



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"**

TESIS:

**MORTALIDAD EN PACIENTES CON
INFLUENZA A H1N1 PDM09 COINFECTADOS
CON BACTERIAS NOSOCOMIALES EN UN
CENTRO DE REFERENCIA NACIONAL**

Para obtener el grado de Especialista en:
Neumología

PRESENTA:

Dr. Víctor Raúl Ramírez Molina

TUTOR Y ASESOR:

Dr. José Arturo Martínez Orozco

Jefe del servicio de Microbiología clínica, INER.

COASESOR:

Dr. José Rogelio Pérez Padilla

Médico adscrito a Clínica de sueño, INER.



MÉXICO D. F. NOVIEMBRE 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.

**SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”
NEUMOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MARGARITA FERNÁNDEZ VEGA
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MARIA DEL CARMEN CANO SALAS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE POSGRADO

DR. JOSÉ ARTURO MARTÍNEZ OROZCO
ASESOR Y TUTOR DE TESIS
JEFE DEL SERVICIO DE MICROBIOLOGÍA CLÍNICA, INER.

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS:

- A Dios por haberme permitido llegar a este momento de mi vida; logrando las metas y objetivos a pesar de momentos difíciles y obstáculos en el camino.
- A mis padres Víctor Raúl Ramírez Centeno y María del Carmen Molina Rodríguez, por su apoyo incondicional, y porque formaron la persona que soy ahora, gracias por sus consejos, motivación, valores y su amor.
- A mi hermana Paulina, y a mis tres sobrinas Hannia, Michelle y Ari; por su cariño, apoyo; espero ser un ejemplo para ellas que se encuentran en crecimiento aún.
- A mis maestros, por sus enseñanzas y por impulsar el desarrollo de mi formación profesional.
- Al Dr. José Arturo Martínez por permitirme ser parte de este trabajo, por su confianza y su paciencia en el desarrollo del proyecto.
- A mis amigos, por su apoyo incondicional, tanto profesional y personal.
- A mis compañeros, amigos y colegas, por hacer de la residencia un proceso más relajado y divertido.
- A Medina por también haber sido parte de mi residencia médica, por tu apoyo, consejos, paciencia y cariño incondicional.
- Al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias por haberme dado la oportunidad de formar parte de ellos.

¡Muchas Gracias!

INDICE

		Pág.
1	Introducción	4
1.1	Influenza: generalidades e historia	4
1.2	Pandemia de Influenza H1N1 2009	4
1.3	Influenza y coinfección bacteriana	5
1.4	Influenza y coinfección nosocomial	6
2	Planteamiento del problema	8
3	Justificación	8
4	Pregunta de investigación	8
5	Hipótesis	8
6	Objetivos	9
6.1	Objetivos general	9
6.2	Objetivos secundarios	9
7	Materiales y métodos	9
7.1	Diseño de Investigación	9
7.2	Variables	9
7.2.1	Variables independientes	9
7.2.2	Variables dependientes	13
7.3	Población de estudio	14
7.4	Tamaño de la muestra	14
7.5	Criterios de selección	14
7.5.1	Criterios de inclusión	14
7.5.2	Criterios de exclusión	15
7.5.3	Criterios de eliminación	15
7.6	Plan de recolección de información	15
7.7	Análisis estadístico	16
8	Consideraciones éticas	19
9	Resultados	19
10	Discusión	32
11	Conclusiones	32
12	Referencias bibliográficas	33
13	Anexos	34

1. Introducción

1.1 Influenza: generalidades e historia

La influenza es una enfermedad respiratoria aguda causada por la familia Orthomixovirus, posee un solo género: el de los virus de la influenza, que incluyen los tipos A,B y C, compuesto básicamente de proteínas (73%) y cuyo genoma consiste en una única cadena de ARN. Los virus Tipo A, están sujetos a mutaciones graduales, se subclasifica según sus proteínas de superficie: Hemaglutinina (H) y Neuraminidasa (N). Los virus B solamente cambian por medio de deriva antigénica y causan epidemias más localizadas. Los virus de tipo C son antigénicamente estables y solo causan enfermedades esporádicas.¹

La interacción entre virus de la gripe humana con diferentes subtipos de virus de gripe humana y animal ha dado lugar a la aparición de diferentes variantes de virus de Influenza que han provocado a lo largo de la historia distintas pandemias. En las tres pandemias anteriores, en 1918, 1957 y 1968, las infecciones bacterianas secundarias contribuyeron al exceso de mortalidad. En el caso de la pandemia de 1918, las tasas de mortalidad fueron de hasta 2.5%, sugiriendo que las infecciones bacterianas secundarias fueron la razón subyacente de estas tasas de mortalidad excesivas. Las principales bacterias secundarias identificadas en pandemias previas son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, siendo contribuyentes de la morbilidad y mortalidad.²

1.2 Pandemia de Influenza A H1N1 2009

En abril de 2009, un brote de influenza ocurrió en México. Entre las cepas detectadas durante la epidemia, hubo una nueva gripe pandémica A cepa H1N1, una variedad de la especie porcina, aviar y linajes humanos. Después de unas semanas, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró alerta pandémica, siendo la primera del siglo XXI. Los hospitales de la Ciudad de México recibieron un número elevado inusual de pacientes con fracaso respiratorio y alta mortalidad.³

Con la continua propagación del virus de Influenza H1N1 y la declaración de pandemia mundial, el impacto de este virus se ha incrementado considerablemente en los últimos

años, sobre todo en lugares donde está limitado el acceso a la atención de la salud. Como preparación de la pandemia, se han realizado numerosas actividades y se han avanzado estrategias poniendo mayor atención en el manejo, tratamiento y prevención de coinfecciones bacterianas como por ejemplo *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b.⁴

1.3 Influenza y coinfección bacteriana

Un análisis realizado en China en 2010 mostró que los organismos bacterianos más comunes que causan coinfección con Influenza son *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Staphylococcus* spp y *Streptococcus* spp, para todas las coinfecciones bacterianas, las tasas de coinfección durante un periodo de pandemia fueron más altas que para los de temporada de gripe o influenza estacional.⁴

En otro estudio realizado en Estados Unidos en 2009 y 2010, las principales coinfecciones con Influenza H1N1 en muestras de expectoración fueron *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas*, la enfermedad crítica de Influenza en esta cohorte ocurrió principalmente en pacientes jóvenes, obesos, y otra serie de comorbilidades; la coinfección bacteriana, principalmente con *Staphylococcus aureus* se asoció con un incremento significativo de la morbilidad y mortalidad, sin embargo los resultados muestran que la infección por si misma de Influenza H1N1 puede causar insuficiencia respiratoria severa, choque y falla multiorgánica sin aparente coinfección bacteriana.⁵

Existen datos de que la coinfección bacteriana complica casi todas las muertes de influenza, siendo hasta el 34% en la pandemia de 2009; la infección bacteriana ocurre en los primeros 6 días de la infección por influenza y es asociado a un mayor riesgo de muerte. Los patógenos que colonizan la nasofaringe, incluyendo *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes* se aíslan con mayor frecuencia.⁶

La coinfección bacteriana es un importante contribuyente a la morbilidad y mortalidad en la pandemia de influenza, uno de los predictores de coinfección bacteriana es la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y algunos factores asociados con la mortalidad son la edad mayor de 65 años, presencia de choque séptico y la necesidad de ventilación mecánica, teniendo una mortalidad hospitalaria del 9%.⁷

En un estudio de cohorte retrospectivo realizado durante 2009-2010 en Estados Unidos, en donde se determinó si la coinfección por el virus pandémico A H1N1 y otros virus respiratorios se asociaban a peores resultados clínicos, uno de los hallazgos fue que la

coinfección con otro virus era un predictor para iniciar tratamiento de neumonía bacteriana secundaria.⁸

1.4 Influenza y coinfección nosocomial

Existen diversas publicaciones donde se habla mucho de coinfección de la comunidad, pero muy poca evidencia se ha generado de coinfección nosocomial y su impacto en la evolución del paciente con Influenza A H1N1.

Las infecciones bacterianas secundarias han sido importantes contribuyentes a la morbilidad y la mortalidad durante pandemias de Influenza previas; se ha demostrado que *S. pneumoniae* y *S. aureus* han contribuido al exceso de mortalidad.²

En un estudio retrospectivo, realizado en Suecia del 2005 al 2009, donde se analizó la presencia de infecciones bacterianas secundarias en pacientes con Influenza A H1N1 e Influenza estacional, las principales bacterias coinfectantes encontradas en cultivos de secreciones de vía respiratoria baja fueron *S. aureus*, *Streptococcus dysgalactiae*, y *Staphylococo coagulasa negativo*.²

En cuanto a grupos de edad, los casos más numerosos de neumonía viral adquirida en la comunidad son los menores de seis años y en los casos de neumonía viral nosocomial son los mayores de 5 años de edad.³

Existen reportes donde se describen los principales microorganismos más frecuentes para neumonía nosocomial en pacientes con Influenza H1N1, siendo principalmente las bacterias Gram negativas, las cuales incluyen *Pseudomonas aeruginosa*, enterobacterias, *Acinetobacter* y otras. Están implicadas en 55 a 85% de los casos de neumonía nosocomial. También los casos Gram positivos, particularmente el *Staphylococcus aureus*, que participan desde 20 a 30% hasta 40 a 60% en diferentes series.^{9,10.}

En la etiología de las coinfecciones de neumonía nosocomial, se reconocen 4 categorías de factor de riesgo:

- Factores intrínsecos del huésped. (Edad, comorbilidades, estado nutricional).
- Factores asociados al hospital (Uso previo de antibióticos, manejo en Unidad de Cuidados Intensivos)

- Equipo de ventilación o inhaloterapia
- Factores que incrementan el riesgo (broncoaspiración, alteración del estado neurológico).¹⁰

Un hecho evidente es que, de acuerdo a un mayor número de días en pacientes con ventilación mecánica se incrementa el riesgo para desarrollar neumonía. Durante la epidemia de influenza A H1N1 en 2009 en el Hospital General de México, el promedio de días de ventilación fue de entre 15 a 18 días, siendo *Pseudomonas* o *Acinetobacter* spp., los gérmenes que con mayor frecuencia se aislaron en los pacientes que estuvieron en UCI.¹¹

A pesar de un cumplimiento de lavado de manos, desinfección, uso de mascarillas, batas y guantes, la mortalidad hospitalaria global se incrementó en la pandemia de 2009, así como la tasa de infecciones nosocomiales, comparado con periodos previos. La letalidad de la neumonía fue ligeramente menor aunque no estadísticamente significativa, tal vez porque la edad media de los pacientes durante la pandemia era mucho más joven en comparación con periodos no pandémicos. En el estudio realizado en 2009 por Pérez Padilla y cols en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, donde se hace una comparación de indicadores hospitalarios de la pandemia de 2009, con dos periodos, uno antes y después del brote y otro en 2007 y 2008, se comenta que la tasa de infección nosocomial en el periodo de pandemia de 2009 aumentó, probablemente debido a la presencia de un mayor número de pacientes en ventilación mecánica y procedimientos de diálisis.¹²

El diagnóstico precoz de Influenza A H1N1 y de las infecciones bacterianas secundarias y la información epidemiológica de estas bacterias pueden, por lo tanto, desempeñar un papel significativo en la reducción de las tasas de la morbilidad y mortalidad debido a la pronta administración de terapia antibacteriana empírica exacta.²

2. Planteamiento del problema

Existen diversas publicaciones donde se habla mucho de coinfección viral y bacteriana con orígenes en la comunidad, pero muy poca evidencia se ha generado de coinfección nosocomial y su impacto en la evolución del paciente con Influenza A H1N1pdm09.

En pandemias previas de Influenza, existieron múltiples casos con presentación severa que requirieron ventilación mecánica y estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, así mismo observando que había un incremento en la tasa de coinfección de influenza A H1N1 estacional y bacterias nosocomiales, elevando de esta manera la mortalidad hospitalaria y estancia en UCI; sin embargo no se conoce con exactitud el impacto de la coinfección nosocomial en la tasa de mortalidad por Influenza A H1N1pdm09.

3. Justificación

Este estudio permitirá en futuros brotes de Influenza AH1N1pdm09 conocer mejor el comportamiento de los diversos patógenos bacterianos nosocomiales que frecuentemente coinfectan dicha patología, lo cual impactara en disminuir la tasa de infección bacteriana adquirida en el hospital y a su vez la mortalidad al poder implementar estrategias de prevención de dichas infecciones nosocomiales.

4. Pregunta de investigación

¿Cuál es la mortalidad a 30 días de los pacientes con Influenza AH1N1 pdm09 coinfectados con bacterias nosocomiales en comparación con los pacientes con Influenza AH1N1 no coinfectados?

5. Hipótesis

Mayor mortalidad a 30 días en pacientes con Influenza A H1N1pdm09 coinfectados con bacterias nosocomiales comparados con aquellos sin coinfección de bacterias nosocomiales.

6. Objetivos

6.1 Objetivo General

- a. Evaluar la mortalidad a 30 días de los pacientes con Influenza A H1N1pdm09 coinfectados con bacterias nosocomiales del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias del periodo de Noviembre del 2013 a mayo 2014.

6.2 Objetivos secundarios

- b. Identificar las principales bacterias nosocomiales que coinfectan a Influenza A H1N1pdm09.
- c. Identificar por grupo de microorganismo bacteriano nosocomial la presentación clínica de influenza de acuerdo a la gravedad del SIRA.

7. Materiales y Métodos

7.1 Diseño de Investigación

- a. Tipo de estudio

Estudio de cohorte, retrospectivo, observacional, descriptivo y comparativo.

7.2 Variables

7.2.1 Variables Independientes

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Edad	Tiempo transcurrido en años a partir de la fecha de nacimiento.	NA	Cuantitativa Discreta	1-99
Sexo	Fenotipo del humano con sus	NA	Cualitativa	1: mujer

	características físicas, biológicas y sociales que establecen diferencias entre el hombre y la mujer		nominal Dicotómica	2: hombre
Infección por influenza AH1N1pdm09	Pacientes con diagnóstico de influenza A H1N1 pdm09 por método de PCR en tiempo real según CDC	Prueba de PCR en tiempo real para Influenza AH1N1pdm09 que se reporte con un CT menor a 32.	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Coinfección por bacterias nosocomiales Gram positivas	Pacientes con cultivos de cualquier muestra clínica válida con desarrollo de patógenos nosocomiales Gram positivos	Bacteria nosocomial Gram positiva desarrollada en cultivo de agar que haya cumplido con el conteo de colonias suficientes para diagnosticar infección y haya sido identificada mediante el sistema Vitek2.	Cualitativa	1: <i>S. aureus</i> 2: <i>Enterococcus spp</i> 3: <i>Clostridium spp</i> 4: <i>S. epidermidis.</i>
Coinfección por bacterias nosocomiales Gram negativas	Pacientes con cultivos de cualquier muestra clínica válida con desarrollo de	Bacteria nosocomial Gram positiva desarrollada en cultivo de agar que haya cumplido con el	Cualitativa	1: <i>Klebsiella spp</i> 2: <i>Enterobacter spp</i>

	patógenos nosocomiales Gram negativos	conteo de colonias suficientes para diagnosticar infección y haya sido identificada mediante el sistema Vitek 2.		3: <i>Pseudomonas spp</i> 4: <i>E. coli</i> 5: <i>Proteus spp</i> 6: <i>S. marcescens</i> 7: <i>L. pneumophila</i> 8: <i>Achromobacter spp.</i> 9: <i>S. maltophila</i>
Uso de Ventilación Mecánica Invasiva	Paciente que requiere de intubación orotraqueal o traqueostomía con uso de ventilador para preservar la oxigenación y funciones vitales.	Paciente que por deterioro en la función respiratoria clínica, gasométrica o neurológicamente es sometido a intubación y conexión a un dispositivo de ventilación mecánica.	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Uso de Ventilación Mecánica No Invasiva	Paciente que requiere de soporte ventilatorio sin necesidad de intubación orotraqueal.	Requerimiento de soporte ventilatorio utilizando interfase y ventilador sin criterios clínicos, gasométricos o neurológicos de intubación orotraqueal.	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Días de estancia intrahospitalaria	Tiempo transcurrido desde el ingreso del paciente al hospital hasta su egreso o defunción.	Número de días transcurrido desde el ingreso del paciente al hospital hasta su egreso o defunción.	Cuantitativa Discreta	1-200 días

Bacteremia	Presencia de bacterias cultivables en torrente sanguíneo.	Bacteria desarrollada en hemocultivo que haya cumplido con el conteo de colonias suficientes para diagnosticar infección.	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Neumonía Hospitalaria	Enfermedad inflamatoria del parénquima pulmonar causado por agentes infecciosos no presentes o en incubación en el momento de la admisión y cuyos síntomas se desarrollan 48 horas o más después del ingreso al hospital.	Enfermedad inflamatoria del parénquima pulmonar causado por agentes infecciosos no presentes o en incubación en el momento de la admisión y cuyos síntomas se desarrollan 48 horas o más después del ingreso al hospital.	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Neumonía asociada a la ventilación	Infección del parénquima pulmonar que ocurre 48 horas después de la intubación endotraqueal	Infección del parénquima pulmonar que ocurre 48 horas después de la intubación endotraqueal	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Infección de tejidos blandos	Presencia de microorganismo no comensal en piel o tejidos blandos que causa proceso infeccioso.	Bacteria desarrollada en cultivo de biopsia de tejido que haya cumplido con el conteo de colonias suficientes para diagnosticar	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no

		infección.		
Diarrea Nosocomial	Presencia de diarrea que ocurre 48 horas posterior al ingreso a hospital	Bacteria desarrollada en coprocultivo y que haya cumplido con el conteo de colonias suficientes para diagnosticar infección.	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Infección de vías urinarias	Muestra de orina válida con desarrollo de patógenos.	Bacteria desarrollada en urocultivo con más de 10,000 UFC para diagnosticar infección.	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no

7.2.2 Variables dependientes

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Muerte	Pérdida de las funciones vitales que preservan la vida	Pérdida de las funciones vitales que preservan la vida	Cualitativa nominal Dicotómica	1: Si 2: No
SIRA	Síndrome de Insuficiencia respiratoria aguda que cursa con disminución del índice de oxigenación y opacidades bilaterales en la radiografía	Índice de oxigenación menor de 200 que cursa con radiopacidades bilaterales en la radiografía.	Cualitativa Leve Moderada Severa	Leve: PaO ₂ /FiO ₂ >200 Moderado: PaO ₂ /FiO ₂ >100 - <200 Grave: PaO ₂ /FiO ₂ <100

7.3 Población de Estudio

Todos los pacientes con diagnóstico de influenza AH1N1pdm09 por método de PCR en tiempo real según protocolo de los CDC de Atlanta identificados dentro del laboratorio de Microbiología Clínica del periodo del 1 de Noviembre de 2013 al 31 de Mayo de 2014 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias con una estancia mayor a 48hrs.

7.4 Tamaño de la muestra

Cohorte retrospectiva del periodo Noviembre 2013 a Mayo 2014 en la cual se tomaran todos los pacientes de un periodo definido, por la naturaleza del estudio no es necesario un cálculo de tamaño de muestra.

7.5 Criterios de selección

7.5.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de influenza AH1N1pdm09 por método de PCR en tiempo real según protocolo de los CDC de Atlanta identificados dentro del laboratorio de Microbiología Clínica del INER del periodo del 1 de Noviembre de 2013 al 31 de Mayo de 2014 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y que hayan estado hospitalizados más de 48hrs.
- Cualquier edad
- Que cuente con expediente clínico completo
- **Pacientes Expuestos:** Pacientes con cultivo positivo de bacterias nosocomiales en muestras microbiológicas validas después de un periodo mayor a 48hrs del ingreso del paciente y que presenten datos clínicos, imagenológicos y de laboratorio sugestivos de coinfección bacteriana agregada: leucocitosis, fiebre, choque séptico, deterioro de la función respiratoria, falla orgánica múltiple, elevación de marcadores de inflamación, nuevos infiltrados en estudios de imagen, mayores requerimientos de parámetros ventilatorios, entre otros.
- **Pacientes No expuestos:** Todo paciente sin datos microbiológicos de infección bacteriana nosocomial.

7.5.2 Criterios de exclusión

- Pacientes a los cuales se les haya hecho el diagnóstico de Influenza AH1N1pdm09 en otro lugar que no sea el laboratorio de microbiología clínica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.
- Pacientes a los cuales se les haya hecho el diagnóstico de infección nosocomial bacteriana antes del ingreso o fuera del instituto.
- Pacientes con cultivo positivo a bacterias nosocomiales en un tiempo menor a 48hrs posteriores al ingreso.

7.5.3 Criterios de eliminación

- Pacientes con diagnóstico de Influenza A H1N1 que se hayan trasladado a otras instituciones posterior a su ingreso.

7.6 Plan de recolección de información

La recolección de datos se llevó a cabo por el residente de cuarto año de la especialidad de Neumología adultos y el jefe de servicio de microbiología clínica.

Etapa 1: Se obtuvo una lista con nombre, número de expediente, folio y fecha de toma de muestra de todos los pacientes con diagnóstico confirmado de Influenza a través de RT-PCR en el departamento de virología/biología molecular del servicio de microbiología clínica del periodo del 01 de Noviembre de 2013 al 31 de Mayo de 2014 diagnosticados en el laboratorio de microbiología clínica del INER según criterios diagnósticos por protocolo de CDC.

Etapa 2: Se revisaron los resultados existentes de la lista obtenida previamente sobre cultivos bacteriológicos de vías respiratorias, sangre, orina, biopsias y otros líquidos realizados en el departamento de bacteriología del servicio de microbiología clínica del INER, los resultados se ordenaron por expediente, nombre o números de folio para identificar a los pacientes que durante su estancia intrahospitalaria desarrollaron coinfección con bacterias nosocomiales.

Etapa 3: Se revisaron los expedientes clínicos y radiológicos de las listas antes mencionadas para definir al grupo de expuestos y los no expuestos a bacterias nosocomiales después de 48hrs de su ingreso.

Etapa 4: Una vez clasificados adecuadamente los grupos se obtuvieron de los expedientes clínicos, imagenológicos y de laboratorio datos demográficos, clínicos, laboratoriales, de estancia hospitalaria, antibioticoterapia, radiológicos, entre otras variables que pudieran influir en el análisis estadístico.

Etapa 5: Se revisaron los expedientes, registros médicos hospitalarios y de trabajo social donde se recolectaron datos de mortalidad a 30 días en los grupos de expuestos y no expuestos.

Etapa 6: Se vació la información recolectada en el programa SPSS19 para el inicio de análisis de datos.

Etapa 7: Presentación de resultados obtenidos y redacción del trabajo.

Etapa 8: Preparación de datos para publicación.

7.7 Análisis Estadístico

Se obtendrán medidas de tendencia central, dispersión, frecuencias y porcentajes analizadas utilizando el programa SPSS19.

Se calculará:

- Riesgo Relativo (RR):
Medida de la magnitud de la asociación entre el factor de exposición y la enfermedad. Estima el riesgo de que los sujetos expuestos presenten la enfermedad en relación a los no expuestos.

Expuestos: Pacientes con cultivo positivo de bacterias nosocomiales en muestras microbiológicas validas después de un periodo mayor a 48hrs del ingreso del paciente y que presenten datos clínicos, imagenológicos y de laboratorio sugestivos de coinfección bacteriana agregada: leucocitosis, fiebre, choque séptico, deterioro de la función

respiratoria, falla orgánica múltiple, elevación de marcadores de inflamación, nuevos infiltrados en estudios de imagen, mayores requerimientos de parámetros ventilatorios, entre otros.

No expuestos: Todo paciente sin datos microbiológicos de infección bacteriana nosocomial.

	Enfermos	Sanos	Total
Expuestos	a	b	a+b
No expuestos	c	d	c+d

RR: incidencia expuestos = a/ (a+b)

Incidencia no expuestos c/ (c+d)

- Análisis de supervivencia:

Se denomina análisis de supervivencia al conjunto de técnicas estadísticas que permiten estudiar un conjunto de datos en los que la variable respuesta mide el tiempo entre dos sucesos.

- Curva de supervivencia:

Es la representación gráfica, comienza con el 100% de la población de estudio y muestra el porcentaje que sobrevive en tiempos sucesivos, para el período en el que se obtiene la información.

Para el análisis de supervivencia se utilizarán técnicas no paramétricas, se usaran curvas de Kaplan-Meier para observar supervivencias entre grupos coinfectados y no coinfectados y se usara la prueba de regresión logística de cox para el análisis comparativo entre curvas, calculándose de la siguiente manera:

Análisis de supervivencia:

La curva de supervivencia de Kaplan-Meier es escalonada, se utilizaría para comparar la sobrevida de los pacientes con infección nosocomial con los que no la tuvieron.

- Regresión de Cox

Nos permite realizar un análisis multivariado. En este análisis, la comparación entre infectados nosocomialmente y los no infectados se ajustaría por factores que influyen en la mortalidad hospitalaria como: intubación orotraqueal, edad, sexo, comorbilidades, tipo de bacteria nosocomial, entre otros.

Se basa en el supuesto de riesgos proporcionales.

Los coeficientes de regresión de Cox permiten determinar el riesgo relativo de muerte entre la infección y no infección ajustado por el efecto de las demás variables en la ecuación.

Modelo de cox:

$$\lambda(t, X_1, X_2, \dots, X_n) = \lambda_0(t) \exp\left(\sum_{i=1}^n \beta_i X_i\right)$$

- Otros parámetros de interés:

Tasa de mortalidad:

$$TM: \frac{F_x}{P_x} \times 1000$$

P_x

Dónde:

TM: tasa de mortalidad.

F_x : Número de fallecimientos en un lapso de tiempo X

P_x : Población total en el conjunto X

8. Consideraciones éticas

Debido al carácter descriptivo del estudio, retrospectivo con información tomada de expedientes y considerando que éste reporte está exento de cualquier riesgo a los sujetos de quienes se obtendrán los datos, no se obtendrá consentimiento informado. La información individual de los pacientes incluidos quedará confidencial.

Adicionalmente, se hizo previamente una aprobación genérica para protocolos de investigación relacionados a la influenza.

9. Resultados

• Frecuencias y porcentajes, análisis descriptivo de influenza ah1n1 pdm09

Se recolectaron 149 pacientes en total, los cuales se distribuyeron de la siguiente manera según el diagnóstico por PCR en tiempo real: 126 pacientes (84.6%) con Influenza A H1N1pdm09, 12 (8.1%) con influenza B, 9 (6.0%) con H3, y 2 (1.3%) con influenza H1 estacional.

De los 126 pacientes con influenza AH1N1pdm09, se excluyeron 4 pacientes, los cuales fallecieron antes de las 48 horas de ingreso hospitalario; por lo que se analizaron en total 122 pacientes con el diagnóstico de influenza A H1N1 pdm09 con estancia hospitalaria mayor de 48 horas; de este total 76 (62.3%) fueron hombres y 46 (37.7%) fueron mujeres; la edad media de 40.16 años (DE 18.50640, mínimo 1 año, máximo 92 años); el peso promedio fue de 75.86 kgs y la talla de 1.54 mts.

Los principales antecedentes en los pacientes con influenza AH1N1pdm09 fueron: Obesidad (41%), Tabaquismo activo (32.8%) y tabaquismo no activo (10.7%).

Únicamente 3 pacientes tenían el antecedente de inmunización contra influenza en los 3 años previos (2.5%), sin inmunización previa 119 (97.5%); 11 pacientes (8.7%) fueron tratados con oseltamivir previo a su ingreso hospitalario, 77 pacientes (63.1%) habían sido tratados previamente con antibiótico y 12 pacientes (9.8%) habían sido tratados previamente con esteroide sistémico.

A la exploración física al ingreso, se encontraron estertores en 85 pacientes (69.7%), faringe hiperémica en 48 (39.3%) y sibilancias en 33 (27%).

La media de los signos vitales al ingreso fueron frecuencia cardiaca 108.65, frecuencia respiratoria 30.82, tensión arterial sistólica 110.54, diastólica 68.64, saturación de oxígeno 77.98%, temperatura 37.2.

En cuanto al cuadro clínico al momento del ingreso en los pacientes con influenza AH1N1 pdm09 fueron principalmente los siguientes signos y síntomas: fiebre en 94 pacientes (77%), tos en 83 pacientes (68%), disnea en 72 pacientes (59%) y artralgias 52 pacientes (42.6%). Ver tabla 1.

Tabla 1. Características generales, clínicas y epidemiológicas de los pacientes con influenza AH1N1 pdm09

CARACTERISTICAS GENERALES, CLINICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE LOS PACIENTES CON INFLUENZA AH1N1 PDM09				
Total de pacientes H1N1 pdm09 con estancia mayor de 48 horas	122			
	MEDIA O PROMEDIO	PORCENTAJE	DESVIACIÓN ESTANDAR	
Hombres	76	62.3%		
Mujeres	46	37.7%		
Edad	40.16		18.50 min 1, máx 92	
ANTECEDENTES				
	FRECUENCIA	PORCENTAJE		
Tabaquismo activo	40	32.8%		
Tabaquismo no activo	13	10.7%		
Alcoholismo	11	9 %		
Exposición a humo de leña	4	3.3%		
Obesidad	50	41%		
Diabetes Mellitus	11	9.0%		
Hipertensión Arterial Sistémica	13	10.7%		
Asma	11	9 %		
EPOC	3	2.5%		
Otras enfermedades pulmonares	7	5.6%		
Neoplasia	1	0.8%		
Tuberculosis Pulmonar	1	0.8%		
Neumopatía intersticial	2	1.6%		
Cardiopatía isquémica	1	0.8%		
Trastornos hepáticos	1	0.8%		
Trastornos renales	0	0%		
Uso crónico de esteroides	1	0.8%		
Embarazo	0	0%		
VIH	2	1.6%		
EXPLORACIÓN FÍSICA AL INGRESO				
	FRECUENCIA	PORCENTAJE		
Sibilancias	33	27%		
Estertores	85	69.7%		
Disociación toracoabdominal	18	14.8%		
Cianosis generalizada	8	6.6%		
Faringe hiperémica	48	39.3%		
SIGNOS VITALES AL INGRESO HOSPITALARIO				
	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	MÍNIMO	MÁXIMO
Frecuencia cardiaca	108.65	20.198	64	161
Frecuencia respiratoria	30.82	10.998	14	90
Tensión arterial	110.54	18.85	60	159

sistólica				
Tensión arterial diastólica	68.64	10.941	45	99
Saturación de oxígeno	77.98	13.84	33	97
Temperatura	37.2	0.9843	35	39.5

CUADRO CLINICO

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Fiebre	94	77%
Cefalea	50	41%
Artralgias	52	42.6%
Rinorrea	41	33.6%
Odinofagia	23	18.9%
Malestar general	39	32%
Tos	83	68%
Disnea	72	59%
Hemoptisis	15	12.3%
Mialgias	49	40.3%

SIRA (síndrome de distrés respiratorio agudo) se definió según los criterios utilizados en el año 2011 en el congreso de la Sociedad Europea de Medicina Intensiva realizado en la ciudad de Berlín, avalados por la Sociedad Americana de Tórax (ATS), el cual es una lesión pulmonar aguda, donde el tiempo de inicio es dentro de la primer semana de conocido el daño o nuevo deterioro de los síntomas respiratorios, con imágenes radiológicas con opacidades bilaterales, falla respiratoria no explicable completamente por una insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos y presencia de hipoxemia con un índice de oxigenación menor de 300; el cual se estratifica en tres niveles: Leve, moderado y grave de acuerdo a la hipoxemia presente; de tal modo que una PaO₂/FiO₂ de 201 a 300 mmHg se considera leve, una PaO₂/FiO₂ menor o igual de 200 mmHg es considerado como moderado y una PaO₂/FiO₂ menor o igual a 100 es un SIRA grave; un PEEP mínimo de 5 cmH₂O se incluyó en la definición.

94 pacientes (77%) de los 122 con influenza AH1N1pdm09 cumplieron con estos criterios al momento del ingreso hospitalario. De los pacientes con criterios de SIRA se clasificaron según su gravedad por índice de oxigenación de la siguiente forma: SIRA leve 50 pacientes (41%), SIRA moderado 54 (44.3%) y SIRA grave 18 pacientes (14.8%). Ver tabla 2.

Tabla 2. SIRA al ingreso hospitalario en pacientes con influenza AH1N1pdm09.

SIRA AL INGRESO EN INFLUENZA AH1N1 PDM09		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
CON DATOS EN RELACIÓN A SIRA	94	77 %
SIN DATOS EN RELACIÓN DE SIRA	28	23%
TOTAL	122	100%
ÍNDICE DE OXIGENACIÓN AL INGRESO HOSPITALARIO		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
LEVE >200	50	41%
MODERADO 100 -200	54	44.3 %
GRAVE <100	18	14.8%
Total	122	100%

Todos los pacientes tuvieron radiografía de tórax al ingreso, pero solamente 62 pacientes de los 122 (50.8%) tuvieron tomografía de tórax durante su estancia intrahospitalaria.

Los principales hallazgos radiológicos de los pacientes con influenza AH1N1pdm09 a su ingreso fueron: consolidación con broncograma aéreo 40 pacientes (32.8%), infiltrado alveolar difuso 32 (26.2%) y vidrio despulido 33 (27%) y al momento de la coinfección fueron: consolidación con broncograma aéreo 16 pacientes (13.11%) e infiltrado alveolar difuso 15 (12.29%). Ver tabla 3.

Tabla 3. Hallazgos radiológicos al momento del ingreso hospitalario y al momento de la coinfección en pacientes con Influenza AH1N1 pdm09.

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS AL MOMENTO DEL INGRESO HOSPITALARIO EN PACIENTES CON INFLUENZA AH1N1 PDM09.		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Consolidación con broncograma	40	32.8%
Infiltrado alveolar difuso	32	26.2%
Vidrio despulido	33	26.2%
Infiltrado intersticial difuso	6	4.9%
Normal	6	4.9%
Infiltrado alveolar en lóbulos inferiores	3	2.5%
Múltiples lesiones nodulares	1	0.8%

Atelectasia	1	0.8%
HALLAZGOS RADIOLÓGICOS AL MOMENTO DE LA COINFECCIÓN EN INFLUENZA AH1N1PDM09		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Consolidación con broncograma aéreo	16	13.11%
Infiltrado alveolar difuso	15	12.29%
Infiltrado intersticial difuso	4	3.27%
Atelectasia	1	0.81%
No coinfectados	86	70.49%
TOTAL	122	100%

Al realizar una comparación entre las imágenes radiológicas al ingreso y las del momento de la coinfección nosocomial en los pacientes con influenza AH1N1pdm09, 25 (69.44%) de los 36 pacientes coinfectados presentaron un empeoramiento radiológico, además 31 (86.1%) de los 36 pacientes con influenza A H1N1 pdm09 que presentaron una coinfección nosocomial tuvieron criterios de SIRA al momento de la coinfección nosocomial; de los cuales se clasificaron según su gravedad por índice de oxigenación de la siguiente forma: SIRA leve 1 paciente (0.81%), SIRA moderado 23 (18.85%) y SIRA grave 12 pacientes (9.83%), no coinfectados 86 (70.49%). Ver tabla 4.

Tabla 4. Índice de oxigenación al momento de la coinfección nosocomial en pacientes con Influenza AH1N1pdm09.

ÍNDICE DE OXIGENACIÓN AL MOMENTO DE LA COINFECCIÓN NOSOCOMIAL EN PACIENTES CON INFLUENZA AH1N1PDM09		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
LEVE >200	1	0.81%
MODERADO 100 -200	23	18.85%
GRAVE <100	12	9.83%
No coinfectados	86	70.49%
Total	122	100%

De los 122 pacientes con Influenza AH1N1pdm09, 34 pacientes (27.9%) requirieron estancia en terapia intensiva, 36 pacientes (29.5%) requirieron ventilación mecánica no invasiva durante su estancia hospitalaria y más de la mitad de los pacientes, 62 (50.8%) requirieron manejo avanzado de la vía aérea y ventilación mecánica invasiva.

La media de días de requerimiento de ventilación mecánica invasiva fue de 12.66 días, de requerimiento de ventilación mecánica no invasiva 0.92 días, el total de días de estancia hospitalaria de 21.32 días, con 7.30 días de estancia en terapia intensiva y 14.02 días de estancia en pabellones o urgencias. Ver tabla 5.

Tabla 5. Requerimiento de ventilación, y días de estancia hospitalaria.

REQUERIMIENTO DE VENTILACIÓN MECÁNICA Y DE ESTANCIA EN UCI EN PACIENTES CON INFLUENZA AH1N1 PDM09				
	FRECUENCIA	PORCENTAJE		
Estancia en UCI	34	27.9%		
Requerimiento de VMNI	36	29.5%		
requerimiento de VMI	62	50.8%		
DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA Y DE VENTILACIÓN MECÁNICA EN PACIENTES CON INFLUENZA AH1N1PDM09				
	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	MÍNIMO	MÁXIMO
Días de VMI	12.66	20.42	0	124
Días de VMNI	0.92	2.071	0	13
Días de estancia hospitalaria total	21.32	21.759	3	128
Días de estancia en UCI	7.30	14.477	0	78
Días de estancia en pabellón o urgencias	14.02	13.209	1	74

- **Coinfecciones Nosocomiales**

De los 122 pacientes con influenza AH1N1pdm09, 36 (29.50%) tuvieron una coinfección nosocomial, de las cuales 30 (24.59%) tuvieron una neumonía nosocomial, 13 de estos (10.65%) secundaria a *P. aeruginosa*; de las cuales 2 tuvieron una neumonía no asociada al ventilador temprana (1.6%), y 28 pacientes tuvieron una neumonía asociada al ventilador (23%), 3 se clasificaron como tempranas y 25 como tardías.

La principal bacteria aislada en los pacientes con influenza AH1N1 coinfectados con una neumonía nosocomial fue *P. aeruginosa* (25%), *S. malthophila* (15.38%), *B. cepacia* (11.53%), *E. coli* (11.53%) y *S. aureus* (7.69%), 15 pacientes tuvieron una segunda coinfección por neumonía nosocomial, 5 pacientes una tercera coinfección por neumonía nosocomial, y 2 pacientes una cuarta coinfección. Ver figura 1, 2, 3 y tabla 7.

Figura 1. Etiología de neumonía nosocomial 1.

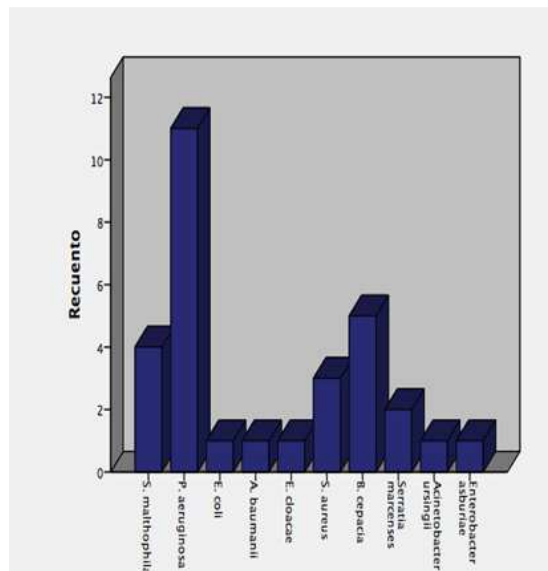


Figura 2. Etiología de neumonía nosocomial 2.

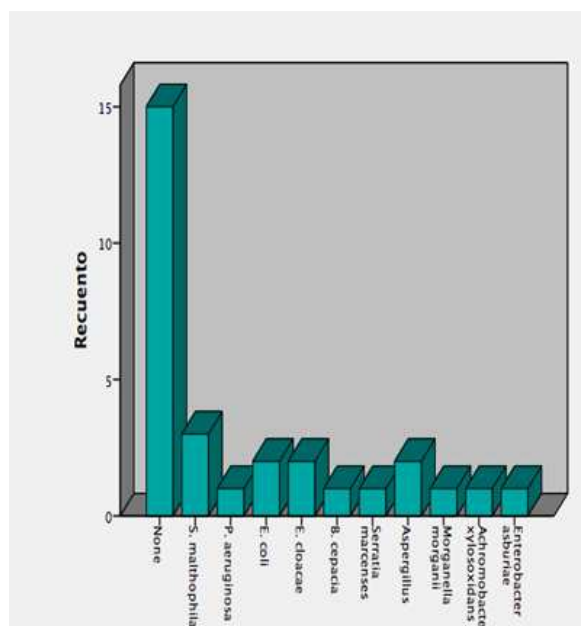
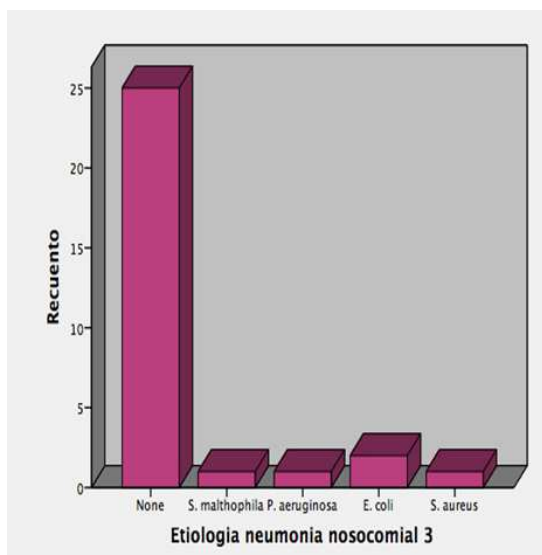


Figura 3. Etiología de neumonía nosocomial 3.



De los 122 pacientes con influenza AH1N1 pdm09, 14 pacientes presentaron infección de vías urinarias nosocomial, los principales microorganismos coinfectantes fueron E.coli (41.17%), Candida spp (29.41%) y P. aeruginosa (11.76%), y 2 pacientes tuvieron una segunda coinfección urinaria nosocomial. 6 pacientes presentaron bacteremia primaria, los principales agentes aislados fueron, S. aureus (25%), Candida spp (25%), y 2 pacientes presentaron una segunda bacteremia primaria. 2 pacientes presentaron bacteremia secundaria, los principales agentes aislados fueron, P. aeruginosa (50%) y K. pneumoniae (50%). Ver tabla 7. En 8 de los 122 pacientes se envió muestra para realización de toxina A.B de clostridium difficile, por presencia de diarrea durante su estancia hospitalaria, resultando positiva en 3 pacientes (2.4%), negativa en 5 (4.0%) y no realizada en 118 pacientes (93.7%).

Tabla 7. Etiología de infecciones nosocomiales en pacientes con influenza AH1N1

ETIOLOGIA NEUMONIA NOSOCOMIAL EN PACIENTES CON INFLUENZA AH1N1		
	Frecuencia	Porcentaje
P. aeruginosa	13	25%
S. malthophila	8	15.38%
B. cepacia	6	11.53%
E. coli	6	11.53%
S. aureus	4	7.69%
E. cloacae	3	5.76%
S. marcescens	3	5.76%
E. asburiae	2	3.84%
Aspergillus	2	3.84%
A. Baumannii	1	1.92%
A. ursingii	1	1.92%
Morganella morganii	1	1.92%
A. xylosoxidans	1	1.92%
Candida spp.	1	1.92%
TOTAL	52	100%
ETIOLOGIA INFECCIÓN URINARIA NOSOCOMIAL EN PACIENTES CON INFLUENZA AH1N1 PDM09		
	Frecuencia	Porcentaje
E. coli	7	41.17%
Candida spp.	5	29.41%
P. aeruginosa	2	11.76%
E. fecalis	1	5.88%
K. pneumoniae	1	5.88%
E. faecium	1	5.88%
TOTAL	17	100%
ETIOLOGIA BACTEREMIA PRIMARIA EN PACIENTES CON INFLUENZA AH1N1 PDM09		
	Frecuencia	Porcentaje
S. aureus	2	25%
Candida spp.	2	25%
P. aeruginosa	1	12.5%
E. coli	1	12.5%
A. Ursingii	1	12.5%
E. asburiae	1	12.5%
TOTAL	8	100%
ETIOLOGIA BACTEREMIA SECUNDARIA EN PACIENTES CON INFLUENZA AH1N1 PDM09		
	Frecuencia	Porcentaje
P. aeruginosa	1	50%
K. pneumoniae	1	50%
TOTAL	2	100%

En cuanto a la terapia antiviral, 108 (88.5%) fueron tratados con oseltamivir en monoterapia, 3 con triple terapia antiviral (3%), 2 con oseltamivir/ribavirina (1.6%), 1 con amantadina/rimantadina (0.8%) y 8 no recibieron terapia antiviral (6.6%). La media de duración del tratamiento antiviral fue 9.30 días (DE 5.950, mínimo 0 días, máximo 27 días), y la media del tratamiento esteroide 10 días (DE 14.705, mínimo 0 días, máximo 74 días).

A continuación se encuentra la media de los laboratorios de ingreso y al momento de la coinfección. Ver tabla 8.

Tabla 8. Laboratorios al momento de ingreso y al momento de la coinfección nosocomial.

LABORATORIOS AL MOMENTO DE INGRESO Y AL MOMENTO DE LA COINFECCIÓN NOSOCOMIAL				
	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	MÍNIMO	MÁXIMO
Hemoglobina al ingreso	14.44	2.19179	8.70	19.10
Hemoglobina al momento de la coinfección	11.9167	2.10150	8.0	16.20
Hematocrito al ingreso	44.37	7.14249	14.50	61
Hematocrito al momento de la coinfección	36.17	6.090	25	50
Plaquetas al ingreso	204,124.59	90606.498	22,600	519,000
Plaquetas al momento de la coinfección nosocomial	256,611.11	128,453.500	53,000	718,000
Leucocitos al ingreso	9,971.39	8,189.106	2500	79,000
Leucocitos al momento de la coinfección	13,474.64	4,758.129	1200	24,200
Neutrófilos al ingreso	82%	12.474	43%	99%
Neutrófilos al momento de la coinfección	77.61%	22.227	6%	98%
Linfocitos al ingreso	14%	10.557	1%	51%
Linfocitos al momento de la coinfección	8.42%	6.445	0%	28%
Creatinina al ingreso	1.0102	0.69020	0.08	5.42
Creatinina al momento de la coinfección	2.6328	10.22176	0.24	6.2
CPK al ingreso	440.4118	721.28966	21	3865
CPK al momento de la coinfección	474.6364	699.62	14	3193
DHL al ingreso	501.16	437.198	116	3356
DHL al momento de la coinfección	309.73	152.330	141	925
Procalcitonina al ingreso	1.55	3.78461	0.04	24.70
Procalcitonina al momento de la coinfección	10.8293	36.34486	0.00	137

Fallecieron 25 de los 149 pacientes con influenza todas las cepas (16.8%), 21 de los 126 pacientes con diagnóstico de influenza AH1N1pdm09 (16.7%) y 17 de los 122 pacientes con influenza A H1N1pdm09 con estancia hospitalaria mayor de 48 horas (13.93%); las principales causas de mortalidad fueron choque séptico, influenza, lesión renal, falla orgánica múltiple y neumonía. Ver tabla 9.

Tabla 9. Causas de muerte en Influenza AH1N1pdm09.

CAUSAS DE MUERTE EN PACIENTES CON INFLUENZA AH1N1 PDM09		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
No muerte	105	86.06%
Choque séptico	9	7.37%
Influenza	5	4.09%
Falla orgánica múltiple	1	0.81%
Neumonía multisegmentaria	1	0.81%
Infección Nosocomial	1	0.81%
TOTAL	122	100%

La media de día de mortalidad durante su estancia hospitalaria fue de 4.48 días (DE 16.126, mínimo 0 días, máximo 128 días).

- **Análisis de variables en relación a influenza A H1N1 pdm 09**

Se encontró que el tener criterios de SIRA al momento del ingreso hospitalario fue un factor de riesgo para presentar una neumonía nosocomial; 29 pacientes (23%) con criterios de SIRA al ingreso hospitalario presentaron una neumonía nosocomial y 69 pacientes con criterios de SIRA (54.8%) no presentaron una neumonía nosocomial, (chi cuadrada de Pearson de 8.128, con una p de 0.004, 95% de IC)

Los pacientes con criterios de SIRA al ingreso hospitalario tenían mayor probabilidad de muerte, 20 pacientes (15.9%) con criterios de SIRA a su ingreso fallecieron, y 78 pacientes (61.9%) con SIRA al ingreso no fallecieron durante su estancia hospitalaria, (chi cuadrada de Pearson de 4,445, con una p de 0.035, 95% de IC)

Los pacientes con requerimiento de ventilación mecánica invasiva tenían mayor probabilidad de presentar una neumonía nosocomial, 29 pacientes con requerimiento de VMI (23%) presentaron una neumonía nosocomial, en comparación con 37 pacientes con requerimiento de VMI (29.4%) no presentaron una neumonía nosocomial, (chi cuadrada de Pearson de 30.95, con una p de 0.000)

De los pacientes con influenza AH1N1 pdm09 que requirieron estancia en UCI fallecieron únicamente 6 pacientes, lo cual la estancia hospitalaria en UCI no es un factor de riesgo para mortalidad, (chi cuadrada de Pearson de 0.032, con una p de 0.85).

La presentación de neumonía nosocomial no fue considerada como mayor riesgo de mortalidad en los pacientes con influenza A H1N1 pdm09 coinfectados por cualquier bacteria nosocomial. (Chi cuadrada de Pearson 6.674). Ver tabla 10.

Tabla 10. Mortalidad según etiología de neumonía nosocomial.

		DEATH		Total	
		YES	NO		
Etiología neumonia nosocomial 1	S. malthophilia	Recuento	1	3	4
		% del total	3.3%	10.0%	13.3%
	P. aeruginosa	Recuento	3	8	11
		% del total	10.0%	26.7%	36.7%
	E. coli	Recuento	0	1	1
		% del total	0.0%	3.3%	3.3%
	A. baumannii	Recuento	0	1	1
		% del total	0.0%	3.3%	3.3%
	E. cloacae	Recuento	1	0	1
		% del total	3.3%	0.0%	3.3%
	S. aureus	Recuento	2	1	3
		% del total	6.7%	3.3%	10.0%
	B. cepacia	Recuento	1	4	5
		% del total	3.3%	13.3%	16.7%
	Serratia marcescens	Recuento	1	1	2
		% del total	3.3%	3.3%	6.7%
	Acinetobacter ursingii	Recuento	0	1	1
		% del total	0.0%	3.3%	3.3%
Enterobacter asburiae	Recuento	0	1	1	
	% del total	0.0%	3.3%	3.3%	
Total	Recuento	9	21	30	
	% del total	30.0%	70.0%	100.0%	

Debido a que la principal bacteria coinfectante fue P. aeruginosa se realizó un análisis para determinar si existía mayor probabilidad de mortalidad al estar coinfectado por esta bacteria en los pacientes con Influenza AH1N1 pdm09, sin embargo no existió relación (chi cuadrada de Pearson 0.782); pero al realizar un subanálisis de todos los pacientes con Influenza H1N1 pdm09, H3, B o estacional coinfectados con P. aeruginosa sí existió una mayor probabilidad de mortalidad, (chi cuadrada de Pearson 10.67, con una p 0.001)

- **Estimación de riesgo**

De los 122 pacientes con influenza AH1N1pdm09, 30 (24.59%) tuvieron una neumonía nosocomial, distribuidos por género, 18(14.8%) hombres y 12 (9.8%) mujeres (chi2 0.765, prueba de Fisher 0.76613), siendo no significativo el riesgo por género.

De los 30 pacientes con neumonía nosocomial e influenza AH1N1 pdm09, 2 pacientes (1.6%) tuvieron el antecedente de inmunización previa contra influenza y 28 (23%) no tuvieron el antecedente de inmunización previa (chi2 0.87, Fisher .149); 15 pacientes

tenían tabaquismo activo (12.3%) y 15 pacientes no lo tenían (12.3%) (chi2 .021, Fisher .021); 4 pacientes (3.3%) tenían tabaquismo no activo y 26 (21.3%) no lo tenían (chi2 .584, Fisher .586);

Tabla 11. Estimación de riesgo para neumonía nosocomial según distintas variables.

Estimación de riesgo para neumonía nosocomial según distintas variables							
	Frecuencia y porcentajes		Chi2	Prueba de Fisher	Odds ratio	Intervalo de confianza	
	Neumonía nosocomial					Mínimo	Máximo
	Si	No					
Género							
Masculino	18 (14.8%)	58 (9.8%)	0.76 5	0.766	0.952	0.683	1.326
Femenino	12 (9.8%)	34 (27.9%)			1.082	0.648	1.808
Inmunización							
Sí	2 (1.6%)	1 (0.8)	0.87	.149	6.133	0.576	65.272
No	28 (23%)	91 (74.6%)			0.944	0.855	1.041
Tabaquismo activo							
Sí	15 (12.3%)	25 (20.5%)	.021	.021	1.840	1.127	3.003
No	15 (12.3%)	67 (54.9%)			.687	.470	1.003
Tabaquismo No activo							
Si	4 (3.3%)	9 (7.4%)	.584	.586	1.363	.452	4.108
No	26 (21.3%)	83 (68%)			.961	.822	1.122

10. Discusión

De los 149 pacientes con las distintas cepas de influenza, se analizaron 122 con diagnóstico de influenza A H1N1 pdm09 y con estancia mayor a 48 horas.

Los principales factores de riesgo encontrados para la presentación de influenza fueron el tabaquismo activo, el tabaquismo no activo y la obesidad principalmente; sin encontrar una relación entre el género y otras comorbilidades.

Los pacientes con requerimiento de ventilación mecánica invasiva tienen mayor riesgo de presentar una neumonía nosocomial.

El porcentaje de prevalencia de neumonía nosocomial fue del 24.59%, siendo principalmente la neumonía asociada a ventilador, tardía.

Pacientes con criterios de SIRA a su ingreso tienen mayor riesgo de presentar una neumonía nosocomial y tienen además, mayor riesgo de mortalidad.

Existe mayor riesgo de mortalidad al presentar una infección nosocomial en pacientes con influenza A H1N1 pdm09.

No existe una asociación entre mortalidad y la presentación de neumonía nosocomial por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con influenza AH1N1 pdm09.

11. Conclusiones

La presencia del conjunto de coinfecciones y factores de riesgo pueden incrementar la mortalidad en pacientes con influenza.

La presencia de neumonía nosocomial puede incrementar el riesgo de mortalidad en los pacientes con influenza AH1N1 pdm09.

12. Referencias bibliográficas

1. Kou Z, Hu SN, Li TX, Genome evolution of novel influenza A (H1N1) viruses in human. *Chinese Sci Bull* 2009; 54; 2159-2163.
2. Karin Liderot y cols, Secondary Bacterial Infections in Patients with Seasonal Influenza A and Pandemic H1N1, *BioMed Research International*, Volume 2013, Article ID 376219, 6 pages.
3. Edwin Miranda-Choque y cols, Niños Hospitalizados con Neumonía con Influenza A H1N1/2009 pandémico en un hospital de referencia de Perú, *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011;28 (4):610-16.
4. Xuan- Yi Wang y cols., Influenza and bacterial pathogen coinfections in the 20th century, *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, Volume 2011, Article ID 146376, 6 pages.
5. Todd W. Rice y cols, Critical Illness from 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus and Bacterial Co-Infection in the United States, *Crit Care Med*. 2012 May; 40 (5): 1487–1498.
6. Chertow DS, Memoli MJ, Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review, *JAMA*, 2013 Jan 16; 309(3):275-82
7. Cillóniz C, Ewig S, Menéndez R, et al, Bacterial co-infection with H1N1 infection in patients admitted with community acquired pneumonia, *J Infect*. 2012 Sep;65(3):223-30.
8. Echenique Ignacio A, Chan Philip A, Chapin Kimberle C, et al, Clinical Characteristics and Outcomes in Hospitalized Patients with Respiratory Viral Co-Infection during the 2009 H1N1 Influenza Pandemic, *PLOS ONE*, April 2013, Vol. 8, Issue 4, e60845.
9. Mayhall CG y cols, Nosocomial pneumonia: Diagnosis and prevention, *Infect Dis Clin N AM* 2001; 11: 427 – 457.
10. Koller MH, Sherman G, Ward S et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: A risk factor for hospital mortality among critically ill patients, *Chest* 2001; 115: 446 – 474.
11. Navarro RF, Abdo FM, Ibarra PC, Sobre la epidemia de influenza tipo A (H1N1) en el Hospital General de México, *Rev Med Hosp Gen Mex* 2009; 72 (2): 63 – 67.
12. Rogelio Perez-Padilla MD y cols, Demand for care and nosocomial infection rate during the first influenza AH1N1 2009 virus outbreak at a referral hospital in Mexico City, *Salud pública de México* 2001;vol. 53, no. 4. 334-340.

13. Anexos

- **Cronograma de actividades**

• **Periodos en:** **meses** **O** **bimestres** **x** **otros** _____

	Marz	Abril	May	Junio	Julio	Agost	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abril	May	Jun	Julio
Revisión de la literatura	O	O															
Desarrollo del protocolo de	O	O	O														
Aprobación del protocolo por el comité				O	O												
Ejecución y Recolección de datos						O	O	O	O	O	O						
Análisis de datos												O	O	O	O		
Presentación de resultados (Redacción del trabajo)														O	O	O	O
Preparación de la Publicación																	O

• Hoja de recolección de datos

PROCOLO MORTALIDAD EN INFLUENZA AH1N1 COINFECTADOS

_____ Edad: ____/____/____ Sexo: M F
 A. Paterno A. Materno Nombres(x)

Fecha de Ingreso: _____ No. de Expediente: _____

Nivel socioeconómico: ____/____

Residencia Actual (Estado): _____

SÍNTOMAS TIPO INFLUENZA	Si	No
Inicio súbito		
Fiebre > 38°C. Últimas 48 hrs.		
Dolor de cabeza		
Estornudos		
Conjuntivitis		
Congestión nasal		
Artralgias		
Escorres, halito		
Colofoje		
Malestar general		
Tos seca		
Sibilancias		
Fatiga		
Diarrea		
Cansancio		
Hemoptisis		
Dolor abdominal		
Dolor torácico		
Dolor muscular		
Diarrea		
Rechazo al alimento		
Náuseas o vómito		
Confusión/dificultad para pensar		
Irritabilidad		

ANTECEDENTES	Si	No
Tabaquismo actual		
Tabaquismo pasado (exfumador)		
Enfermedades o neumológicas		
Alcoholismo		
Humo de Leña		
Obesidad		
Diabetes Mellitus		
HAS		
Asma		
GPC		
Otras enfermedades pulmonares		
Colegemia		
Cáncer / Tumor		
SIDA / VIH		
Tuberculosis		
Neumonía Intersticial		
Cardiopatía isquémica		
Otras enfermedades cardíacas		
Trastorno hepático		
Trastorno renal		
Inmunodeficiencias primarias		
Colegemia		
Uso crónico de esteroides		
Embarazo		

DAIOS EPIDEMIOLOGICOS	Si	No
Vacuna contra la influenza en los últimos 3 años:		
0 <input type="checkbox"/> 2010 1 <input type="checkbox"/> 2011 2 <input type="checkbox"/> 2012		
3 <input type="checkbox"/> 2013 Mes: _____		
¿Realizó algún viajes, previo a los síntomas?		
País o Ciudad a donde viajó:		

EXAMEN FÍSICO	Si	No
Rash Cutáneo		
Sibilancias		
Exantemas/erupciones		
Dilatación U riso abdominal (respiración paradójica)		
Diarrea (generalizada o acrodiarrea)		
Faringe hiperémica		

SIGNOS VITALES AL INGRESO	
Peso	____/____/____Kg
Estatura	____/____/____cm IMC: _____
Temperatura	____/____/____°C
Pulso	____/____/____ puls/min
Frecuencia respiratoria	____/____/____ respir/min
Presión arterial (mmHG)	____/____/____/____ Sistólica Diastólica
Saturación de oxígeno	____/____/____ %

INFECCION INFLUENZA	
0 <input type="checkbox"/> Negativo	4 <input type="checkbox"/> H1 Estacional
1 <input type="checkbox"/> H1N1pdms	5 <input type="checkbox"/> H5
2 <input type="checkbox"/> H3	6 <input type="checkbox"/> Pendiente
3 <input type="checkbox"/> S	

NÚMERO DE DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA	
Días de estancia pabellón o urg	
Días estancia en UCI	
Días estancia en total	

Fecha de llenado: ____/____/____
 DIA MES AÑO

Nombre del médico adscrito o residente: _____

Requerimiento de Ventilación Mecánica		
Índice de Oxigenación al Ingreso	Leve: P_{eO_2}/F_{iO_2} >200	
	Moderado: >100 <200	
	Grave: <100	
Índice de Oxigenación al momento de coinfección	Leve: P_{eO_2}/F_{iO_2} >200	
	Moderado: >100 <200	
	Grave: <100	
¿Requerimiento de VMNI?	SI	NO
¿Requerimiento de VMI?	SI	NO
Duración de VMNI	DÍAS	
Duración de VMI	DÍAS	

PRUEBAS RADIOLOGICA		
	SI	NO
¿Se realizó TAC de tórax?		
¿Se realizó placa de tórax?		
RESULTADOS		
0 <input type="checkbox"/> Normal	11 <input type="checkbox"/> Infiltrado alveolar localizado en LI	
1 <input type="checkbox"/> Cavidad única	12 <input type="checkbox"/> Derrame pleural	
2 <input type="checkbox"/> Múltiples cavidades	13 <input type="checkbox"/> Incremento arterial Pulmonar	
3 <input type="checkbox"/> Lesión nodular única	14 <input type="checkbox"/> Panel de abeja	
4 <input type="checkbox"/> Múltiples lesiones nodulares	15 <input type="checkbox"/> Enfisema	
5 <input type="checkbox"/> Patrón "miller"	16 <input type="checkbox"/> Infiltrado intersticial LB	
6 <input type="checkbox"/> Consolidación con	17 <input type="checkbox"/> Infiltrado intersticial LI	
7 <input type="checkbox"/> Infiltrado alveolar difuso	18 <input type="checkbox"/> Patrón Vascular	
8 <input type="checkbox"/> Infiltrado intersticial difuso	19 <input type="checkbox"/> Engrosamiento pleural	
9 <input type="checkbox"/> Atelectasia	20 <input type="checkbox"/> Calcificación	
10 <input type="checkbox"/> Infiltrado alveolar localizado en LB	21 <input type="checkbox"/> Vidrio deslustrado	

PRUEBAS HEMATOLOGICAS		
	AL INGRESO	AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO NOSOCOMIAL
Fecha en que se obtuvo la muestra:	____/____/____ DIA MES AÑO	____/____/____ DIA MES AÑO
RESULTADOS		
0 <input type="checkbox"/> Hemoglobina	____ - ____ g/dl	____ - ____ g/dl
1 <input type="checkbox"/> Hematocrito	____ - ____ %	____ - ____ %
2 <input type="checkbox"/> Plaquetas	____ 10 ⁹ /L/células/mm ³	____ 10 ⁹ /L/células/mm ³
3 <input type="checkbox"/> Recuento de leucocitos	____ - ____ 10 ⁹ /L/células/mm ³	____ - ____ 10 ⁹ /L/células/mm ³
4 <input type="checkbox"/> Neutrófilos	____ %	____ %

BIOQUÍMICOS DE SANGRE		
	AL INGRESO	AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO NOSOCOMIAL
Fecha en que se obtuvo la muestra:	____/____/____ DIA MES AÑO	____/____/____ DIA MES AÑO
RESULTADOS		
0 <input type="checkbox"/> Creatinina	____ - ____ mg/dl	____ - ____ mg/dl
1 <input type="checkbox"/> CPK	____ U/L	____ U/L
1 <input type="checkbox"/> PCR	____ U/L	____ U/L
2 <input type="checkbox"/> LDH	____ U/L	____ U/L
3 <input type="checkbox"/> Proteína C-reactiva	____ - ____ mg/dl	____ - ____ mg/dl
4 <input type="checkbox"/> Procalcitonina	____ - ____ mg/dl	____ - ____ mg/dl

TRATAMIENTO PREVIO	SI	No	Cuántos días
Recibió Osetamivir antes de llegar al INER			
Recibió Corticosteroide antes de llegar al INER			
Recibió Antibióticos antes de llegar al INER			

MORTALIDAD	SI	No	Día de EIH en que falleció
Falleció durante su EIH			
Mortalidad a 30 días			
Fecha de muerte			
Causa de muerte			
0 <input type="checkbox"/> No falleció			
1 <input type="checkbox"/> Choque séptico			
2 <input type="checkbox"/> Lesión renal			
3 <input type="checkbox"/> Infección nosocomial			
4 <input type="checkbox"/> Complicaciones extrapulmonares influenza			
5 <input type="checkbox"/> Influenza			
6 <input type="checkbox"/> Falla orgánica múltiple			
7 <input type="checkbox"/> Otra causa: _____			

TRATAMIENTO EN EL INER				Medicamento	Cuántos días			
Medicamento	SI	No	Cuántos días					
ANTIVIRAL 0 <input type="checkbox"/> No recibió 1 <input type="checkbox"/> Osetamivir 2 <input type="checkbox"/> Amantadina/Rimantadina 3 <input type="checkbox"/> Ribavirina 4 <input type="checkbox"/> Triple Terapia							6 <input type="checkbox"/> Macrólido 7 <input type="checkbox"/> Quinolona 8 <input type="checkbox"/> Aminoglucósido 9 <input type="checkbox"/> Tetraciclina 10 <input type="checkbox"/> Sulfonamida - Trimetoprim 11 <input type="checkbox"/> Lincosamida 12 <input type="checkbox"/> Oxazolidinona 13 <input type="checkbox"/> Azoles 14 <input type="checkbox"/> S-Nitro-Imidazoles 15 <input type="checkbox"/> Polimixina 16 <input type="checkbox"/> Esteroles (Amphotericina) 17 <input type="checkbox"/> Otro, Especifique:	
ANTIBIÓTICO 0 <input type="checkbox"/> No recibió 1 <input type="checkbox"/> Betalactámico - Penicilinas 2 <input type="checkbox"/> Betalactámico- Cefalosporina 3 <input type="checkbox"/> Betalactámico - Carbapenémicos 4 <input type="checkbox"/> Betalactámico - Aminopenicilinas 5 <input type="checkbox"/> Betalactámico - Penicilinas Semisintéticas								

COINFECCIONES (1)				
Sitio de obtención de muestra:		HEMOCULTIVOS		
1 <input type="checkbox"/> Pulmón	2 <input type="checkbox"/> Sangre	Bacteremia primaria	SI	NO
3 <input type="checkbox"/> Líquido pleural	4 <input type="checkbox"/> Orina	Bacteremia secundaria	SI	NO
5 <input type="checkbox"/> Tejido	6 <input type="checkbox"/> Tracto GI	DIARREA NOSOCOMIAL		
7 <input type="checkbox"/> Punta de catéter				
Tipo de muestra obtenida de pulmón:		¿Toxina AB Clostridium difficile positiva posterior a las 48 horas de ingreso?	SI	NO
Expectoración	SI NO	HONGOS		
Aspirado Traqueal		¿Coinfección posterior a las 48 horas de ingreso?	SI	NO
Lavado Broncoalveolar		DESARROLLO DE HONGOS		
Exudado Nasofaríngeo		0 <input type="checkbox"/> Sin desarrollo	1 <input type="checkbox"/> <i>Candida</i> spp	
COINFECCION NOSOCOMIAL		2 <input type="checkbox"/> <i>Aspergillus</i> spp	3 <input type="checkbox"/> Otro	
SI NO		NEUMONIA		
¿Cultivos positivos al ingreso?		Neumonía nosocomial (48 hs. posterior al ingreso)		
¿Coinfección posterior a las 48 horas?		SI	NO	
Días de presentación de coinfección nosocomial		DIAS		
BACTERIAS GRAM POSITIVAS		<i>Neumonía, tetracosas</i>		
0 <input type="checkbox"/> Sin desarrollo		<i>Neumonía, terfite</i>		
5 <input type="checkbox"/> <i>S. pneumoniae</i>	7 <input type="checkbox"/> <i>S. aureus</i>	SI	NO	
18 <input type="checkbox"/> Otro	10 <input type="checkbox"/> <i>Staphylococcus faecium</i>			
25 <input type="checkbox"/> <i>S. bovis</i>	23 <input type="checkbox"/> <i>Staphylococcus faecalis</i>			
26 <input type="checkbox"/> <i>S. epidermidis</i>	27 <input type="checkbox"/> <i>S. coagulans neg.</i>			
	38 <input type="checkbox"/> <i>Kocuria kristinae</i>			
BACTERIAS GRAM NEGATIVAS		Neumonía asociada al ventilador (48 hs. posterior a inicio de VM)		
0 <input type="checkbox"/> Sin desarrollo	VIRUS			
1 <input type="checkbox"/> <i>S. multiseptus</i>	2 <input type="checkbox"/> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	SI NO		
3 <input type="checkbox"/> <i>S. coli</i>	4 <input type="checkbox"/> <i>S. pneumoniae</i>	Coinfección al ingreso		
6 <input type="checkbox"/> <i>Streptococcus pneumoniae</i>		Coinfección posterior a las 48 horas		
9 <input type="checkbox"/> H. Influenzae	8 <input type="checkbox"/> <i>S. cepacia</i>	Reactivación de CMV		
11 <input type="checkbox"/> <i>S. pneumoniae</i>	17 <input type="checkbox"/> Otro	DESARROLLO DE VIRUS		
20 <input type="checkbox"/> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22 <input type="checkbox"/> <i>P. aeruginosa</i>	0 <input type="checkbox"/> Sin desarrollo	1 <input type="checkbox"/> <i>Respirovirus 1, 2, 3, 4</i>	
24 <input type="checkbox"/> <i>Aeromonas sobria</i>	28 <input type="checkbox"/> <i>Morganella</i>	2 <input type="checkbox"/> Rinovirus	3 <input type="checkbox"/> Enterovirus	
29 <input type="checkbox"/> <i>Moraxella catarrhalis</i>	30 <input type="checkbox"/> <i>Acinetobacter baumannii</i>	4 <input type="checkbox"/> <i>Metapneumovirus</i>	5 <input type="checkbox"/> Adenovirus	
31 <input type="checkbox"/> <i>Enterobacter aerogenes</i>	32 <input type="checkbox"/> <i>Sphingomonas paucimobilis</i>	6 <input type="checkbox"/> Coronavirus 229E	7 <input type="checkbox"/> Coronavirus NL63	
33 <input type="checkbox"/> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	34 <input type="checkbox"/> <i>Gaite-actinobacteria</i>	8 <input type="checkbox"/> Coronavirus OC43	9 <input type="checkbox"/> Virus <i>gocida</i> respiratorio	
35 <input type="checkbox"/> <i>Acinetobacter junii</i>		10 <input type="checkbox"/> Coronavirus HKU1	11 <input type="checkbox"/> Coronavirus SARS	
		12 <input type="checkbox"/> <i>Bocavirus</i>		
¿Se encontró desarrollo de bacterias Multirresistentes?				
1 <input type="checkbox"/> SI 0 <input type="checkbox"/> NO				