



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

**"CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DE PULMÓN EN LOS ESTUDIOS
POSTMORTEM DE PACIENTES CON INFECCIÓN DE INFLUENZA A H1N1 Y
FRECUENCIA DE FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD CONOCIDOS.
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ DEL
1 DE ABRIL DE 2009 AL 30 DE MARZO DE 2020".**

TÉSIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA:
DRA. KATHERINE ALEJANDRA ROJAS ESPINOZA

ASESOR:
DRA. SARA PARRAGUIRRE MARTÍNEZ

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO DEL 2023.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

HOSPITAL GENERAL “DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ”

AUTORIZACIONES

Dra. Elvira Castro Martínez
Encargada de la Dirección de Enseñanza e Investigación

Dra. Rosa Patricia Vidal Vázquez
Subdirectora de Investigación Biomédica

Dra. Sara Parraguirre Martínez
Profesora titular del curso de Anatomía Patológica y asesora de tesis

Este trabajo de tesis con número de registro: 01-67-2022, presentado por la **Dra. Katherine Alejandra Rojas Espinoza**, se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la **tesis Dra. Sara Parraguirre Martínez**, con fecha del 03 de octubre de 2022 para su impresión final.

Dra. Rosa Patricia Vidal Vázquez
Subdirectora de Investigación
Biomédica

Dra. Sara Parraguirre Martínez
Profesora titular del curso de
Anatomía Patológica y asesora
de tesis

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DE PULMÓN EN LOS ESTUDIOS POSTMORTEM DE PACIENTES CON INFECCIÓN DE INFLUENZA A H1N1 Y FRECUENCIA DE FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD CONOCIDOS. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ DEL 1 DE ABRIL DE 2009 AL 30 DE MARZO DE 2020.

Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, en la División de Anatomía Patológica bajo la dirección de la Dra. Sara Parraguirre Martínez y adscritos de la División quienes orientaron y aportaron a la conclusión de este trabajo.

Dra. Sara Parraguirre Martínez

Investigador Principal

Dra. Katherine Alejandra Rojas Espinoza

Investigador Asociado Principal

AGRADECIMIENTOS

Antes que nada, agradezco a dios por permitirme llegar hasta este punto de mi vida, por nunca dejarme sola aún en los momentos difíciles y por guiar mis pasos por el mejor camino.

Agradezco infinitamente a mis padres, por ser mi motor e inspiración y por ser el pilar más importante en mi vida.

A mi madre, le agradezco su compañía en las noches de desvelo, sus almuerzos y frases motivadoras para esos momentos de flaqueza. A mi padre, le agradezco por cuidarme y procurarme, por nunca dejarme ir sola, aun y cuando los trayectos eran largos al hospital. Jamás me alcanzara la vida para pagar todo lo que de corazón han hecho por mí.

A mi hermano, por confiar en mí, por ser mi compañero de infancia, juventud y del resto de mi vida y por enseñarme que se puede ser maduro y responsable a pesar de ser el más pequeño de la familia.

A Toño, por caminar a mi lado este último año, por apoyarme e impulsarme a ser mejor cada día

A la Doctora Sarita por guiarme durante mi formación y brindarme empatía durante estos 3 años. A los médicos adscritos del servicio por contribuir en mi formación, por brindarme su tiempo y cariño.

ÍNDICE GENERAL

1.- RESUMEN.....	7
2.- INTRODUCCIÓN.....	8
3.- ANTECEDENTES.....	9-15
4.- JUSTIFICACIÓN.....	16
5.- OBJETIVOS.....	17
6.- MATERIALES Y METODO.....	17
7.- RESULTADOS.....	18
8.- DISCUSIÓN.....	19
9.-CONCLUSIONES.....	20
10.- BIBLIOGRAFÍA.....	21-24
11.- GRÁFICAS E IMÁGENES.....	25-28

1.- RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Lo que se ha reportado sobre las características epidemiológicas de la infección por influenza A H1N1, es que afecta a ambos sexos por igual, y que el grupo mayormente afectado corresponde a menores de 30 años, mientras que la tasa de letalidad es superior en mayores de 50 años y en pacientes con obesidad mórbida. En estudios postmortem se ha reportado a los pulmones como el órgano principalmente afectado, en los cuales se describen patrones de cambios histopatológicos, que tienen en común daño alveolar difuso.

OBJETIVO GENERAL: Describir las características histopatológicas en pulmón por infección de influenza A H1N1 en estudios postmortem. Conocer la frecuencia de los factores de riesgo de mortalidad en el Hospital General Dr. Manuel Gea González en el periodo del 1 de abril de 2009 al 30 de marzo de 2020.

MATERIALES Y METODO: Para este estudio observacional, descriptivo, transversal y prolectivo, se incluyeron los casos de autopsias realizadas en el Hospital General Dr. Manuel Gea González en el periodo comprendido del 1 de abril de 2009 al 30 de marzo de 2020 que tenían como causa de fallecimiento infección por influenza A H1N1. De las autopsias seleccionadas se extrajeron datos como edad, sexo y presencia de factores de riesgo de mortalidad. Se revisaron las laminillas de pulmón correspondientes, buscando los hallazgos histopatológicos más frecuentemente descritos en la literatura.

RESULTADOS: En este estudio se incluyeron 6 casos de autopsias con diagnóstico final de influenza A H1N1. Todos tenían prueba de PCR en tiempo real positiva. De los 6, uno era mujer y 5 eran hombres. La edad mínima de presentación fue de 21 años y la máxima de 84 años; siendo el promedio de edad de 40 años y la mediana de 44 años; 4 tenían factores de riesgo de defunción, entre los que destacaban 2 con obesidad al momento del ingreso, así mismo 1 con enfermedad pulmonar crónica y otro con inmunodeficiencia. Entre los hallazgos histopatológicos, destaco la presencia de membranas hialinas en 5 casos, hiperplasia de neumocitos en 4, inflamación intersticial en 5, edema de los tabiques alveolares en 3, edema intra alveolar en los 6 casos, fibrosis residual en 2 y hemorragia alveolar en 5, mientras que no se encontró en ningún caso, tejido de granulación ni necrosis de la pared alveolar ni bronquiolar.

CONCLUSIÓN: Se puede concluir que, el sexo con mayor número de defunciones por influenza A H1N1 fue el masculino, el grupo más afectado fue el de 20-39 años, 75% de los casos tenían antecedentes de factores de riesgo de defunción, entre las que destacaba la obesidad. En cuanto a los hallazgos histopatológicos, todos los casos tenían evidencia histológica de daño alveolar difuso, siendo los cambios más frecuentemente encontrados el edema alveolar, la formación de membranas hialinas, hiperplasia de neumocitos, inflamación intersticial y hemorragia alveolar.

2.- INTRODUCCIÓN

La influenza estacional es una enfermedad infecciosa que se produce cada año y tiene una elevada carga de enfermedad. La influenza es una enfermedad respiratoria aguda producida por un virus de ARN de la familia *Orthomyxoviridae*, que se clasifica en 3 tipos (influenza A, B y C). El tipo A es el que más muta y que mayor variabilidad antigénica y virulencia tiene. Este virus es el principal causante de las epidemias invernales anuales y de las pandemias de cada 10-20 años. En el caso del virus A H1N1 su origen radica en el virus de influenza euroasiática semejante a H1N1, y a una triple combinación norteamericana de H1N1/H1N2 y H3N2, lo que significa una combinación de dos diferentes cepas que circulan en continentes distintos.^{1,2}

Los reportes de enfermos con síntomas de gripe, datan desde hace aproximadamente 2400 años. En el siglo XX ocurrieron 3 pandemias, la primera en 1918 o gripe española, causada por el virus de influenza A H1N1, la segunda en 1957 o gripe asiática, causada por el virus H2N2 y la tercera en 1968 o gripe de Hong Kong por el subtipo H3N2. Aunque la influenza estacional se produce cada año, la vigilancia de la misma data desde 1947, año en que se estableció la Red Mundial de Vigilancia Epidemiológica, esta red está integrada por 125 instituciones de 96 países, dicha institución recomienda el contenido de la vacuna contra influenza estacional y vigila la existencia de nuevos virus con potencial pandémico.³⁻⁸

Lo que se ha reportado de manera general sobre las características epidemiológicas de la infección, es que el grupo mayormente afectado corresponde a menores de 30 años y que el virus afecta a ambos sexos por igual, sin embargo, la tasa de letalidad es mayor en personas mayores de 50 años y en pacientes con obesidad mórbida. El tratamiento antiviral tardío, la hipoxemia severa y la falla orgánica multisistémica son factores pronósticos negativos en pacientes críticos con influenza.⁹⁻²¹

En estudios postmortem se ha reportado a los pulmones como el órgano principalmente afectado por influenza A H1N1. Se han descrito patrones de cambios histopatológicos pulmonares, que tienen en común daño alveolar difuso que clínicamente se manifiesta como síndrome de dificultad respiratoria aguda grave. Pese a lo anteriormente descrito, diversos autores han concluido que no existen hallazgos histopatológicos específicos de infección por influenza A H1N1.²²⁻²⁹

En el presente trabajo, se plantea realizar un estudio descriptivo de los cambios histopatológicos en pulmones de estudios postmortem en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, desde el surgimiento de la infección por influenza A H1N1 en el año 2009 hasta el año 2020 y determinar la frecuencia de los factores de riesgo de mortalidad conocidos en nuestra población de pacientes. Con la finalidad de comparar nuestros resultados con los ya reportados en la literatura.

3.- ANTECEDENTES

El virus de la influenza es miembro de la familia Orthomyxoviridae, es un virus de ARN de cadena negativa cuyo genoma se ubica en 7 u 8 segmentos. Los segmentos de ARN codifican entre 11 y 14 proteínas, de acuerdo a la cepa del virus. La envoltura contiene 2 glucoproteínas, una de ellas es la hemaglutinina HA y la otra es neuraminidasa NA que rodean el genoma del virión. Se han aislado virus de influenza B y C casi exclusivamente en humanos, aunque el virus B se ha aislado en focas y el C en cerdos y perros, por su parte el virus A, se ha aislado en una gran variedad de animales de sangre caliente como pájaros, cerdos, caballos, humanos, entre otros mamíferos.^{1,2}

Los virus de la influenza A se subdividen dependiendo de sus glucoproteínas de superficie Hemaglutinina (H) y Neuraminidasa (N), de las cuales depende su capacidad para provocar las formas más graves de la enfermedad. De acuerdo a estas proteínas de superficie, se pueden presentar hasta 144 combinaciones, desde (H1N1) hasta (H16N9).³

Se sabe que la hemaglutinina de superficie del virus, se une a residuos de ácido siálico, que se encuentran en las células del huésped, mientras que la neuraminidasa es necesaria para la liberación viral en las células del huésped, durante la replicación viral. Sin embargo, existen estudios que confirman que la fusión de hemaglutinina con residuos de ácido siálico, no es suficiente para mediar la entrada a la célula, en este punto también participan receptores de lectina tipo C o CLR e interacciones DC-SING o CD209 y L-SING o CD209L. Los virus de influenza A sufren una alta tasa de mutaciones, que pueden ocasionar evasión inmunitaria, sin embargo, la reagrupación de segmentos de genes puede provocar un cambio antigénico, que resulta en epidemias y probables pandemias.⁴

Las infecciones inician en las células epiteliales del tracto respiratorio superior, lo que induce la producción de moco e induce la respuesta inmune innata; después de que las células se ven infectadas, ocurre un reclutamiento de células como neutrófilos, monocitos y macrófagos, los cuales inducen daño tisular e hiperinflamación. Cuando la infección ocurre en pacientes inmunológicamente competentes, se mantiene limitada al tracto respiratorio superior; sin embargo, cuando la infección se disemina a los pulmones se manifiesta como neumonía viral que puede provocar daño pulmonar agudo, haciendo que los pacientes requieran incluso hospitalización para su tratamiento.^{1,2}

El virus de la influenza A H1N1, es resultado de la recombinación entre el virus porcino americano reordenado de 1997-1998 y el virus porcino de Euroasia, es decir, contiene 5 segmentos de origen porcino (HA, NA, NP, NS, M), 2 aviares (PB2, PA) y 1 humano (PB1). A pesar de que se sabe que la Hemaglutinina (HA), del virus porcino clásico se ha mantenido estable genéticamente durante décadas, esta misma molécula, en el caso del nuevo virus H1N1, ha mostrado que antigénicamente es muy diferente respecto al H1N1 estacional, lo que podría significar una posible hipótesis del origen de este nuevo virus. Aunque no se conoce

el sitio donde se produjo el reordenamiento entre el virus porcino norteamericano y el de Euroasia, Smith y colaboradores, mencionan que el salto de especie a humanos debió suceder pocos meses antes de detectarse los primeros casos.⁵⁻⁷

Los reportes de enfermos con síntomas de gripe, datan desde hace aproximadamente 2400 años. En el siglo XX ocurrieron 3 pandemias, la primera en 1918 o gripe española, causada por el virus de influenza A H1N1 que ocasionó la muerte de aproximadamente 50 millones de personas, la segunda en 1957 o gripe asiática, causada por el virus H2N2, produjo la muerte de 4-5 millones de personas y la tercera en 1968 o gripe de Hong Kong por el subtipo H3N2 que costó la vida de 1 millón de personas.⁸

Shinde y colaboradores⁹ describieron un tipo de virus de triple reagrupación de virus de cerdos, humanos y aves (Influenza porcina A H1) que ha estado en cerdos por más de 10 años, el cual es diferente al nuevo virus de influenza A H1N1 que surgió de un reordenamiento del anterior y de un virus de influenza porcina euroasiática, ambos tienen la hemaglutinina (H1) que apareció en humanos y cerdos en 1918 y posteriormente evolucionó en ambas especies a virus H1 divergentes, por lo que la pandemia de 2009, se considera como “1918 continuado”, ya que son restos del virus de la influenza pandémica de 1918.

El nuevo virus de influenza A H1N1 surgió en México, en La Gloria, un pueblo del estado de Veracruz, que en el año 2009 tenía menos de 2200 habitantes, en este lugar no se reportaron casos graves ni muertes, a pesar de que casi un tercio de la población se vio afectada. Debido al reporte de brotes de neumonía, se intensificó el 17 de abril la vigilancia de enfermedad respiratoria aguda y neumonía en todo el país; en esa misma fecha, Estados Unidos, comunicó a la OMS, la detección de un nuevo virus en dos niños del Sur de California, los cuales presentaron síntomas gripales; este nuevo virus era el virus de la influenza A H1N1 de origen porcino, debido a que la familia de estos niños también presentó síntomas gripales, pero ninguno con exposición a cerdos, se sospechó de transmisión de persona a persona.³

El 23 de abril de 2009, México informó al mundo la aparición de una nueva enfermedad que inicialmente se le llamó “gripe o influenza porcina” que pasaría a llamarse posteriormente de manera oficial “nueva influenza A H1N1”. Posteriormente el 25 de abril del mismo año, la OMS declaró a la epidemia como una “Emergencia de Salud Pública Internacional”, y el 27 de abril se declaró alerta pandémica o fase 4 que significa una transmisión sostenida de un nuevo virus de influenza animal-animal o animal-humana de persona a persona con la capacidad de producir brotes a nivel comunidad de manera sostenida; dos días después, se elevó a fase 5 el nivel de alerta por riesgo de pandemia “Periodo de alerta Pandémica”, que significa uno o varios conglomerados más grandes que presentan transmisión de persona a persona, pero aun localizada y produce brotes comunitarios sostenidos en dos o más países pertenecientes a la OMS. Para el 11 de junio de 2009, se elevó el nivel de alerta a fase 6 o Fase pandémica que se

caracteriza por brotes a escala de la comunidad en al menos otro país que no es miembro de la OMS, lo anterior indica pandemia mundial.¹⁰

En México, en el año de 2009, unas de las primeras unidades de atención médica que fueron alertadas del incremento de número de casos de influenza estacional, fueron las pertenecientes al IMSS, esta es la institución pública mexicana, que brinda atención médica a una población de más de 40 millones de personas, por lo mismo es el que mayor número de casos y muertes por influenza H1N1 reportó. En el transcurso de una pandemia, lo que se espera es que las tasas de mortalidad afecten de distinta manera, dependiendo del país, en base a los factores individuales del huésped y la comunidad, es decir densidad poblacional, entorno físico y que tanto acceso a la atención de la salud tienen. En el año 2009, las tasas de mortalidad por influenza A H1N1 más bajas estaban en la Unión Europea, mientras que las tasas más altas se dieron en México.¹¹

En México, en el año 2009, durante la primera ola de la enfermedad en los periodos de abril-junio, los lugares más afectados fueron principalmente, el área metropolitana, San Luis Potosí y Zacatecas, y la mortalidad era muy elevada, sobre todo en la Ciudad de México, debido a una mayor proporción de residentes en la capital y estados vecinos, así como una mayor concentración de servicios de salud; en ese entonces se registraron 140 muertes por influenza A H1N1. Durante la segunda ola que abarca los periodos de mayo-agosto, los lugares más afectados fueron Yucatán, Tabasco, Chiapas y Veracruz; en donde afectó primero las urbes, luego los poblados rurales y comunidades marginales indígenas, se contabilizaron 118 muertes. En la tercera ola nacional de agosto-febrero, los estados más afectados fueron Tamaulipas, Chiapas, Colima y Oaxaca, Baja California Sur y Sonora; durante esta tercera ola, los grupos de edad más afectados fueron los de 10-19 años en un 30.9%, seguido del grupo de 0-9 años (26.9%), 20-29 años (19.6%) y mayores de 60 años en (1.65%). La tercera ola fue la más mortífera con 794 muertes. En total las defunciones por influenza A H1N1 en 2009-2010 fueron de 1052 con 70,665 casos confirmados por laboratorio.¹²

De acuerdo a los Manuales de Vigilancia Epidemiológica Convencional de casos nuevos de enfermedad, se considera, como caso sospechoso de influenza a “todo caso o defunción que cumpla con criterios de enfermedad tipo influenza (ETI) o Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG)”. La enfermedad tipo influenza, se da en una persona de cualquier edad con fiebre mayor o igual a 38°C, tos y cefalea con uno o más de los síntomas o signos como coriza, artralgias, mialgias, postración odinofagia, dolor torácico, dolor abdominal, congestión nasal o diarrea. Haciendo énfasis en que, en menores de 5 años, la irritabilidad sustituye a la cefalea; mientras que en mayores de 65 años o inmunocomprometidos, no se requiere que haya tenido fiebre. Por su parte, la Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG), se define como persona de cualquier edad con dificultad para respirar e historia de fiebre mayor o igual a 38°C y tos con uno o más de los síntomas como ataque al estado general, dolor torácico o polipnea.¹³

De acuerdo a Fajardo-Dolci y colaboradores¹⁴, la mortalidad y morbilidad en México, afectó principalmente a menores de 40 años, el 65% correspondió a personas menores de 39 años, y el 45.1% a personas entre 20-39 años; estimando la media de la tasa de mortalidad entre abril y mayo de 2009 de 1.1 casos por millón de habitantes; esta tasa fue mayor en los grupos de entre 20-59 años (1.5-1.9 por millón). Con lo anterior, se estimó que la tasa de mortalidad fue menor que en las pandemias de 1918 y 1957; de la misma manera fue menor que la observada por influenza aviar A H5N1 del sureste asiático.

En 2009, se realizó una evaluación de las primeras 100 muertes confirmadas por influenza A H1N1, se estimó que el 30% tenían entre 10-29 años, 60% entre 30-79 años y el 10% eran menores de 10 años; de la misma manera se vio que el sexo femenino se vio más afectado que el masculino, siendo 53% contra 47%, respectivamente, datos que fueron muy similares a los nacionales. En este mismo estudio, se encontró que la mayoría de los casos eran empleados o amas de casa, 48% y 29%, respectivamente; así mismo el nivel de educación de los pacientes finados por influenza A H1N1 se encontraba en educación básica, especialmente primaria en un 43% y secundaria en un 22%.^{14,15}

A nivel nacional las características sociodemográficas y clínicas de mortalidad, se centran en los grupos de edad mayormente afectados, siendo principalmente el de 30-79 años (43.1%), seguido del grupo de entre 10-29 (37.8%) y finalmente el de 0-9 años (19.2%). Hay un ligero predominio en el sexo femenino con respecto al masculino, siendo de 50.8% y 49.2%, respectivamente.^{8,14} De acuerdo a Echeverría-Zuno y colaboradores¹¹, los lactantes y personas de 10-19 años, eran los grupos de edad de mayor riesgo de infección por influenza A H1N1, sin embargo, era más grave en lactantes y mayores de 60 años. Encontraron que los pacientes con enfermedades crónicas y antecedente de una mayor demora en el ingreso hospitalario, tenían mayor riesgo de mortalidad, al igual que las mujeres embarazadas. Estos mismos autores, consideraron que la población mexicana que había recibido la vacuna de influenza estacional desde 1977 con componentes de H1N1, podrían haberse beneficiado de inmunidad cruzada; lo anterior podría explicar las altas tasas de infección en jóvenes ya sea por sus actividades diarias y por la ausencia de la inmunidad por la vacuna de influenza estacional que si poseían los mayores de 60 años.

Thais Mauad y colaboradores¹⁶, cuyos estudios se centraron en un grupo de 21 pacientes brasileños fallecidos por influenza A H1N1 en el 2009, reportaron que el grupo de edad principal de estos pacientes era el de 30-59 años (72%), 57% eran hombres y el 76% tenían condiciones médicas preexistentes, entre las que destacaban la hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, tabaquismo y cáncer. Grajeda Annca y colaboradores¹⁰, en 2009, determinaron los factores de riesgo de mortalidad en un grupo de pacientes fallecidos por influenza en la región de Cusco, Perú; encontraron que el 93.3% tenían historia de alguna comorbilidad, siendo esta cifra mayor a la reportada en México; se determinó que las condiciones preexistentes consistían principalmente en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, gestación, y puerperio.

Gilca y colaboradores¹⁷, describieron los factores de riesgo para hospitalización y resultados graves de la influenza A H1N1 en 2009, en Quebec, Canadá, en su estudio se incluyeron 321 casos de pacientes hospitalizados, en los que se encontró que los factores de riesgo de hospitalización incluían edad menor de 5 años, afecciones crónicas subyacentes y consulta médica de más de 5 días después del inicio de la enfermedad; por el contrario la edad mayor de 60 años e inmunosupresión se asociaron a un mayor riesgo de muerte. Existe cierta controversia reportada en la literatura, en cuanto a si la obesidad es o no un factor de riesgo de mortalidad, un ejemplo de lo anterior, es que de acuerdo a Diaz y colaboradores,¹⁸ cuyo estudio incluyó 416 pacientes, de los cuales 36.1% eran obesos (de los mismos 44.7% obesos mórbidos), en dichos pacientes solo se encontró que tenían un mayor riesgo de hospitalización prolongada tanto dentro como fuera de la Unidad de Cuidados Intensivos, no así de mayor riesgo de mortalidad.

Varios estudios, incluidos cohortes, han descrito a la obesidad como un factor de riesgo que afecta negativamente el curso de la enfermedad por influenza A H1N1, de la misma manera aumenta el riesgo de hospitalización dentro y fuera de Unidad de Cuidados Intensivos, así como las tasas de mortalidad. Se ha visto que la obesidad, es un factor de riesgo principalmente importante en menores de 60 años.¹⁹ En un estudio realizado por la Organización Mundial de la Salud, que incluyó 70 mil casos de influenza A H1N1, de casi 20 países, se encontró una relación franca entre obesidad y un desenlace negativo por la enfermedad.⁹ La razón por la que la obesidad aumenta el riesgo de adquirir algunas enfermedades infecciosas y empeoran sus resultados, se explica por una desregulación del sistema inmunitario, comorbilidades asociadas a la obesidad y disfunción respiratoria; se ha visto que un aumento de peso de más de 18 kilos aumenta el riesgo de desarrollar neumonía adquirida en la comunidad, de la misma manera se describe en pacientes obesos una menor capacidad residual funcional pulmonar y un menor volumen espiratorio, que ocasiona una desregulación de la ventilación-perfusión con la subsecuente insuficiencia respiratoria incluso en infecciones pulmonares leves. Por su parte los obesos mórbidos, mantienen una tensión de dióxido de carbono arterial elevada por hipoventilación crónica e inflamación crónica, lo anterior puede ocasionar que pacientes que requieran hospitalización o ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por infecciones pulmonares, necesiten más frecuentemente ventilación mecánica prolongada.¹⁹

En cuanto a la etiopatogenia de la obesidad y su relación con los desenlaces negativos en la infección por influenza A H1N1, se explica debido a que los adipocitos producen citocinas, factores de crecimiento y adipocinas que activan macrófagos; la leptina es una adipocina proinflamatoria que se encuentra elevada en obesos, por el contrario presentan niveles reducidos de adiponectina que reduce actividad de macrófagos y producción de citocinas proinflamatorias, por lo anterior las personas obesas son hipersensibles a patógenos infecciosos.¹⁹ Sheridan y colaboradores¹³, describieron que personas obesas, disminuyen los niveles de anticuerpos contra la influenza, así como la respuesta de los linfocitos T CD8+, por

lo mismo estos pacientes podrían tener un efecto reducido de la vacuna contra influenza.

De acuerdo a Fajardo-Dolci y colaboradores¹⁴, de las 100 primeras muertes registradas por influenza A H1N1 en México, al menos la mitad de los pacientes tenían una o más enfermedades crónicas al ingreso, entre las que destacaban síndrome metabólico (40%), hipertensión arterial (20%), enfermedad cardiovascular (21%), diabetes mellitus (20%), enfermedad respiratoria crónica (8%) y obesidad; lo anterior resalta porcentajes superiores de los ya reportados en 2006 por influenza estacional.

En la cohorte, realizada por la OMS, que incluyó 70 mil pacientes hospitalizadas por A H1N1 de distintos países de los continentes americano, asiático, europeo y africano; se dividieron los factores de riesgo en tres niveles de gravedad: riesgo de hospitalización, admisión a UCI y riesgo de muerte. El mayor riesgo de muerte se encontró en el grupo de 50-64 años y mayores de 65 años. Por otra parte, los pacientes con una o más afecciones crónicas, tuvieron un mayor riesgo de hospitalización, ingreso a UCI y muerte, siendo mayor esta última. Se encontró que la obesidad mórbida podría ser un factor de riesgo de ingreso a UCI y muerte por influenza A H1N1.^{9,20,21}

El virus de la influenza A H1N1 afecta el trato respiratorio, principalmente se ha descrito daño bronquial, bronquiolar y pulmonar; estos últimos se pueden encontrar consolidados y pesados con lesiones edematosas-hemorrágicas, sobre todo en los lóbulos basales, al corte con salida de material serosanguinolento o purulento. En la mucosa de laringe, tráquea y bronquios, se puede observar edema y eritema.²²

Aunque en la literatura, se reportan hallazgos histopatológicos característicos en pulmón, no son patognómicos de la infección por influenza A H1N1. Entre los cuales destacan por ser los más ampliamente descritos, en la tráquea y en los bronquios, se puede observar infiltrado inflamatorio mononuclear en mucosa y submucosa, descamación multifocal del epitelio, congestión y hemorragia, así como infiltrado de eosinófilos en la mucosa y traqueobronquitis necrotizante; de la misma manera inflamación en la periferia de las glándulas bronquiales. En los pulmones, por su parte, se describe daño alveolar difuso exudativo u organizado, formación de membranas hialinas, edema intraalveolar, congestión, hemorragia, trombosis de pequeños vasos, infiltrado inflamatorio intraalveolar o intersticial, fibrosis e hiperplasia de neumocitos tipo II.^{23,24} En el estudio de Mauad y colaboradores¹⁶ que incluía 21 casos de autopsias de pacientes brasileños, se describieron en casi todos los casos daño alveolar difuso exudativo, así como tres patrones de cambios patológicos, entre los que destacaba daño alveolar difuso exudativo clásico con edema alveolar e intersticial, exudado fibrinoso alveolar con formación de membranas hialinas y neumocitos reactivos. El segundo patrón descrito fue el de bronquiolitis necrosante (necrosis extensa de la pared bronquiolar), denso infiltrado de neutrófilos en la luz bronquiolar, con cierta organización del exudado, y finalmente el tercer patrón consiste daño alveolar difuso exudativo con un

componente hemorrágico intenso. En este estudio, se describe que todos los pacientes tenían algún grado de necrosis y descamación del epitelio bronquiolar.

En un estudio del 2009, que incluía 100 casos de autopsias por influenza A H1N1, se reportaron a la inflamación y edema, como principales hallazgos histopatológicos en la vía aérea. La inflamación consiste principalmente en células mononucleares, necrosis del epitelio y hemorragia; en el pulmón todos los casos presentaron algún cambio del espectro de daño alveolar difuso como edema, membranas hialinas, inflamación y fibrosis. Cabe mencionar que los hallazgos y la extensión de los mismos dependen de la duración de la enfermedad²⁵⁻²⁷ Como se describió anteriormente, los cambios histopatológicos descritos en común por diversos autores, son el daño alveolar difuso con membranas hialinas, hiperplasia de neumocitos tipo II, inflamación intersticial, así como edema de los tabiques alveolares; el tejido de granulación se observa más frecuentemente en pacientes con enfermedad prolongada, mientras que la hemorragia alveolar se encuentra en diferentes grados de intensidad en todos los pacientes.^{28,29}

4.- JUSTIFICACIÓN

De acuerdo a la literatura, cada determinado lapso de tiempo que puede ser cada 10 a 40 años, surge en el mundo una nueva pandemia, esto como resultado de la aparición de nuevas mutaciones en los virus circulantes, que ocasionan finalmente cepas distintas a las ya reconocidas por el sistema inmune de las personas, por lo tanto este mismo se torna indefenso ante la infección y defensa contra estas nuevas cepas virales; por lo anterior con el surgimiento de una nueva pandemia, se reportan nuevos factores de riesgo para un desenlace fatal, los cuales pueden variar dependiendo de la población afectada.

Se sabe que los estudios postmortem proporcionan información esencial durante los brotes de nuevas pandemias, ya que permiten conocer los cambios histopatológicos de la enfermedad y proporcionan tejidos para la identificación de organismos infecciosos.

El análisis de los protocolos de autopsias nos ayuda a identificar factores de riesgo de mortalidad de las nuevas pandemias, factores de riesgo específicos para cada población afectada, así como su comportamiento a través del tiempo; tal como lo reporta la literatura en el caso de la infección por influenza A H1N1, en donde han destacado como factores de riesgo importantes de mortalidad; la obesidad, enfermedad pulmonar crónica, enfermedades cardiovasculares, cáncer, inmunosupresión y diabetes mellitus.

Desde el surgimiento de la pandemia de influenza en 2009, hasta el año 2020, en la División de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, se realizaron 6 autopsias de casos que tenían como causa de muerte infección por influenza A H1N1.

En el presente trabajo, se plantea realizar un estudio descriptivo de los cambios histopatológicos en pulmones de estudios postmortem realizados en el Hospital Gea González, desde el surgimiento de la infección por influenza A H1N1 en el año 2009 hasta el año 2020 y determinar la frecuencia de los factores de riesgo de mortalidad conocidos en nuestra población de pacientes. Con la finalidad de comparar nuestros resultados con los ya reportados en la literatura.

5.- OBJETIVOS

Describir las características histopatológicas en pulmón por infección de influenza A H1N1 en estudios postmortem.

Conocer la frecuencia de los factores de riesgo de mortalidad en el Hospital General Dr. Manuel Gea González en el periodo del 1 de abril de 2009 al 30 de marzo de 2020.

6.- MATERIALES Y METODO

Para este estudio observacional, descriptivo, transversal y prolectivo, se incluyeron los casos de autopsias realizadas en el Hospital General Dr. Manuel Gea González en el periodo comprendido del 1 de abril de 2009 al 30 de marzo de 2020 que tenían como causa de fallecimiento infección por influenza A H1N1.

Se revisaron los protocolos de autopsias comprendidos en el periodo ya señalado, y se seleccionaron aquellos que tuvieran como causa de fallecimiento infección por influenza A H1N1, de los seleccionados se obtuvo la edad, sexo, la presencia de factores de riesgo de mortalidad, en los que se incluía obesidad al momento del ingreso, hipertensión arterial, tabaquismo, cáncer, diabetes mellitus, enfermedades respiratorias crónicas, enfermedad renal crónica e inmunosupresión.

Se solicitaron las laminillas de los cortes de pulmón teñidas con Hematoxilina y eosina, correspondientes a las autopsias seleccionadas, en aquellos en los que no se encontraron las laminillas, se solicitaron nuevos cortes de los bloques de parafina. Las mismas se revisaron en simultaneo por el investigador principal y el investigador asociado; se buscaron los hallazgos histopatológicos en pulmón por infección por influenza A H1N1, más frecuentemente descritos en la literatura, entre los que se encuentran la presencia de membranas hialinas, hiperplasia de neumocitos, inflamación intersticial, edema de los tabiques alveolares, edema intraalveolar, necrosis de la pared bronquiolar y alveolar, tejido de granulación, fibrosis residual y hemorragia alveolar.

No se determinaron criterios de exclusión.

7.- RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 6 casos de autopsias con diagnóstico final de influenza A H1N1, pertenecientes al servicio de patología del Hospital General Dr. Manuel Gea González, que correspondían al periodo del 1 de abril de 2009 al 30 de marzo de 2020.

Todos los casos incluidos en el estudio, tenían prueba de PCR en tiempo real positiva para influenza A H1N1.

De los 6 casos de autopsias, encontramos una mujer (17%) y 5 hombres (83%) (Figura 1). De todos los casos, 3 tenían entre 20-39 años (50%), 2 tenían entre 40-59 años (33.2%) y otro era mayor de 60 años (16.6%). (Figura 2); la edad mínima de presentación fue de 21 años y la máxima de 84 años; siendo el promedio de edad de 40 años y la mediana de edad de 44 años. En los protocolos de autopsias, se encontró que 4 pacientes (66.6%), tenían factores de riesgo de defunción, entre los que destacaban 2 casos (33.3%) con obesidad al momento del ingreso, así mismo 1 caso (16.6 %) padecía una enfermedad pulmonar crónica y otro (16.6%) tenía diagnóstico de inmunodeficiencia; los dos casos restantes no tenían ningún factor de riesgo de defunción documentado en el protocolo (Figura 3).

Los hallazgos histopatológicos examinados en las laminillas de pulmón, destacaron la presencia de membranas hialinas en 5 casos (83.3%), hiperplasia de neumocitos en 4 casos (66.6%), inflamación intersticial en 5 casos (83.3 %), edema de los tabiques alveolares en 3 (50.0%), edema intra alveolar en los 6 casos (100%), fibrosis residual en 2 casos (33.3%) y hemorragia alveolar en 5 casos (83.3%), mientras que no se encontró en ningún caso, tejido de granulación ni necrosis de la pared alveolar ni bronquiolar (Figura 4), (Imágenes 1-5).

8.- DISCUSIÓN

De los 6 casos de autopsias con diagnóstico final de influenza A H1N1, incluidos en este estudio del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, se confirmó que todos los casos eran positivos por prueba de PCR en tiempo real. De los 6 casos, el grupo de edad más afectado fue el de 20-39 años, seguido del grupo de 40-59 años; lo que es ligeramente inferior, al grupo reportado en la cohorte de la OMS que incluyó más de 70 mil personas, de todos los continentes, en donde los grupos más afectados correspondían a aquellos mayores de 50 años. Sin embargo, corresponde a lo reportado por el grupo de Fajardo-Dolci y colaboradores en donde mencionan a los menores de 39 años, como el grupo de edad con mayor morbimortalidad. En nuestro estudio, se encontró mayor afectación del sexo masculino, lo cual se corresponde con el estudio de Mauad y colaboradores en donde 57% eran hombres y 43% mujeres; de la misma manera es muy similar al estudio de Fajardo-Dolci y colaboradores el cual reportó ligeramente mayor afectación del sexo femenino 50.8%, con respecto al masculino 49.2%.

En nuestro estudio, destaca como principal factor de riesgo de defunción, la obesidad al momento del ingreso, tal como destaca el estudio de cohorte de la OMS, en donde se menciona una relación directa entre la obesidad y un desenlace fatal de la infección por influenza A H1N1. En otros estudios, también se ha mencionado a la enfermedad pulmonar crónica y a la inmunosupresión, como parte de las comorbilidades que aumentan la mortalidad y morbilidad en los pacientes con influenza A H1N1. Nuestros resultados, indican que hasta el 66.6% de los casos tenían antecedentes de condiciones preexistentes que aumentaban el riesgo de mortalidad, un porcentaje ligeramente inferior a como lo ha reportado la literatura, en donde este se eleva hasta el 76-93.3%.

Para determinar los hallazgos histopatológicos en pulmón en nuestro estudio, nos basamos en aquellos que se repetían constantemente en la literatura consultada, principalmente en el estudio de Mauad y colaboradores. Tanto nuestros resultados, como los de los de otros estudios, reportaron como principal hallazgo al daño alveolar difuso, que puede ser exudativo clásico o con un componente hemorrágico intenso. De los 6 casos de autopsia estudiados, todos tenían edema intra-alveolar, seguido de formación de membranas hialinas, inflamación intersticial y hemorragia alveolar, un tercio de los casos con hiperplasia de neumocitos y la mitad de ellos, con edema de los tabiques alveolares, siendo el hallazgo menos frecuentemente encontrado, la fibrosis residual, mientras que en ninguno de ellos se evidenció tejido de granulación ni necrosis. Con lo anterior, tal como lo menciona la literatura, se pueden englobar los hallazgos histopatológicos encontrados, dentro de la definición de daño alveolar difuso, el cual se presentó más frecuentemente con un componente hemorrágico intenso en 5 de los 6 casos estudiados y uno de ellos con el patrón de daño alveolar difuso exudativo clásico. Cabe mencionar que en ninguno se evidenció necrosis, por lo que se descarta el patrón de bronquiolitis necrosante, también descrito en la literatura.

9.- CONCLUSIONES

Con los resultados obtenidos, se puede concluir que, en División de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, en el periodo del 1 de abril de 2009 al 30 de marzo de 2020, el sexo con mayor número de defunciones por influenza A H1N1, correspondió al sexo masculino; de la misma manera el grupo de edad más afectado fue el de 20-39 años, así mismo dos terceras partes de los casos tenían antecedentes de comorbilidades, entre las que destacaba la obesidad. Finalmente, en cuanto a los hallazgos histopatológicos, se encontró que todos los casos tenían evidencia histológica de daño alveolar difuso, siendo los cambios más frecuentemente encontrados el edema alveolar, la formación de membranas hialinas, hiperplasia de neumocitos, inflamación intersticial y hemorragia alveolar, estos hallazgos histológicos se engloban en daño alveolar difuso exudativo.

10.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Taubenberger JK, Morens DM. The pathology of influenza virus infections. *Annu Rev Pathol [Internet]*. 2007 [citado el 25 de agosto de 2022];0(0):071015171337001. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.pathol.3.121806.154316>
- 2.- Klomp M, Ghosh S, Mohammed S, Nadeem Khan M. From virus to inflammation, how influenza promotes lung damage. *J Leukoc Biol [Internet]*. 2021 [citado el 26 de agosto de 2022];110(1):115–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/JLB.4RU0820-232R>
- 3.- Viruez Soto, J. L., & Vera Carrasco, O. (2013). INFLUENZA A (h1N1): UN RESUMEN DE LECCIONES APRENDIDAS. *Revista médica - Colegio Médico de La Paz*, 19(1), 57–64. http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-895820130001000
- 4.- Maginnis MS. Virus-receptor interactions: The key to cellular invasion. *J Mol Biol [Internet]*. 2018 [citado el 25 de agosto de 2022];430(17):2590–611. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmb.2018.06.024>
- 5.- Vaqué, J. (2010). Epidemiología de la gripe A (H1N1) en el mundo y en España. *Archivos de bronconeumología*, 46, 3–12. [https://doi.org/10.1016/s0300-2896\(10\)70014-4](https://doi.org/10.1016/s0300-2896(10)70014-4)
- 6.- Duarte A, Esther R, Alarcón S. Morbilidad y mortalidad por influenza A H1N1 en la Jurisdicción Sanitaria número 1 en Chihuahua, Chihuahua [Internet]. *Medigraphic.com*. [citado el 8 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/evidencia/eo-2013/eo131b.pdf>
- 7.- Salto-Quintana JN, Rivera-Alfaro G, Sánchez-Ramos EL, Gómez-Gómez A, Noyola DE. Post-pandemic influenza-associated mortality in Mexico. *Pathog Glob Health [Internet]*. 2019 [citado el 8 de agosto de 2022];113(2):67–74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30895882/>
- 8.- Fajardo-Dolci GE, Hernández-Torres F, Santacruz-Varela J, Rodríguez-Suárez J, Lamy P, Arboleya-Casanova H, et al. Perfil epidemiológico de la mortalidad por influenza humana A (H1N1) en México. *Salud Publica Mex [Internet]*. 2009 [cited 2022 May 17];51(5):361–71
- 9.- Van Kerkhove MD, Vandemaele KAH, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly CA, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med [Internet]*.

2011;8(7):e1001053.

Disponible

en:

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001053>

10.- Grajeda Annca, P. F., Filipino Niño de Guzmán, O., Montoya Lizarraga, M., & Guevara Fernández, Y. (2013). Factores de riesgo asociados a mortalidad por nueva influenza A (H1N1) en la región Cusco-Perú. *Acta médica peruana*, 30(4), 97–104. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1728-59172013000400008&script=sci_abstract

11- Echevarría-Zuno S, Mejía-Arangur JM, Mar-Obeso AJ, Grajales-Muñiz C, Robles-Pérez E, González-León M, et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *Lancet* [Internet]. 2009;374(9707):2072–9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61638-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61638-X)

12.- Carrada Bravo, T. (2011). Influenza humana: Avances recientes en la patogenia e histopatología. Descripción del brote pandémico en México 2009-2010. *Revista mexicana de patología clínica*, 58(2), 60–101. <https://biblat.unam.mx/es/revista/revista-mexicana-de-patologia-clinica/articulo/influenza-humana-avances-recientes-en-la-patogenia-e-histopatologia-descripcion-del-brote-pandemico-en-mexico-2009-2010>

13.- Sheridan PA, Paich HA, Handy J, Karlsson EA, Hudgens MG, Sammon AB, et al. Obesity is associated with impaired immune response to influenza vaccination in humans. *Int J Obes (Lond)* [Internet]. 2012;36(8):1072–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2011.208>

14.- Fajardo-Dolci G, Gutierrez-Vega R, Arboleya-Casanova H, Villalobos A, Wilson KS, García SG, et al. Clinical characteristics of fatalities due to influenza A (H1N1) virus in Mexico. *Thorax* [Internet]. 2010 [citado el 3 de julio de 2022];65(6):505–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20522847>

15.- Duarte A, Esther R, Alarcón S. Morbilidad y mortalidad por influenza A H1N1 en la Jurisdicción Sanitaria número 1 en Chihuahua, Chihuahua [Internet]. *Medigraphic.com*. [citado el 8 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/evidencia/eo-2013/eo131b.pdf>

16.- Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD, da Silva LFF, Schout D, Galas FRBG, et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2010 [citado el 6 de julio de 2022];181(1):72–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19875682>

- 17.- Gilca R, De Serres G, Boulianne N, Ouhoummane N, Papenburg J, Douville-Fradet M, et al. Risk factors for hospitalization and severe outcomes of 2009 pandemic H1N1 influenza in Quebec, Canada: Risk factors for pandemic H1N1 influenza. *Influenza Other Respi Viruses* [Internet]. 2011 [citado el 6 de agosto de 2022];5(4):247–55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21651735>
- 18.- Díaz, E., Rodríguez, A., Martín-Loeches, I., Lorente, L., Del Mar Martín, M., Pozo, J. C., Montejo, J. C., Estella, A., Arenzana, Á., Rello, J., & H1N1 SEMICYUC Working Group. (2011). Impact of obesity in patients infected with 2009 influenza A(H1N1). *Chest*, 139(2), 382–386. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1160>
- 19.- Rodríguez-Baño, J., Paño-Pardo, J. R., Múñez Rubio, E., & Segura Porta, F. (2012). Pregnancy, obesity and other risk factors for complications in influenza A(H1N1) pdm09 infection. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 30 Suppl 4, 32–37. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(12\)70102-7](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(12)70102-7)
- 20.- Belshe RB. Implications of the emergence of a novel H1 influenza virus. *N Engl J Med* [Internet]. 2009;360(25):2667–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe0903995>
- 21.- Nave H, Beutel G, Kielstein JT. Obesity-related immunodeficiency in patients with pandemic influenza H1N1. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2011;11(1):14–5. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70304-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70304-2)
- 22.- Rosen DG, Lopez AE, Anzalone ML, Wolf DA, Derrick SM, Florez LF, et al. Postmortem findings in eight cases of influenza A/H1N1. *Mod Pathol* [Internet]. 2010 [citado el 17 de mayo de 2022];23(11):1449–57. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/modpathol2010148>
- 23.- Gill JR, Sheng Z-M, Ely SF, Guinee DG, Beasley MB, Suh J, et al. Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2010 [citado el 6 de agosto de 2022];134(2):235–43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20121613/>
- 24.- Nakajima N, Sato Y, Katano H, Hasegawa H, Kumasaka T, Hata S, et al. Histopathological and immunohistochemical findings of 20 autopsy cases with 2009 H1N1 virus infection. *Mod Pathol* [Internet]. 2012 [cited 2022 May 17];25(1):1–13.
- 25.- Arévalo Portillo EN, Argueta Sandoval V, Orozco R, Mena Aplicano R. Hallazgos en necropsias realizadas a pacientes diagnosticados con influenza A (H1N1). *Rev Esp Patol* [Internet]. 2010 [citado el 8 de agosto de 2022];43(4):187–90. Disponible en: <https://medes.com/publication/63074>

26.- Parra SL, Rivera J, Sarmiento L, Parra E, Toro G, Neira M, et al. Alteraciones morfológicas en pulmón por la influenza A H1N1/v09 en autopsias, Colombia, 2009 [Internet]. Org.co. [citado el 8 de agosto de 2022]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v31n3/v31n3a09.pdf>

27.- Vázquez Hernández, Patricia. (2009). "Estudio clínico, anatomopatológico y serológico de 15 casos de autopsia con sospecha clínica de influenza A[H1N1] en el Hospital General de México". (Trabajo de grado de especialización). Universidad Nacional Autónoma de México, México. Recuperado de <https://repositorio.unam.mx/contenidos/250241>

28.- Shieh W-J, Blau DM, Denison AM, Deleon-Carnes M, Adem P, Bhatnagar J, et al. 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *Am J Pathol* [Internet]. 2010 [citado el 6 de agosto de 2022];177(1):166–75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2010.100115>

29.- Nin N, Sánchez-Rodríguez C, Ver LS, Cardinal P, Ferruelo A, Soto L, et al. Lung histopathological findings in fatal pandemic influenza A (H1N1). *Med Intensiva* [Internet]. 2012 [citado el 6 de agosto de 2022];36(1):24–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22154847/>

12.- GRÁFICAS E IMÁGENES

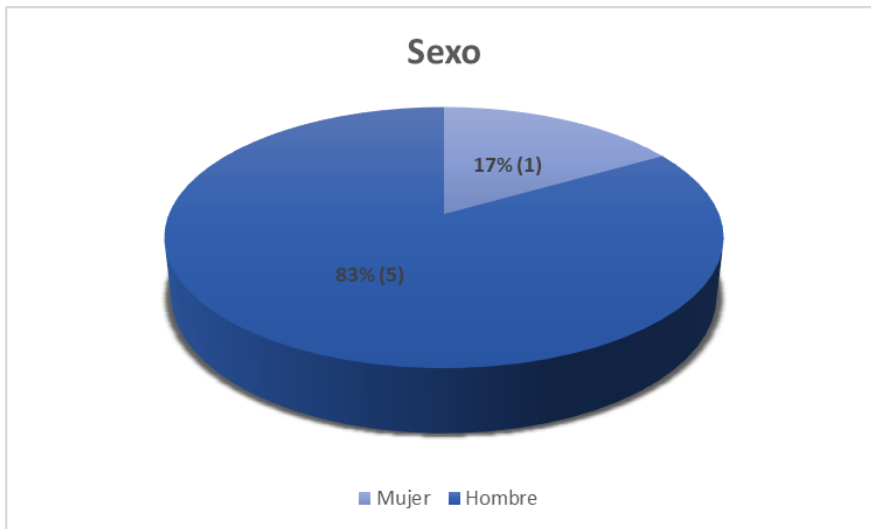


Figura 1.

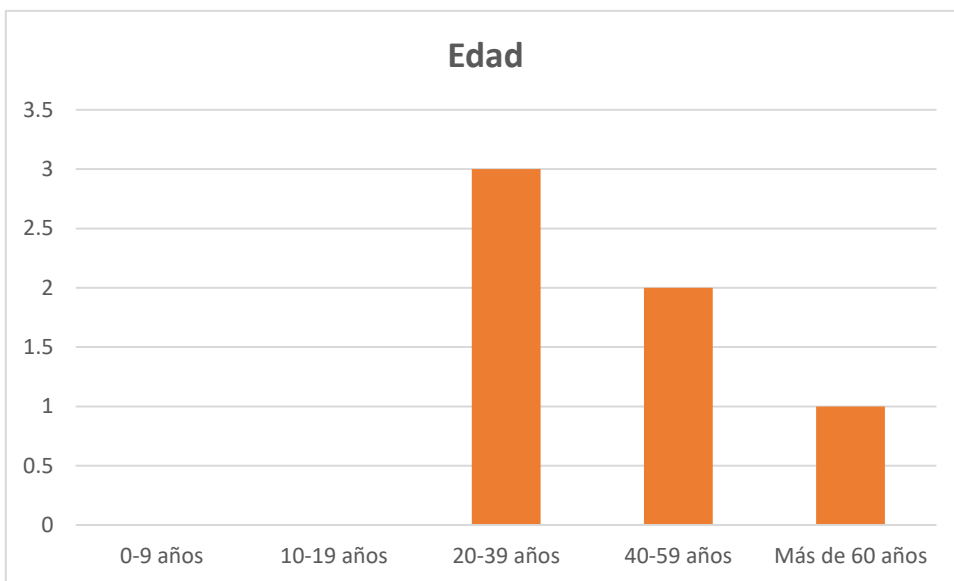


Figura 2.

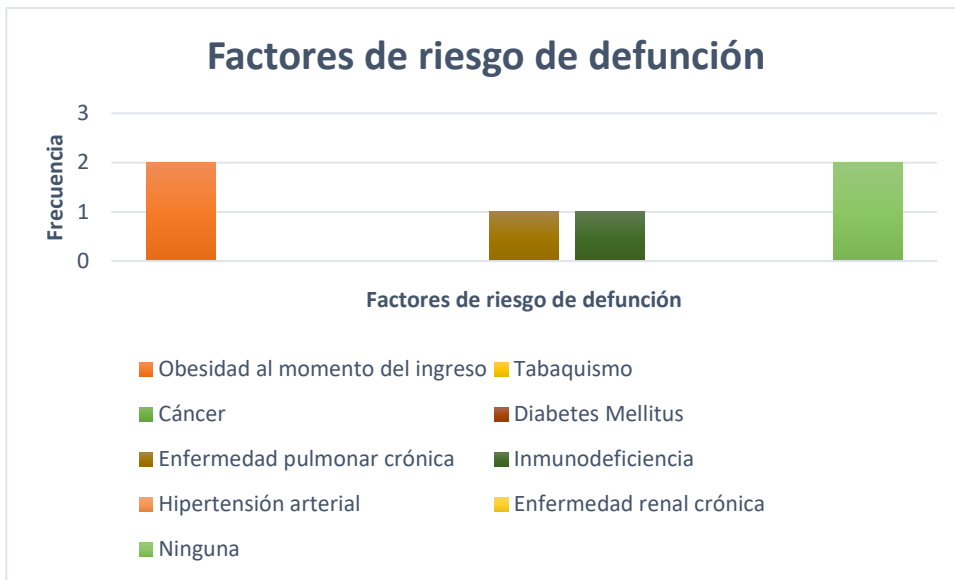


Figura 3.

Figura 4.

Cambios histológicos	Autopsia					
	A-14-09	A-36-09	A-07-18	A-02-19	A-07-19	A-09-20
Membranas hialinas	No	Si	Si	Si	Si	Si
Hiperplasia de neumocitos	Si	Si	No	No	Si	Si
Inflamación intersticial	Si	Si	Si	Si	No	Si
Edema tabiques alveolares	No	Si	Si	No	Si	No
Edema intraalveolar	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Necrosis pared bronquiolar o alveolar	No	No	No	No	No	No
Tejido de granulación	No	No	No	No	No	No
Fibrosis residual	No	No	Si	Si	No	No
Hemorragia alveolar	Si	Si	No	Si	Si	Si

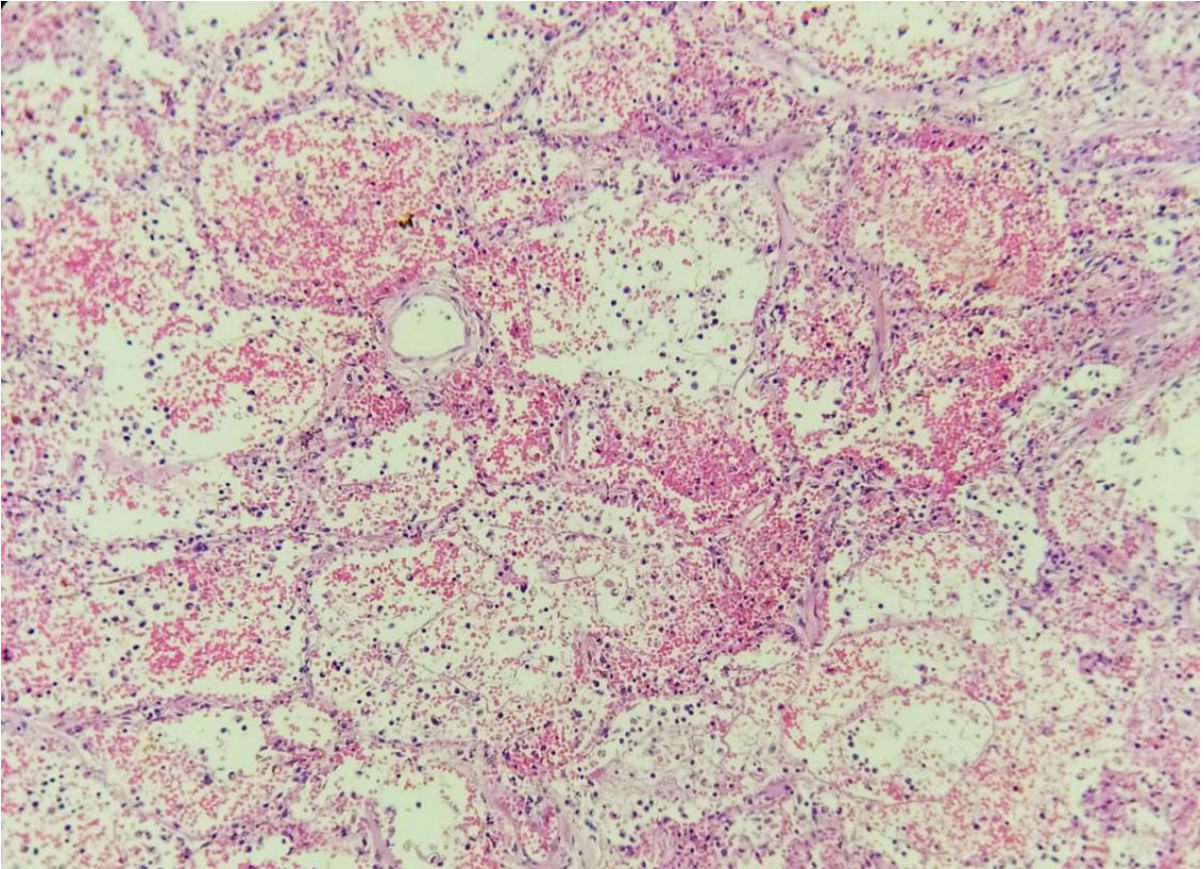
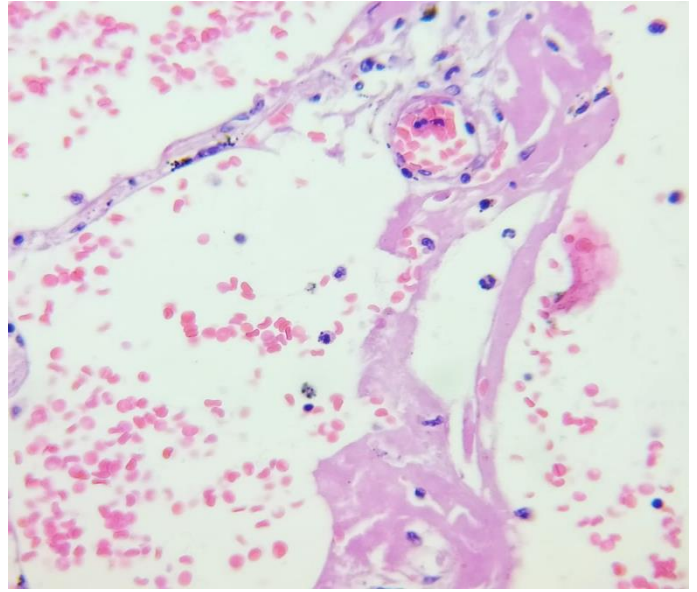
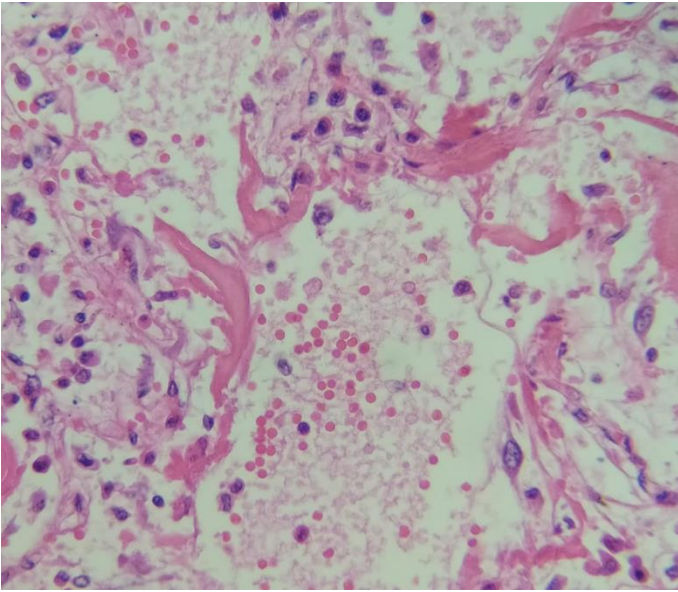


Imagen 1. Hemorragia alveolar.



Imágenes 2 y 3. Membranas hialinas.

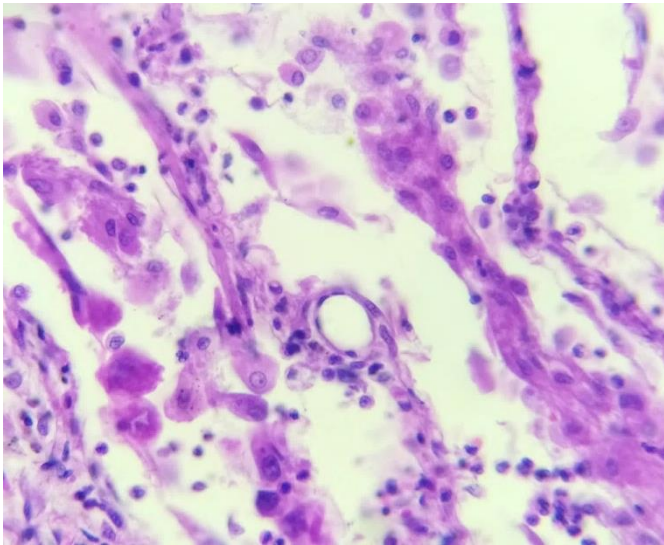


Imagen 4. Hiperplasia de neumocitos

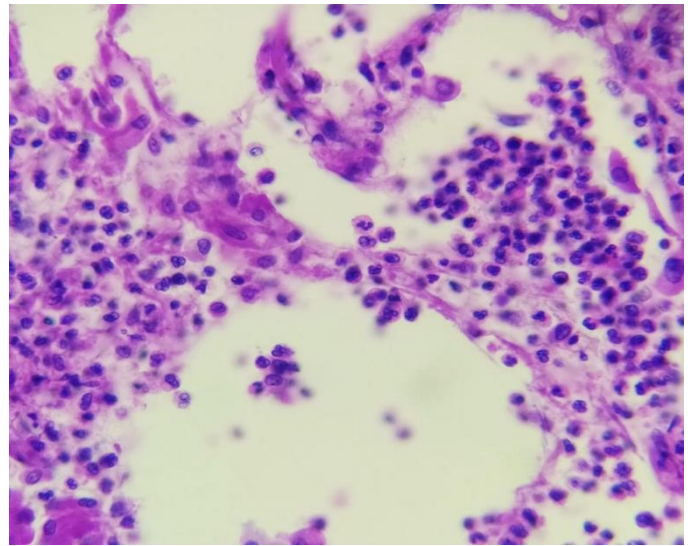


Imagen 5. Inflamación intersticial