



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**“Mortalidad y características clínicas por infección virus Influenza en el  
periodo octubre 2013- noviembre 2014 en el hospital Regional Adolfo López  
Mateos. ”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:**

**DR. ALDO LOPEZ RODRIGUEZ.**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:**

**LA ESPECIALIDAD MEDICINA INTERNA.**

**ASESOR DE TESIS: Dra . Patricia Tomé Sandoval.**

**DR. CARLOS LENIN PLIEGO REYES.**

**N° DE REGISTRO DE PROTOCOLO: 286.2015**

**JULIO 2015**



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. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA**  
COORD. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

---

**DR. GUILBALDO PATIÑO CARRANZA**  
JEFE DE ENSEÑANZA

---

**DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ**  
JEFE DE INVESTIGACIÓN

---

**DR. CARLOS LENIN PLIEGO REYES.**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO  
DE MEDICINA INTERNA .

---

**DRA. PATRICIA TOMÉ SANDOVAL.**  
ASESOR DE TESIS

**Agradecimiento**

A mis padres y hermanos, por creer en mí

A Bianca por su cariño y apoyo

A mis maestros, por sus valiosas enseñanzas

A mis compañeros y hermanos de residencia, por la amistad que me brindaron

A todos, un agradecimiento ...

## **Índice**

1. Resumen
2. Summary
3. Introducción
4. Definición del problema

5. Antecedentes
6. Justificación
7. Hipótesis
8. Objetivos
9. Materiales y métodos
10. Resultados
11. Discusión
12. Conclusiones
13. Referencias bibliográficas
14. Anexos

### **Resumen**

Más de 2 años después de la identificación y rápida propagación mundial de una nueva pandemia de gripe A /H1N1 virus en abril de 2009 , aún hay debate sobre el morbilidad y mortalidad en relación con las pandemias de temporadas anteriores de gripe. Hasta el 24 de febrero 2010 la secretaria de salud ha notificado un total de 70.866 gripe confirmada A (H1N1) v y 1.076 muertes en todo México . Al mismo tiempo, el nuevo virus de influenza A (H1N1) se propago a nivel mundial a más de 212 países y hasta la fecha ha causado 16.226 muertes en todo el mundo . El 11 de junio de 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a este suceso como el primer brote de gripe pandemico en 41 años. La mayoría de los estudios previos que investigan el brote del 2009 A

(H1N1) virus de la influenza v en México se han centrado en el estudio de el paciente crítico: Chowell et al revisaron 2.155 registros de la Sistema Mexicano Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) entre el 24 y 29 de marzo de 2009 y notificado un aumento de la tasa neumonía severa en pacientes de entre 5 y 59 años. A raíz de la epidemia en Mexico de influenza en 2009 poco son los estudio acerca del panorama epidemiologico de la enfermedad, las pautas de diagnostico y tratamiento son dadas por la Secretaria de Salud de acuerdo a las recomendaciones de CDC. Por este motivo es de importancia reconocer la situacion de nuestro hospital para poder tener un marco de referencia ante una nueva situacion como la presentada en el año 2009.

En esta investigacion se incluyeron 225 pacientes con sospecha clinica de Influenza de estos 39 positivos a infeccion por Influenza, 6 fallecieron (15.38% de los casos). La tasa de mortalidad para este grupo fue de 154/ 1000 casos positivos para influenza. En relación al cuadro clínico presentado durante la evolución de la enfermedad encontramos que la disnea se encuentra significativamente asociada a la mortalidad en pacientes con un riesgo de 8.8 para la mortalidad ( $p=0.042$ ). El resto de síntomas relacionados con la enfermedad no presentaron asociación con elevaciones en la mortalidad.

En cuanto al análisis de las principales manifestaciones clínicas mostradas por los pacientes y su asociación con la mortalidad en el estudio, se observó que la presencia de fiebre, dolor torácico, ataque al estado general o polipnea no mostraron significancia estadística, con la única excepción de disnea, que mostró un valor de  $p<0.042$  (IC 1.008-80.733 ),representando un Odds Ratio de 8.8.

En este trabajo al panorama epidemiológico de la enfermedad por virus de la influenza en México es muy similar al reportado puesto que encontramos que los resultados obtenidos en este estudio son similares a los de otros estudios alrededor del mundo, en los aspectos de distribución poblacional y manifestaciones clínicas, así como al reconocimiento de diversas condiciones que han sido clásicamente asociadas con el desarrollo de una enfermedad respiratoria severa por influenza.

### **Summary**

More than two years after the identification and rapid worldwide spread of a new influenza pandemic A / H1N1 virus in April 2009, there is still debate on the morbidity and mortality associated with pandemic flu from previous seasons. Until February 24, 2010 the secretaria of Health has reported a total of 70 866 confirmed influenza A (H1N1) v and 1,076 deaths across Mexico. At the same time, the new virus influenza A (H1N1) worldwide spread to more than 212 countries and to date has caused 16,226 deaths worldwide. The June 11, 2009, the World Health Organization (WHO) declared this event as the first pandemic flu outbreak in 41 years. Most previous studies investigating the outbreak of the 2009 A (H1N1) virus v influenza in Mexico have focused on the study of critically ill patients: Chowell et al reviewed 2,155 records of the Mexican National

Epidemiological Surveillance System (MOH ) between 24 and March 29, 2009 and reported an increase rate of severe pneumonia in patients aged between 5 and 59 years. Following the influenza epidemic in Mexico in 2009 are little study of the epidemiological picture of the disease, diagnosis and treatment guidelines they are given by the Ministry of Health according to CDC recommendations. It is therefore important reconocer the situation of our hospital to have a frame of reference to a new situation like the one presented in 2009.

This research included 225 patients with clinical suspicion of Influenza of these 39 positive to influenza infection, 6 died (15.38% of cases). The mortality rate for this group was 154/1000 positive cases for influenza. In relation to the symptoms presented during the course of the disease we found that dyspnea is significantly associated with mortality in patients with a risk of 8.8 for mortality ( $p = 0.042$ ). Other symptoms related to the disease showed no association with elevations in mortality.

For analysis of the main clinical manifestations exhibited by patients and its association with mortality in the study, it was observed that the presence of fever, chest pain, malaise or polipnea showed no statistical significance, with the exception of dyspnea, which showed a value of  $p < 0.042$  (CI 1008-80733), representing an odds ratio of 8.8.

In this work the epidemiological situation of the disease by influenza virus in Mexico is very similar to that reported since found that the results obtained in this study are similar to those of other studies around the world, in the areas of population distribution and manifestations clinics as well as the recognition of various conditions that have been traditionally associated with the development of severe respiratory illness from influenza.

## **INTRODUCCIÓN**

### **Definición del problema**

A lo largo del tiempo y en todo el mundo la influenza ha sido una enfermedad de memoria corta. Normalmente la enfermedad crea una gran inquietud social cuando ocurre en forma de epidemias con gran mortalidad. Sin embargo este efecto es siempre transitorio, el interes publico y de los medicos desaparece tan rapido como el numero de casos. Esto se hace particularmente evidente cuando se revisa la bibliografia medica después de las pandemias de 1956 y 1969-1970 en México, la Gaceta Médica de México solo publicó dos articulos referentes a la

gran epidemia de 1918-1920 y prácticamente ninguno con respecto a las pandemias de 1956, 1969 y 1970.

EL virus de influenza pertenece a los virus Orthomixoviridae (A,B, C) estos son de ARN su genoma es unico entre los virus ya que es segmentado y esto contribuye a su replicacion. Los virus del tipo A tienen la capacidad de infectar diferentes especies animales tanto aves como mamíferos incluyendo al hombre, Los virus influenza B solo afectan al humano, mientras que los virus influenza C solo originan pequeños brotes [1].

Para identificar el virus de influenza se describen las glicoproteínas de superficie con las letras H y N, subíndice numérico que identifica al antígeno y van encerrados en parentesis. Finalmente para describir de forma correcta la amplia variación del virus se ha diseñado una nomenclatura la cual primero hace mención del género del virus ( A, B, C) huésped de origen, omitiendo cuando se trata del hombre, se indica área geográfica de procedencia; si es de origen animal se indica, a continuación se menciona el número de cepa y año de aislamiento. Ejemplo : A/PR/8/34(H0N1) virus influenza A Puerto rico, cepa 8, aislada en 1934, hemaglutinina 0, Neuroaminidasa 1.

En 2009, la infección humana por el virus A (H1N1) se convirtió en problema para la salud en todo el mundo. Casos iniciales fueron visto en el pueblo de La Gloria, en la región costera oriental de México en el estado de Veracruz, casos similares de gripe A (H1N1) v virus se produjo poco después en otras partes de México incluyendo Oaxaca, Ciudad de México y San Luis Potosí [1]. En Abril 23, varios casos de enfermedad respiratoria grave fueron confirmados estos como de origen porcino que consiste en un virus A / H1N1 [2]. En Mayo , la Secretaría de Salud de México informó que el mayor número de casos de influenza confirmados se encuentra en el Distrito Federal 57% del total de casos reportados. [3]. Hasta la fecha sin embargo, el origen del virus no ha sido determinado. Utilizando el análisis filogenético, se demostró que la nueva gripe A (H1N1) se detectó en cerdos por lo menos 10 años antes del brote epidemiológico , basándose en el hallazgo de que el ancestro común de 2009 de la gripe A (H1N1) surgió entre 9,2 y 17,2 años atrás, la cepa del brote fue resultado de una recombinación de los dos cepas reconocidas con anterioridad: un " triple recombinante " que ha estado circulando en América del Norte desde 1998 y una cepa de H1N1 que ha circulado desde hace décadas en las poblaciones porcinas en Europa y Asia. Se ha propuesto que las mutaciones en la hemaglutinina y neuraminidasa podrían haber facilitado la transmisión de humano a humano del virus A (H1N1) causante de la gripe de 2009. Curiosamente, se ha informado de que cerdos inoculados con el virus de influenza A (H1N1) de 2009 (A /california / 04/09 H1N1) no desarrolló la gripe como enfermedad a pesar de la replicación de virus de manera eficiente en las vías respiratorias [7].

Recientemente, se han detectado varios subtipos de virus de la influenza A como H1N1 (incluyendo el nuevo H1N1) y H3N2 en cerdos domésticos aparentemente sanos [8]. Así, la infección asintomática en los cerdos es consistente en los últimos años sin embargo el primer caso de infección humana por el triple recombinante fue visto en Estados Unidos en diciembre de 2005 y sólo 11 casos fueron reportados posteriormente hasta febrero de 2009 [9]

Los brotes de gripe tienen una distribución estacional y por supuesto tiempo característico. Factores que influyen en la extensión y severidad de un brote son menos claras. Dos o tres cepas diferentes de influenza normalmente circulan simultáneamente en una temporada de influenza dada.

Entre 1976 y 2007, las muertes anuales asociadas a la influenza por causas respiratorias y circulatorias (incluyendo neumonía e influenza) en los Estados Unidos oscilaba entre 3.349 a 48.614, y la tasa anual de muertes asociadas a la influenza variaron desde 1,4 hasta 16,7 muertes por cada 100.000 personas [4]. Debido al menos en parte a las altas tasas de ataque, la morbilidad causada por la influenza en la población general es sustancial. Entre los adultos, el aumento de las tasas de morbilidad y mortalidad están asociados con la edad avanzada y con comorbilidades subyacentes [5]:

- Las epidemias de influenza en general, afectan de manera desproporcionada a las personas de edad avanzada, con las más altas tasas de morbilidad y mortalidad en este grupo. En de la Encuesta Nacional de alta hospitalaria, las tasas de hospitalización por neumonía aumentaron en un 20 por ciento de 1988 hasta 1990 para 2000-2002 para los pacientes de 65 a 85 años [47]. Además, el riesgo de muerte durante una hospitalización fue de 50 por ciento más alto si el diagnóstico de neumonía en comparación con otras 10 razones más comunes para la admisión en la población anciana. El riesgo de neumonía en este grupo de edad se incrementa en pacientes con enfermedades concomitantes, como diabetes, cardíacas y pulmonares crónicas. (8)
- El exceso de hospitalizaciones en los pacientes con enfermedades crónicas que adquieren influenza fue aproximadamente 20 a más de 1.000 por cada 100.000 personas, con las tasas más altas se producen en los menores de cinco años y más de 64 años de edad. Se observaron resultados similares en un estudio de cohorte retrospectivo de las mujeres menores de 65 años con y sin enfermedades crónicas [51]. Las tasas de hospitalización por eventos cardiopulmonares agudas y la mortalidad fueron mayores durante la temporada de gripe y la presencia de otras comorbilidades aumentaban el riesgo de hospitalización y muerte. (9)

La carga de mortalidad de la pandemia de gripe de 2009 A / H1N1 en México sigue siendo controvertido, en parte debido a los retrasos en la presentación de informes de estadísticas vitales que se utilizan tradicionalmente para medir el exceso relacionada con la influenza mortalidad.

La epidemia en México tuvo una tasa de transmisibilidad de 1 · 2% y una tasa de mortalidad c-específica enfermedad estimada de 0 · 4%; 8 sin embargo, en vista de los nuevos datos, rangos de mortalidad se han establecido entre 0% y 20 · 1 · 23%, con el tarifas más bajas reportadas en la Unión Europea (UE) y el más alto de México. De acuerdo al estudio posterior a la pandemia de Influenza en México en 2009 estos fueron los datos recolectados por el grupo de Santiago-Echevarria y cols (9):

Se reportaron 63 479 casos de enfermedad tipo influenza; 6.945 (11%) casos de H1N1 fueron confirmado, 6.407 (92%) eran pacientes ambulatorios, 475 (7%) fueron admitidos y sobrevivieron y 63 (<1%) murieron. Los mayores de 10 a 39

años eran más afectados (3.922 [56%]). Las tasas de mortalidad mostraron una curva en forma de J, con mayor riesgo en los mayores de 70 años (10 %). El riesgo de infección se redujo en aquellos que habían sido vacunados contra la influenza estacional infl (OR 0 · 65 [95% CI 0 · 55-0 · 77]) (10).

Durante este brote la OMS dio a conocer los siguientes datos obtenidos por la CDC y el Centro Europeo de prevención y control de enfermedades ECDC los siguientes datos con respecto al brote de pandémico de influenza en 2009-2011: Del número total de 1.014 casos, 131 (12,9%) casos fueron hospitalizados, y 43 (4,2%) de los que fueron ingresados en unidades de cuidados intensivos. Durante el período que se informa, se registraron 38 muertes, con una tasa de letalidad del 3,75%. La edad media de los casos graves (35 años, IQR = 29 años) fue significativamente más alta que la media de edad de los casos leves (24 años, IQR = 19 años;  $p < 0,001$ ). Mediante el de regresión logística, los resultados: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (ORa = 9,2; IC del 95%: 1,42 a 59,98), enfermedades cardiovasculares (ORa = 14,97; IC del 95%: 5,49 a 40,79), malignidad (AOR = 7,6; IC del 95%: 1,95 a 29,37) y gravidez (ORa = 55,21; IC del 95%: 14,40 a 211,58) se asociaron significativamente con los resultados de los casos graves. (9)

Durante el periodo pandémico, distintas organizaciones sanitarias coincidieron en que era necesario administrar tratamiento antivírico con oseltamivir, de forma precoz a todas las personas que requirieran hospitalización, que tuvieran una enfermedad progresiva grave o que desarrollaran complicaciones. Esta estrategia debía aplicarse con independencia del estado de salud previo de los antecedentes de vacunación. En este contexto, la dosis recomendada de oseltamivir para adultos fue de 75mg 2 veces al día por vía oral. En base a los estudios epidemiológicos de pacientes con influenza estacional o H1N1 2009, las personas con un alto riesgo de sufrir complicaciones por la influenza a las que se le recomienda un tratamiento antiviral para el diagnóstico de influenza presunta o confirmada [6] incluyen:

- niños menores de 2 años;
- adultos mayores de 65 años
- personas con enfermedades crónicas pulmonares (incluido asma), cardiovasculares (excepto hipertensión), renales, hepáticas, hematológicas (incluida la anemia falciforme), y metabólicas (incluida la diabetes mellitus), o neurológicas o del neurodesarrollo (incluso trastornos del cerebro, la médula espinal, el nervio periférico y los músculos por ejemplo, parálisis cerebral, epilepsia [trastornos convulsivos], accidentes cerebrovasculares, discapacidad intelectual [retraso mental], retraso en el desarrollo de moderado a grave, distrofia muscular o lesión de la médula espinal);
- personas con inmunosupresión, incluyendo inmunosupresión causada por medicamentos o por la infección del VIH
- mujeres embarazadas o en posparto (dentro de las 2 semanas después del parto)
- personas menores de 19 años que están recibiendo una terapia de aspirina a largo plazo

- indígenas estadounidenses/nativos de Alaska
- personas con obesidad mórbida (es decir, el IMC es 40 o mayor); y residentes de asilos de ancianos y de otras instalaciones de atención crónica.

A raíz de la epidemia en México de influenza en 2009 poco se ha estudiado acerca del panorama epidemiológico de la enfermedad, las pautas de diagnóstico y tratamiento son dadas por la Secretaría de Salud de acuerdo a las recomendaciones de CDC. Por este motivo es de importancia reconocer la situación de nuestro hospital para poder tener un marco de referencia ante una nueva situación como la presentada en el año 2009.

Más de 2 años después de la identificación y rápida propagación mundial de una nueva pandemia de gripe A / H1N1 virus en abril de 2009 [1], aún hay debate sobre la morbilidad y mortalidad en relación con las pandemias de temporadas anteriores de gripe.

Hasta el 24 de febrero 2010 la secretaria de salud ha notificado un total de 70.866 gripe confirmada A (H1N1) v y 1.076 muertes en todo México [3]. Al mismo tiempo, el nuevo virus de influenza A (H1N1) se propagó a nivel mundial a más de 212 países y hasta la fecha ha causado 16.226 muertes en todo el mundo [3]. El 11 de junio de 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a este suceso como el primer brote de gripe pandémico en 41 años. La mayoría de los estudios previos que investigan el brote del 2009 A (H1N1) virus de la influenza v en México se han centrado en el estudio de el paciente crítico: Chowell et al revisaron 2.155 registros de la Sistema Mexicano Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) entre el 24 y 29 de marzo de 2009 y notificado un aumento de la tasa neumonía severa en pacientes de entre 5 y 59 años

Paralelamente, Pérez-Padilla et al. reportados 18 casos de neumonía, 7 de ellos murieron entre el 24 de marzo y 24 de abril 2009 Posteriormente, un estudio realizado en 6 hospitales entre 24 de marzo y 1 de junio, 2009, mostró que 58 pacientes infectados de un total de 899 pacientes hospitalizados desarrollaron enfermedad crítica [4]. En un estudio más grande realizado en el Instituto Mexicano del Seguro Social por Echevaria-Zuno et al. reportados 6.945 casos con el virus A (H1N1) de 2009, 1% de ellos murió y 7% requirieron hospitalización [4, 6, 9].

PANDEMIA (FECHA Y NOMBRE COMÚN)	ÁREA DE EMERGENCIA	SUBTIPO DE VIRUS DE INFLUENZA A	NÚMERO REPRODUCTIVO ESTIMADO <sup>31</sup> (Ro)	TASA DE MORTALIDAD <sup>32</sup> ESTIMADA	ESTIMADO DE MORTALIDAD A NIVEL MUNDIAL	GRUPOS DE EDAD MÁS AFECTADOS
1918-1919 Influenza española	Desconocida	H1N1	1.5-1.8	2-3%	40-100 millones	Adultos jóvenes
1957-1958 Influenza Asiática	Sur de China	H2N2	1.5	<0.2%	1-4 millones	Niños
1968-1969 Influenza de Hong Kong	Sur de China	H3N2	1.3-1.6	<0.2%	1-4 millones	Todos los grupos de edad
2009-2010 Influenza A (H1N1) 2009 o Influenza Porcina	EUA y México	H1N1	1.4-1.6 <sup>33</sup> 2.0-2.6 <sup>34</sup>	0.01-0.06% <sup>35</sup>	14,286 (confirmadas; ECDC) <sup>36, 37</sup> ≥8,768 (confirmadas; OMS) <sup>38</sup>	Adultos jóvenes
Influenza estacional (se presenta cada año)	Todo el mundo	A(H1N1), A(H3N2), B	1.3	<0.1%	300,000-500,000 al año	Niños y adultos mayores

### Justificación

Un total de 117.626 casos de ETI fueron reportados por el IMSS de 1 abril a 31 diciembre 2009, de las cuales 36.044 fueron enviadas muestras a laboratorio (30,6%) y 27.440 (23,3%) fueron confirmados con influenza A / H1N1 pandémico. Un total de 1.370 muertes por ETI (3,6 por 100000) fueron reportados al sistema de vigilancia, de las cuales 585 (1,5 por 100.000) fueron confirmados con A / H1N1 de la gripe pandémica. La mediana de edad de A / H1N1 casos fue de 18 (rango, 0-99 años). H1N1 tasa de morbilidad fue más alta entre los niños de 5-14 años (115,7 por 100.000) y la más baja entre las personas mayores de 60 años o más y (9,2 por 100000).

La distribución espacio-temporal de A / H1N1 de la gripe pandémica y casos de ETI revelan un patrón de tres ondas en la primavera, verano y otoño de 2009 con la agrupación geográfica sustancial.

La ola pandémica de primavera en abril-mayo de 2009 se limita principalmente a la zona metropolitana de la Ciudad de México y otros estados centrales. La ola de verano en junio de 2009 se limitaba a los estados del sur, y terminó poco después

del comienzo de la escuela de verano período de vacaciones, el 3 de julio de 2009. Una tercera ola de actividad generalizada comenzó en agosto de 2009, coincidiendo con el regreso de los estudiantes a partir de las vacaciones de verano, y la actividad de la enfermedad persistió hasta diciembre de 2009 en todo México.

El resurgimiento de infecciones por virus influenza A / H1N1 virus en invierno 2013-2014 genera morbilidad y la mortalidad en México, tras un leve descenso en la temporada 2012- 2013 en la que se observo mayor prevalencia de virus influenza A / H3N2. México ha experimentado una serie de tres olas pandémicas A / H1N1 en la primavera, verano, y la caída de 2009 y una cuarta oleada en el invierno de 2011- 2012 . El exceso de mortalidad impacto de la pandemia de 2009 fue particularmente severa en México, en relación con la de otros países . Debido a que las pandemias de gripe anteriores han tenido sustanciales morbilidad y mortalidad durante varias temporadas después las olas pandémicas iniciales la vigilancia continua es prudente en el período posterior a la pandemia.

Nuestro hospital se encuentra afiliado al Sistema Nacional de Vigilancia epidemiologica que lleva el registro de casos confirmados de influenza ante es esto es necesario conocer las características de la poblacion atendida en el hospital y tasa de mortalidad de esta infeccion dada la alta frecuencia de la misma. La informacion que se encuentra en la literatura no solo hace énfasis en la importancia de la vigilancia epidemiologica durante los brotes el comportamiento esperado en años posteriores es de vital importancia ya que se ha observado una elevada mortalidad de las poblaciones afectadas como en el brote de 1918 en Mexico y de 1889 en Londres.

### **Hipótesis**

Consideramos que la mortalidad sera mayor en aquellos pacientes con enfermedades pulmonares y cardiacas preexistentes.

### **Objetivos**

General:

1.-Determinar los principales factores asociados a la mortalidad de pacientes con diagnóstico de infección por el virus influenza.

Específicos

1.- Reconocer las características clinicas de los pacientes con diagnostico de infeccion por el virus influenza

2.-Identifica enfermedades presxistentes a la infeccion por virus influenza.

## Materiales y métodos

Es un estudio retrospectivo descriptivo.

Grupo de estudio: Pacientes con sospecha de infección por influenza captados por el servicio de epidemiología entre el periodo de Octubre 2013 y Noviembre de 2014.

Tamaño de la muestra: El muestreo se realizó revisando las bases de Datos del SINAVE a través de un formato de recolección de datos cada uno los paciente a captados por el servicio de Epidemiología del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE desde octubre de 2013 hasta enero del 2014.

Criterios de inclusión:

Paciente considerado como caso sospechos de influenza mayor de 18 años registrado en Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de el hospital Adolfo López Mateos ISSSTE en el Perido octubre 2013-noviembre 2014

Criterios de exclusión:

Pacientes que no se hayan realizado prueba confirmatoria por PCR para influenza.

Criterios de eliminación:

Todo a quel sujeto que tenga resultado de laboratorio negativo por PCR para el virus influenza

Descripción general de estudio:

El muestreo se realizó revisando la base de datos SINAVE apartado de INFLUENZA de los paciente a registrados en el servicio de Epidimiología del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE octubre 2013-noviembre 2014.

Definimos **Casos Sospechoso de influenza** : Se considera caso sospechoso de influenza a rodo caso o defuncion que cumple con los siguientes criterios: Fiebre mayor a 38.3°C, tos y cefalea, acompañado de lsos siguientes signos y sintomas rinorrea, coriza, artralgias, mialgias, postracion, odinofagia, dolor toracico, dolor abdominal o congestion nasal o diarrea.

**Infeccion Respiratoria Aguda Grave:** Persona que presente dificultad respiratoria, con antecedentes de fiebre mayor o igual a 38. °C y tos con uno o mas de los siguientes sintomas ataque al estado general, dolor toracico o polipnea.

**Defuncion por neumonia grave con sospecha de influenza:** Toda defuncion por infeccion respiratoria aguda grave segun descripcion de infeccion respiratoria grave.

**Caso confirmado de influenza:** Todo sujeto de quien se tenga una muestra con resultado de laboratorio positivo para ese virus.

**Caso descartado de influenza :** Se considera caso descartada de influenza al que tenga resultado de laboratorio negativo a ese virus.

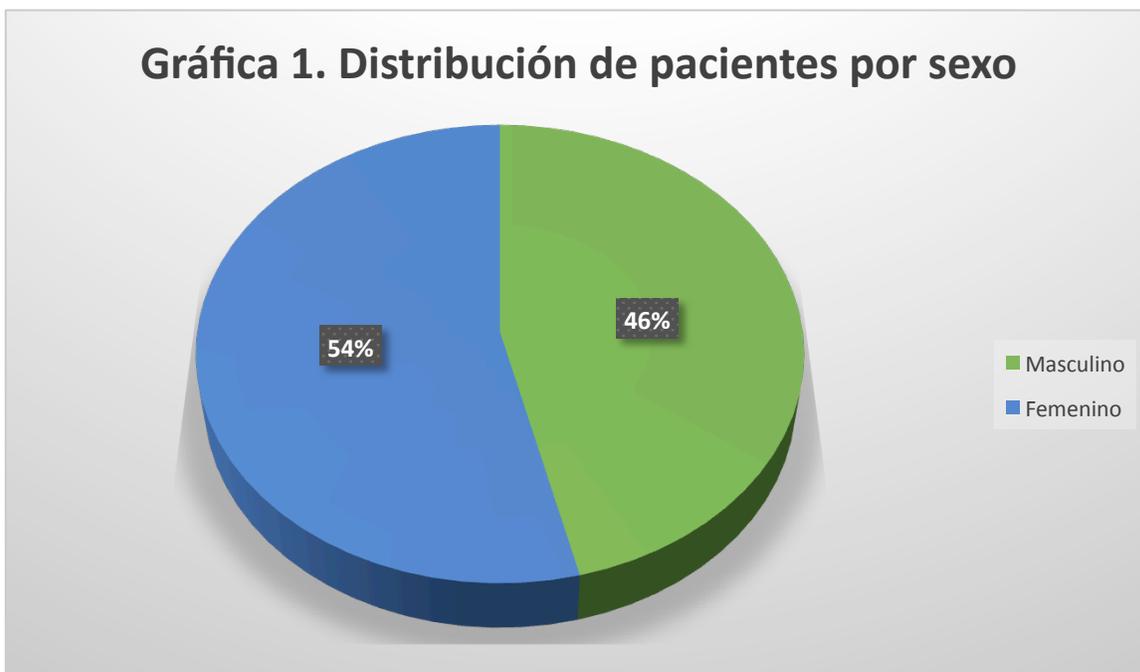
Se tomaron como variables factores demográficos (edad, género), presencia de Enfermedades Pulmonares: ASMA y EPOC, Enfermedades Cardiacas: Insuficiencia Cardiacas , Cardiopatía Isquemica, Inmunosupresion: Diabetes Mellitus, VIH, Obesidad Tabaquismo e hipertension arterial (Ver Anexo).

El tamaño de la muestra fue 225 total sospecha clinica de influenza y 39 pacientes, con diagnóstico de infeccion por influenza derechohabientes en activo de nuestro hospital, que fueron tratados por el servicio de Medicina Interna.

Se llevo a cabo el analisis estadistico por medio del programa estadistico SPSS, La base de datos se realizo en Excel. La información se presentao en tablas y gráficos barras y de pastel . La asociación entre los factores, se llevo a cabo a través de chi cuadrada, y riesgo.

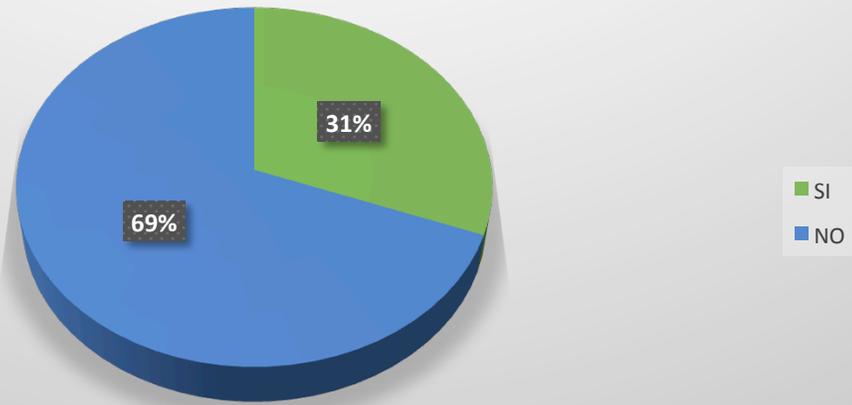
## RESULTADOS

En total se incluyeron 39 pacientes con diagnóstico confirmado de infección de virus influenza AH1N1. El 53.8% de los pacientes eran mujeres y el 46.2% restante fueron varones. (Gráfica 1). La media de edad fue de 36 años ( $\pm 19.5$  años) La edad mínima fue de 18 años y la edad máxima de 74 años. La edad más prevalente fue 37 años.

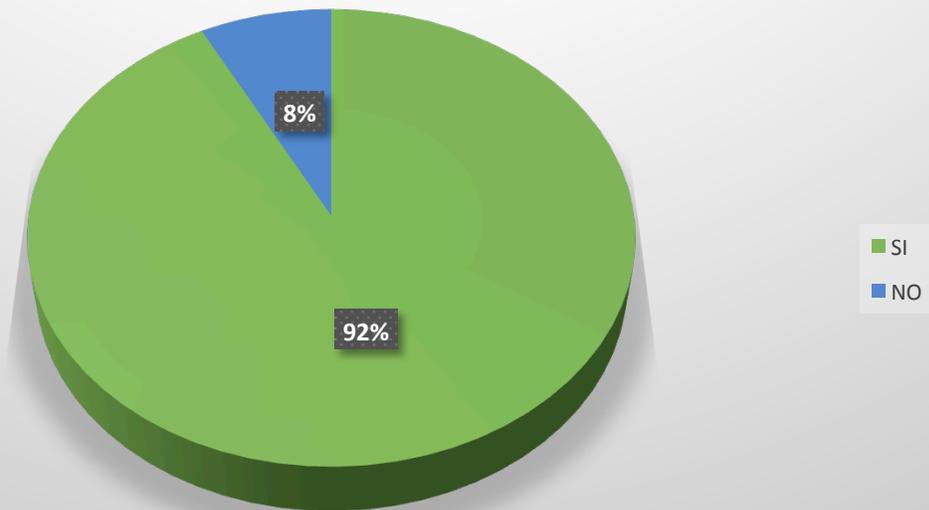


El 17.9% de los pacientes presentaron un factor de RCV (Hipertensión/Tabaquismo). Únicamente un paciente presentó una patología pulmonar subyacente (2.6%), el 30.8% presentó una condición predisponente a inmunosupresión (Gráfica 2), y un paciente presentó una enfermedad cardiovascular subyacente (2.6%). En relación a las características clínicas, el 93.2% de los pacientes presentaron fiebre y tos (Gráfica 3), el 65.9% refirió dolor torácico. El 86.4% presentó ataque al estado general (Gráfica 4), 31.8% presentó polipnea y el 47.7% presentó disnea (Gráfica 5).

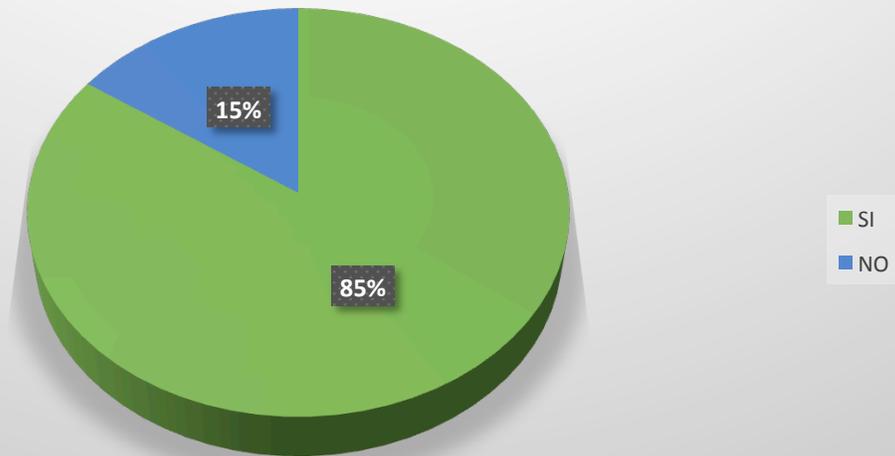
**Gráfica 2. Pacientes con patologías subyacentes que condicionan a inmunodepresión**



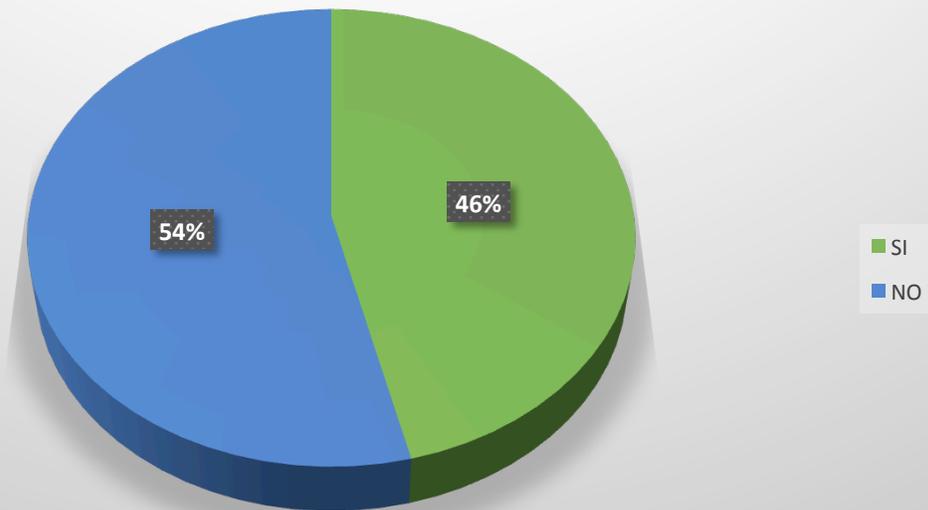
**Gráfica 3. Pacientes con fiebre y tos**



**Gráfica 4. Pacientes con ataque al estado general**



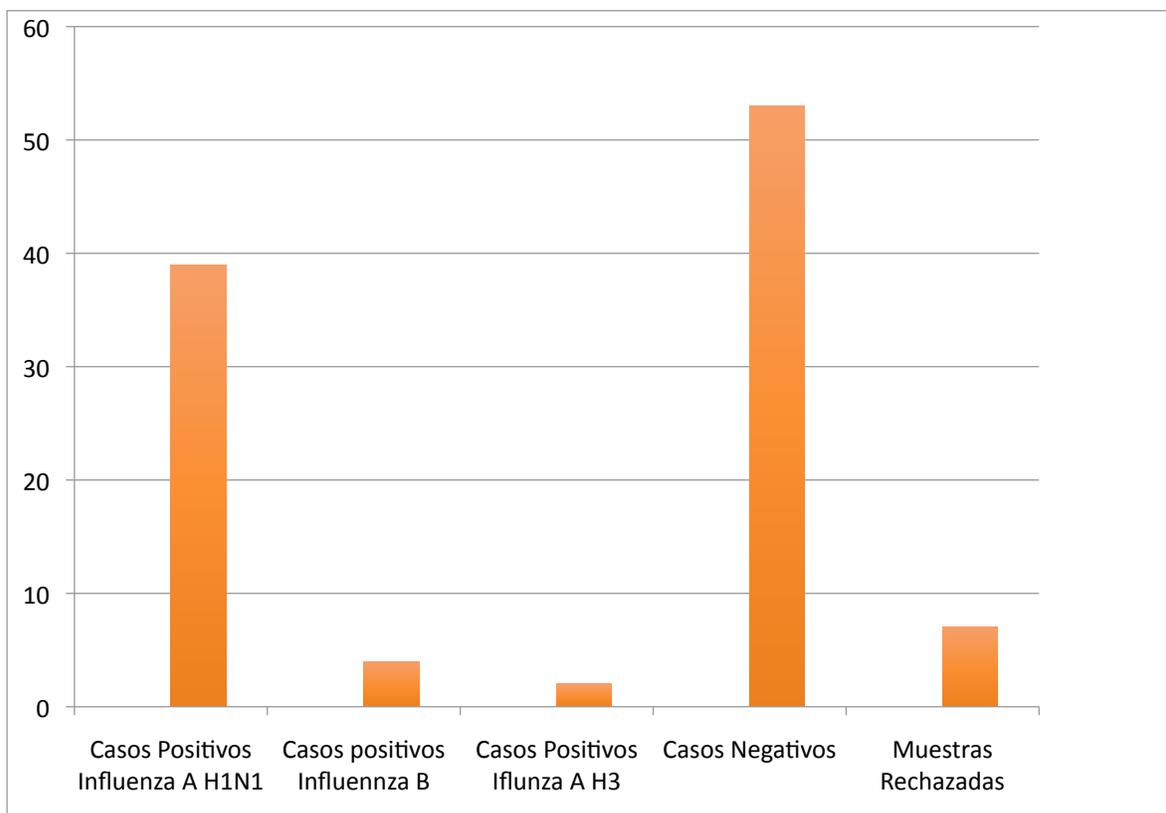
**Gráfica 5. Pacientes con disnea**



En total de los 39 pacientes estudiados, 6 fallecieron (15.38% de los casos). La tasa de mortalidad para este grupo fue de 154/ 1000 casos positivos para influenza. Por lo que observamos que presentaron una alta tasa de mortalidad.

En relación a los factores asociados a mortalidad en pacientes con influenza, ninguna de las condiciones previas presentó una asociación significativa con el aumento en la mortalidad. (Tabla 1) En relación al cuadro clínico presentado durante la evolución de la enfermedad encontramos que la disnea se encuentra significativamente asociada a la mortalidad en pacientes con un riesgo de 8.8 para

la mortalidad ( $p= 0.042$ ). El resto de síntomas relacionados con la enfermedad no presentaron asociación con elevaciones en la mortalidad. (Tabla 2).



*Grafico 6. Distribucion de serotipos de influenza confirmados por PCR.*

*Tabla 1. Condiciones previas asociadas a mortalidad en pacientes con influenza*

FACTOR	RIESGO	IC INFERIOR	IC SUPERIOR	SIGNIFICANCIA
Patología pulmonar previa	0.842	0.734	0.966	1.000
Factores RCV	0.813	0.688	0.960	0.568
Enfermedades Cardiovasculares	0.132	0.058	0.298	0.154
Inmunosupresión	2.667	0.452	15.772	0.348

*Tabla 2. Síntomas como factores predictores de mortalidad en pacientes con influenza*

<b>SÍNTOMA/SIGNO</b>	<b>RIESGO</b>	<b>IC INFERIOR</b>	<b>IC SUPERIOR</b>	<b>SIGNIFICANCIA</b>
Fiebre	0.343	0.027	4.399	0.413
Disnea	8.800	1.008	80.733	0.042
Dolor torácico	0.640	0.123	3.325	0.675
Polipnea	3.600	0.682	19.000	0.184
Ataque al estado general	0.303	0.044	2.110	0.238

## **DISCUSIÓN.**

La razón de ser de este estudio es otorgar un panorama epidemiológico sobre las principales características clínicas en la enfermedad ocasionada por la infección con el virus de la influenza, así como los principales factores determinantes de mortalidad en el hospital regional "Lic. Adolfo López Mateos".

En esta investigación, el rango de edad de los pacientes estudiados fue desde menores de un año de edad hasta mayores de 75 años de edad, lo cual es congruente con estudios previos, señalando una alta incidencia en niños menores de 5 años y personas mayores de 65 años. Sin embargo es posible observar que en el presente estudio, la media de edad fue 36 años ( $\pm 19.5$  años), mostrando una mayor incidencia de casos en personas en edad productiva. Esto muestra similitud con el trabajo publicado en 2011 por Tabarsi y cols. quienes estudiaron a un grupo de 46 pacientes con infección por influenza H1N1 y reportaron una edad media de  $36.9 \pm 12.92$  años. Igualmente en el estudio de Cui y cols. en 2010 reportaron una edad media de 41 años en una población asiática.

Respecto a las principales manifestaciones clínicas observadas, podemos observar que los más prevalentes fueron la presencia de tos y fiebre (93.2% de los casos estudiados), seguido por ataque al estado general con el 86.4% de los casos, dolor torácico el 65.9%, y en menor porcentaje están la presencia de

disnea y polipnea (47.7% y 31.8% respectivamente). En el estudio de Tabarsi se encontró que las principales manifestaciones en los pacientes fueron de igual manera la tos y fiebre (97.3% y 91.3% respectivamente), quedando el dolor torácico en una minoría (39.1%), sin embargo la presencia de siena fue más frecuente en este estudio, estando presente en el 78.3% de los pacientes. Es importante mencionar que Tabarsi y Cols. estudiaron a pacientes con infección por virus influenza H1N1 e incluyeron pacientes que fueron tratados tanto en hospitalización como en unidades de terapia intensiva, esto podría explicar la mayor incidencia de disnea en la población estudiada. Aún así es posible observar que, en general en este estudio, existe una gran similitud en la frecuencia de las principales manifestaciones clínicas.

### ***Mortalidad.***

En este estudio se observó que el 15.38% de los pacientes fallecieron, representando una tasa de mortalidad de 154/1000 casos, debidos principalmente a la presencia de neumonía. En noviembre de 2009, fue publicado un estudio llevado a cabo en el estado de California por Louie y cols. la población comprendió 1088 pacientes positivos para infección por el virus de la influenza H1N1, ellos reportaron una tasa de mortalidad similar, a saber, del 11% (118 pacientes), siendo la neumonía viral y el desarrollo de Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) las causas de muerte más comunes. Cui y cols. reportaron una tasa de mortalidad del 14.7% en 68 pacientes con influenza en China y, finalmente, Tabarsi y Cols. reportaron una mortalidad del 33%. Por lo que nuevamente encontramos similitud en los resultados de este estudio, con los de la literatura previa.

Es importante mencionar que de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la tasa de mortalidad encontrada en el grupo de estudio es considerada como moderada (15-30% de mortalidad), lo cual es contrastante con el estudio de Louie, con una tasa de mortalidad baja (inferior al 15%), esta diferencia, si bien mínima, podría reflejar las diferencias entre los sistemas sanitarios de ambos países.

### ***Factores relacionados con la mortalidad.***

Al momento de analizar las principales las principales condiciones previas de los pacientes, asociadas con la mortalidad fue posible observar que ninguna de ellas obtuvo una significancia estadísticamente significativa, por lo cual será necesario aceptar la hipótesis nula de este estudio, afirmando que la presencia de alguna de las condiciones estudiadas no aumenta el riesgo de muerte en los pacientes estudiados. Sin embargo es importante señalar que del grupo estudiado, menos de la mitad de los pacientes presentó alguna de las condiciones señaladas

previamente, lo cual puede explicar la falta de significancia estadística en el estudio.

En cuanto al análisis de las principales manifestaciones clínicas mostradas por los pacientes y su asociación con la mortalidad en el estudio, se observó que la presencia de fiebre, dolor torácico, ataque al estado general o polipnea no mostraron significancia estadística, con la única excepción de la disnea, que mostró un valor de  $p < 0.042$  (IC 1.008-80.733), representando un Odds Ratio de 8.8. Lo anterior nos indica que la presencia de los primeros síntomas no tiene una asociación positiva con la mortalidad, o dicho de otra forma, no incrementan el riesgo de morir en los pacientes estudiados. Mientras que los pacientes que presentaron disnea, tuvieron un riesgo 8.8 veces mayor de morir que los pacientes que no la presentaron.

Haciendo referencia a la presencia de disnea y su asociación positiva con la mortalidad, esto podría explicarse por la propia fisiología del aparato respiratorio, puesto que representa la respuesta del mismo ante cualquier condición que altere el intercambio gaseoso en la superficie alveolar. Esto es una condición presente en la neumonía por influenza, puesto que existe un aumento de citocinas proinflamatorias en el espacio intersticial del parénquima pulmonar, aumentando el grosor de la membrana alveolocapilar e interfiriendo directamente con el intercambio gaseoso. De no corregirse pronto dicho intercambio, puede llevar al desarrollo del Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda, colapso circulatorio y, finalmente, la muerte.

Tabarsi, en su estudio sobre 46 pacientes iraníes con influenza H1N1 identificó algunos factores de riesgo asociados con un aumento en la mortalidad: el retraso en el inicio de terapia antiviral, antecedente de uso de drogas inhaladas como el opio ( $p = 0.01$ ). Igualmente encontró una asociación positiva entre la presencia de tos productiva, hemoptisis, dolor torácico o confusión y la necesidad de internamiento en una unidad de cuidados intensivos y la mortalidad.

Cui y cols. de igual manera estudiaron los factores relacionados con la mortalidad en 68 pacientes en China, en dicho estudio se encontró una asociación positiva entre la mortalidad y la presencia de obesidad (O.R.= 23.06), así como la falta de reversión de linfopenia en la analítica sanguínea posterior a 5 días (O.R.=28.69).

En el estudio de Louie y Cols., llevado a cabo en 1088 pacientes, se encontró una asociación positiva entre la mortalidad y la presencia de diversos factores clásicamente relacionados con infecciones severas por influenza, a saber, padecimientos crónicos cardiopulmonares como asma, EPOC, insuficiencia cardíaca, padecimientos metabólicos como diabetes mellitus y estados de inmunosupresión como el cáncer o infección por VIH. Además se encontró una asociación igualmente positiva entre la presencia de obesidad e hipertensión, lo cual contrasta con la literatura previa a este estudio.

Cohen y cols. recientemente publicó un estudio realizado entre 2009 y 2013 en Sudáfrica en donde estudiaron los factores asociados a mortalidad en 1,376 pacientes con enfermedad respiratoria severa encontrando que la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana y la presencia de coinfección neumocócica representan importantes factores de riesgo para la mortalidad. Finalmente, dentro de la literatura mexicana, existe el estudio de Pérez-Padilla, realizado durante la epidemia de influenza en 2009, en donde se investigó la asociación entre la altitud del lugar de residencia y la mayor necesidad de hospitalización y mortalidad, habiendo estudiado a 207,135 casos notificados, se identificó que la altitud y grado de marginación se asociaban con una mayor severidad de cuadros respiratorios por influenza y, por ende, con una mayor mortalidad, proponiendo la hipótesis de que a mayor altitud, es más frecuente la presencia de hipoxemia y disnea.

### ***Conclusiones:***

Un punto valioso en este estudio, es que se pretende contribuir al panorama epidemiológico de la enfermedad por virus de la influenza en México. Puesto que encontramos que los resultados obtenidos en este estudio son similares a los de otros estudios alrededor del mundo, en los aspectos de distribución poblacional y manifestaciones clínicas, así como al reconocimiento de diversas condiciones que han sido clásicamente asociadas con el desarrollo de una enfermedad respiratoria severa por influenza. De igual forma se reconoce la importancia de las manifestaciones clínicas del paciente dentro de su pronóstico, puesto que en este estudio se relacionó la presencia de disnea con una mayor mortalidad en el paciente. Esto nos indica que dentro de la práctica médica es importante la identificación y adecuada interpretación de la sintomatología del paciente, puesto que esto puede representar una pauta sobre cómo incidir en el tratamiento.

De igual forma es importante reconocer algunas debilidades del presente estudio. En primer lugar debemos mencionar el tamaño de muestra reducido, puesto que esto podría llevar a que no fuera representativa del fenómeno que se quiere conocer. Además, dentro de las condiciones asociadas con mortalidad, sólo un porcentaje pequeño de pacientes contaba con alguna de ellas, lo cual puede llevarnos a tomar afirmaciones erróneas respecto a lo observado. Sin embargo la falta de asociación entre dichas condiciones y la mortalidad encontradas en este estudio no se pretende generalizar a otras poblaciones o grupos de edad.

Por todo lo anterior, es posible sugerir la realización posterior de estudios más exhaustivos sobre la infección por virus de la influenza y otros factores asociados con la mortalidad, como por ejemplo lo sería la necesidad de ventilación mecánica o el tiempo de inicio del tratamiento. Factores que no fueron considerados dentro del presente trabajo.

## Referencias Bibliográficas.

1. Cui W., Zhao H., Lu X., Wen Y., Zhou Y., Deng B. et al. Factors Associated with death in hospitalized pneumonia patients with 2009 H1N1 influenza in Shenyang, China. *BMC Infectious Diseases*. [Internet] (2010, Octubre) [Citado el 14 de Julio de 2015]; 10: 145. Available from: MEDLINE.
2. Tabarsi P., Moradi A., Marjani M., Baghaei P., Hashemian S., Nadji S. et al. Factors associated with death or intensive care unit admission due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection. *Annals of thoracic Medicine*. [Internet] (2011, Abril-Junio) [Citado el 14 de Julio de 2015]; 6: 91-95. Available from: MEDLINE.
3. Louie J., Acosta M., Winter K., Jean C., Cavali S., Schechter R. et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *Journal of the American Medical Association*. [Internet] (2009, Noviembre) [Citado el 14 de Julio de 2015]; 302: 1896-1902. Available from: MEDLINE.
4. Cohen C., Moyes J., Tempia S., Groome M., Walaza S., Pretorius M., et al. Mortality amongst patients with influenza-associated severe acute respiratory illness, South Africa, 2009-2013. *PLoS ONE*. [Internet] (2015, Marzo) [Citado el 14 de Julio de 2015]; 10(3):1-15. Available from: MEDLINE.
5. Pérez-Padilla R., García-Sancho C., Fernández R., Franco-Marina F., López-Gatell H., Bojórquez L. The impact of altitude on hospitalization and hospital mortality from pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus pneumonia in México. *Salud Pública de México*. [Internet] (2013, Enero-Febrero) [Citado el 14 de Julio de 2015]; 55(1): 92-95. Available from: MEDLINE.
6. Davila-Torres, Chowell Borja Aburto, Cecile Viboud, Grajales -Muñiz, A. Miller . Intense Seasonal A/H1N1 Influenza in Mexico, Winter 2013-2014. *Archives of Medical Research* 46 (2015) 63e70. Abril 2015.
7. Vivek Charu, Chowell, Palacio Mejia, Echevarria Zuno, Borja-Aburto, Lone Simonsen, Miller, Viboud. Mortality Burden of the A/H1N1 Pandemic in Mexico: A Comparison of Deaths and Years of Life Lost to Seasonal Influenza. *Clinical Infectious Diseases* 2011;53(10):985–993 <http://cid.oxfordjournals.org/>
8. Hlavinkova L, Kristufkova Z, Mikas J. Risk factors for severe outcome of cases with pandemic influenza A(H1N1)pdm09. *Bratisl Lek Listy* 2015; 116 (6) Slovak Medical University, Bratislava, Slovakia.
9. Gerardo Chowell, Santiago Echevarria-Zuno, Cecile Viboud, Lone Simonsen, James Tamerius, Mark A. Miller, H. Borja-Aburto. Characterizing the Epidemiology of the 2009 Influenza A/H1N1 Pandemic in Mexico. *Mayo* 2011, *PLoS Med* 8(5): e1000436. doi:10.1371/journal.pmed.1000436
10. Santiago Echevarría-Zuno, Juan Manuel Mejía-Aranguré, Alvaro J Mar-Obeso, Concepción Grajales-Muñiz, Eduardo Robles-Pérez, Margot

González-León, Manuel Carlos Ortega-Alvarez, Cesar Gonzalez-Bonilla, Ramón Alberto Rascón-Pacheco, Víctor Hugo Borja-Aburto. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis . *Lancet* 2009; 374: 2072–79.

11. Zepeda-Lopez, Perea-Araujo, Miliar-García, Dominguez-López, Xoconostle-Cazarez, Lara-Padilla, Ramírez Hernandez, Sevilla-Reyes, Esther Orozco, Ahued-Ortega, Villaseñor-Ruiz, Garcia-Cavazos, Teran. Inside the Outbreak of the 2009 Influenza A (H1N1)v Virus in Mexico. PLoS ONE | [www.plosone.org](http://www.plosone.org) 1 October 2010 | Volume 5 | Issue 10 | e13256

**Anexo 1**

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

NOMBRE:

EDAD:

SEXO:

**Sintomas de enfermedad tipo influenza:**

Diarrea:... Fiebre: ..... Tos..... Odinofagia ..... Disnea ..... Taquipnea.....

Dolor toracico..... Cefalea ..... Mialgias..... Artralgias..... Rinorrea.....

Vomito ..... Dolor abdominal..... cianosis..... Conjuntivitis..... Inico menos 48  
hrs.....

**Prueba confirmatoria de Influenza : Si ..... No..... Serotipo:.....**

**Enfermedades asociadas:**

EPOC: ..... Asma:..... Diabetes Mellitus: ..... Hipertension arterial  
sistemica.....

Obesidad..... Tabaquismo..... VIH..... Tabaquismo.....

**Tratamiento con Oseltamivir: Si: ..... NO: .....**

**MORTALIDAD: Si: ..... NO: .....**

**HOSPITALIZACION: Si: ..... No: .....**

***Intubacion: Si..... No.....***