ingreso a urgencias hasta el deceso que abarca de 15 hrs hasta 5 días, de los cuales 4 presentaron elevación de creatinina y 2 mantuvieron niveles normales, correspondiendo a un 66.66% de incidencia de lesión renal aguda, con edades de 36 años a 55 años predominando la quinta década de la vida con 3 casos (40, 44 y 48 años), creatinina sérica de 0.8 mg/dl a 3.0 mg/dl, media de 1.9 mg/dl y

mediana de 2.05 mg/dl, urea sérica mínima de 30 mg/dl a máxima de 130 mg/dl, con una media de 92 mg/dl y mediana de 91.5 mg/dl, sodio sérico de 133 a 145 mmol/l, media de 137 mmo/l y mediana de 136 mmol/l, potasio sérico de 3.2 a 5.8 mmo/l con una media de 4.8 mmol/l y mediana de 4.8 mmol/l, cloro sérico de 97 a 119 mmol/l, con una media de 105 mmol/l y mediana 106 mmol/l, hemoglobina sérica de 11.3 a 15.7 g/dl, media de 13.8 y mediana de 14 g/dl, leucocitos de 5.98×10^3 a 15.8×10^3 , media de 8.99×10^3 y mediana de 7.46×10^3 , pH sérico de 7.17 a 7.46, media de 7.31 y mediana de 7.33, bicarbonato sérico de 14.2 a 22.4 mmol/l, presentando una media de 18.8 mmol/l y mediana de 19.05 mmol/l. Llama la atención que la paciente que falleció a las 15 hrs de ingreso a urgencias es la que presento el menor potasio sérico 3.2 mmol/l así como la mayor cifra de leucocitosis 15.8×10^3 , en general comparando los pacientes que fallecieron contra los sobrevivientes presentaron un promedio más alto de creatinina (0.8 vs 1.9 mmo/l) y urea , así como mayor promedio en el potasio 4.8 vs 4.2 mmol/l, mayores cifras de leucocitos 8.99 vs 5.9×10^3 , sodio en cifras menores en comparación con los sobrevivientes 137 mmol/l vs 144 mmol/l, con respecto al estado acido-base los pacientes fallecidos presentaron tendencia hacia el pH acido 7.31 vs 7.40 de los sobrevivientes, así como bicarbonato en promedio menor 18.85 vs 20.14, se detectaron parámetros que no presentan una mayor diferencia como la hemoglobina ligeramente menor 13.85 mg/dl contra 14.3 mg/dl, y el cloro 105 mmol/l en los fallecidos en comparación a 105 mmol/l de los sobrevivientes.

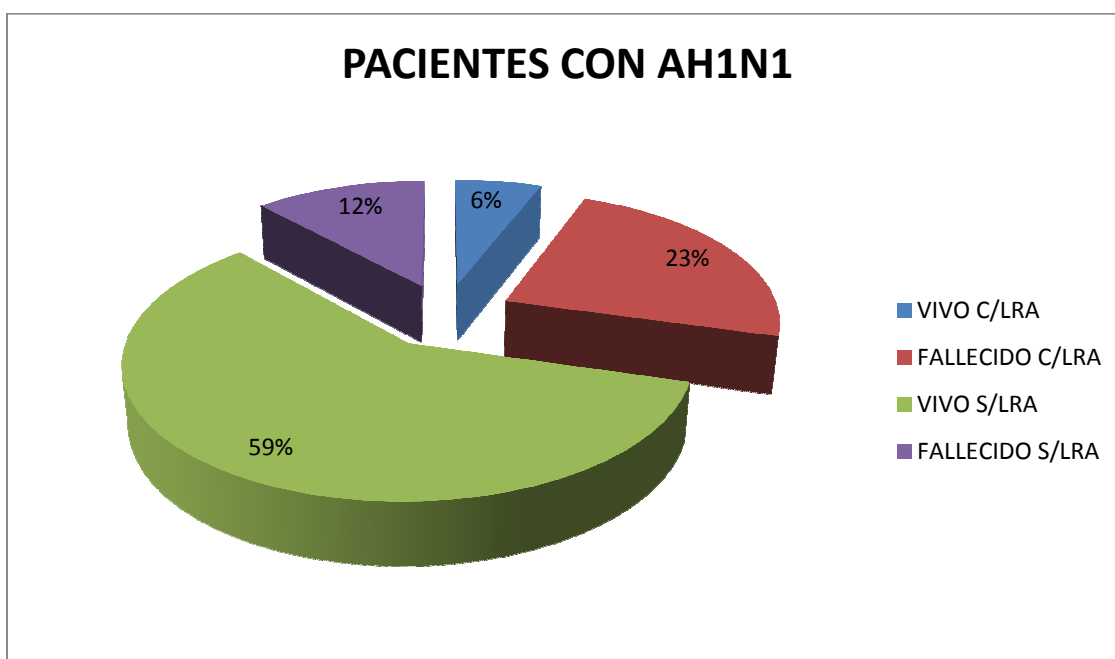


TABLA 2. Características de los pacientes infectados con Influenza A H1N1 con y sin daño renal

Característica	Con LRA (n=5)	Sin LRA (n=12)	P
Edad (años) +/- (DE)	41 ±11	33 ± 13.8	0.3593
Días de Estancia Hospitalaria	2.8 ± 0.8	3.4 ± 1.3	0.3663
Genero Masc/Fem	4 / 1	4 / 8	0.2965
Creatinina mg/dl	2.2 ± 0.6	0.87 ± 0.14	0.0399
Urea mg/dl	98.3 ± 34	28.1 ± 16.44	0.0478
Sodio mmol/l	138.4 ± 4.6	138.7 ± 3.88	0.8364
Potasio mmol/l	4.8 ± 0.61	4.28 ± 0.63	0.2217
Cloro mmol/l	106.6 ± 8.0	104.5 ± 5.71	0.6498
Hemoglobina gr/dl	13.76 ± 1.6	14.3 ± 1.00	0.5577
Leucocitos x10 ³	7.56 ± 1.77	6.8 ± 3.2	0.6359
pH serico	7.29 ± 0.11	7.40 ± 0.03	0.1782
Bicarbonato mmol/l	18.2 ± 2.9	20.24 ±1.4	0.2486

TABLA 3. Características de Pacientes fallecidos y vivos por Influenza A H1N1

Característica	FALLECIDOS (n=6)	VIVOS (n=11)	P
Edad (años)	46.1 ± 7.06	29.8 ± 12.41	0.0782
Días de Estancia Hospitalaria	2.3 ± 1.03	3.7 ± 1.0	0.1155
Genero Masc/Fem	3 / 3	5 / 6	0.0377
Creatinina mg/dl	1.9 ± 0.88	0.93 ± 0.24	0.1167
Urea mg/dl	91.96 ± 37	25.52 ± 8.5	0.0498
Sodio mmol/l	137.65 ± 4.9	139.23 ± 3.5	0.5947
Potasio mmol/l	4.79 ± 0.88	4.27 ± 0.45	0.3003
Cloro mmol/l	105.81 ± 7.7	104.75 ± 5.7	0.7886
Hemoglobina gr/dl	13.83 ± 1.4	14.34 ± 1.05	0.5722
Leucocitos x10 ³	8.99 ± 3.6	5.95 ± 1.7	0.1987
pH serico	7.31 ± 0.11	7.39 ± 0.04	0.2037
Bicarbonato mmol/l	18.56 ± 2.8	20.19 ± 1.54	0.3387

ANÁLISIS Y CONCLUSIONES

Se tomó la iniciativa de estudiar la afección renal en pacientes que se presentan con el diagnóstico de Infección por Influenza Aviar A H1N1, se encontró que la prevalencia de Daño Renal Agudo, es mayor en comparación con los pacientes Hospitalizados por cualquier causa 29.4% vs 5.3% ($p < 0.01$), así como también una elevada prevalencia en pacientes en estado crítico, con un 66.66% en comparación con los pacientes en estado crítico por cualquier causa con Daño Renal Agudo 22-30% ($p < 0.001$) en las diferentes series. Lamentablemente no se hizo una adecuada cuantificación de la diuresis en los pacientes, por lo que este signo clínico de falla renal fue excluido del estudio, considerando además que este es uno de los signos determinantes para inicio de terapia de reemplazo renal.

Las edades variaron de 18 a 58 años, con una media de 35.58+13.38, predominó la edad de 18 años (3 casos).

La afección renal en pacientes con diagnóstico de Infección por Influenza A H1N1, es mayor en comparación con otras causas de hospitalización, sin embargo, en comparación con estudios previos sobre falla renal e Infección por Influenza AH1N1 muestra menor prevalencia de este padecimiento con un 66.7% en la serie canadiense, 62% en la serie reportada del INER, 53% en la serie Brasileña, y mayor en comparación con la serie española que reportó un 17.5% de prevalencia.

La mortalidad fue de 35.29% de los pacientes con este diagnóstico, mayor en comparación con la serie canadiense, española y brasileña, (16, 18.8 y 19% respectivamente) y menor en comparación con la serie reportada del INER 38.88%.

Dentro de los fallecidos el 66.66% presentaron daño renal incrementando el riesgo de muerte para este grupo (OR, 20.00; 95% IC 1.39-287.6), la necesidad de diálisis en este grupo es del 50% (RR, 1.00; 95% IC 0.230-4.330) que corresponde a un 17.64% de los pacientes con diagnóstico de Influenza A H1N1. En conclusión, en este estudio se demostró una prevalencia de daño renal agudo del 30%, en pacientes con diagnóstico de Influenza A H1N1, así como aumento en la mortalidad por esta causa.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, and the Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative Group. *Crit Care* 2004; 8: R204–R12.
2. Rinaldo Bellomo, John A Kellum, Claudio Ronco. Acute Kidney Injury. *Lancet* 2012; 380: 756–66
3. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, and the Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31
4. Liangos O, Wald R, O’Bell JW, Price L, Pereira BJ, Jaber BL. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 43–51
5. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, and the ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care* 2008; 12: R47
6. Saotome T, Ishikawa K, May CN, Birchall IE, Bellomo R. The impact of experimental y poperfusion on subsequent kidney function. *Intensive Care Med* 2010; 36: 533–40.
7. Lucia Marzoratti & Hernán A. Iannella & Victoria Fernández Gómez & Sandra B. FigueroaRecent Advances in the Diagnosis and Treatment of Influenza Pneumonia. *Curr Infect Dis Rep* (2012) 14:275–283
8. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al.: Seasonal Influenza in Adults and Children–Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009, 48:1003-1032. Evidence-based guidelines for the diagnosis and treatment of patients with influenza, published by the IDSA
9. Guidance for clinicians on the use of rapid influenza diagnostic tests for the 2010-2011 influenza season. Available at

http://www.cdc.gov/flu/pdf/professionals/diagnosis/clinician_guidance_ridt.pdf. Accessed October 2011. Most recent CDC guidelines for the use of rapid influenza diagnostic tests.

10. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, et al. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med*. 2000;160:3243–7

11. Kim EA, Lee KS, Primack SL, et al. Viral pneumonias in adults: radiologic and pathologic findings. *Radiographics*. 2002;22:S137–49

12. Christopher D. O'Donnell and Kanta Subbarao. The contribution of animals models to the understanding of the host-range and virulence of influenza A viruses. *Microbes Infect*. 2011 May ; 13(5): 502–515.

13. Manish M. Sood, MD, FRCPC, Claudio Rigatto, MD, FRCPC, Ryan Zarychanski, MD, FRCPC, Paul Komenda, MD, FRCPC, Amy R. Sood, PharmD, Joe Bueti, MD, FRCPC, Martina Reslerova, MD, FRCPC, Dan Roberts, MD, FRCPC, Julie Mojica, MSc, and Anand Kumar, MD, FRCPC. Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients Infected With 2009 Pandemic Influenza A(H1N1): Report From a Canadian Province. *Am J Kidney Dis* 55:848-855. © 2010 by the National Kidney Foundation, Inc.

14. Regina C.R.M. Abdulkader, Yeh Li Ho, Sigrid de Sousa Santos, Renato Caires, Marcia F. Arantes, and Lucia Andrade. Characteristics of Acute Kidney Injury in Patients Infected with the 2009 Influenza A (H1N1) Virus *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 1916–1921, 2010.

15. Hernan Trimachi, Gustavo Grenoli. H1n1 infection and the kidney in critically ill patients. *J Nephrol*. 2010, 23; (06), 725-731

16. Ville Pettila, Steven A. R. Webb, Michael Bailey, Belinda Howe, Ian M. Seppelt, Rinaldo Bellomo. Acute kidney injury in patients with influenza A (H1N1) 2009. *Intensive Care Med* (2011) 37:763–767

17. Swine influenza A (H1N1) infection in two children — Southern California, March–April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:400-2

18. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, Ramirez-Venegas A, Rojas-Serrano J, Ormsby CE, Corrales A, Higuera A, Mondragon E, Cordova-Villalobos JA, INER Working Group on Influenza:

Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009, 361:680-689.

19. Bellomo R, Pettilä V, Webb SA, Bailey M, Howe B, Seppelt IM. Acute kidney injury and 2009 H1N1 influenza-related critical illness. 2010. S. Karger AG, Basel. 2010;165:310-4. Epub 2010 Apr 20.

20. Anis Chaari, MD, Hssan Dammak, MD, Kamilia Chtara, MD, Mabrouk Bahloul, MD, Mounir Bouaziz, MD Department of Intensive Care, Habib Bourguiba University Hospital, Sfax, Tunisia. ACUTE KIDNEY INJURY IN CRITICALLY ILL A(H1N1)-INFECTED PATIENTS: A STUDY OF THE PROGNOSSES. *Journal of Renal Care* 37(3), 128-133.

21. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004 Aug;8(4):R204-12. Epub 2004 May 24. PMID 15312219

22. World Health Organization. Pandemic influenza preparedness and response: a WHO guidance document [cited 2011 Mar 30]. http://www.who.int/influenza/resources/documents/pandemic_guidance_04_2009/en/

23. Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, Arden NH, Cox NJ, Fukuda K. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *J Infect Dis*. 1998;178:53-60. <http://dx.doi.org/10.1086/515616>

24. Seal JR, Spencer DJ, Meyer HM. From the National Institute of Allergy and Infectious Diseases of the National Institutes of Health, the Center for Disease Control, and the Bureau of Biologics of the Food and Drug Administration: a status report on national immunization against influenza. *J Infect Dis*. 1976;133:715-20. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/133.6.715>

25. Lakadamyali, M; Rust M, Babcock H, Zhuang X (Aug 5 2003). «Visualizing infection of individual influenza viruses». *Proc Natl Acad Sci U S A* 100 (16): pp. 9280-5

26. Harrison Principios de Medicina Interna 16a edición (2006). «Influenza o gripe»(en español). *Harrison online en español*. McGraw-Hill.

27. Wagner, R; Matrosovich M, Klenk H (May–Jun 2002). «Functional balance between haemagglutinin and neuraminidase in influenza virus infections». *Rev Med Virol* 12 (3): pp. 159–66

28. Drake, J (May 1 1993). «Rates of spontaneous mutation among RNA viruses». *Proc Natl Acad Sci USA* 90 (9): pp. 4171–5.

29. WHO. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. November 2009