



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NAYARIT
SERVICIOS DE SALUD DE NAYARIT



UNIDAD ACADÉMICA DE MEDICINA
HOSPITAL CIVIL "DOCTOR ANTONIO GONZALEZ GUEVARA"

TRABAJO RECEPCIONAL:

**"CARACTERISTICAS CLINICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE LA
INFECCION POR VIRUS DE INFLUENZA H1N1 EN PACIENTES
PEDIATRICOS DURANTE EL PERIODO DE NOVIEMBRE DE
2009 A DICIEMBRE DE 2016, EN EL HOSPITAL CIVIL DE TEPIC
"DR. ANTONIO GONZALEZ GUEVARA"**

PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

PRESENTA:

CHRISTIAN DENISSE DEL MURO ARTEAGA

DIRECTOR:

DR. LEOPOLDO PINTADO MARTINEZ

ASESOR:

DRA. ALONDRA MONTAÑO AVILAN

Tepic, Nayarit; 2017.



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NAYARIT
SERVICIOS DE SALUD DE NAYARIT



UNIDAD ACADÉMICA DE MEDICINA
HOSPITAL CIVIL "DOCTOR ANTONIO GONZALEZ GUEVARA"

TRABAJO RECEPCIONAL:

**"CARACTERISTICAS CLINICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE LA
INFECCION POR VIRUS DE INFLUENZA H1N1 EN PACIENTES
PEDIATRICOS DURANTE EL PERIODO DE NOVIEMBRE DE
2009 A DICIEMBRE DE 2016, EN EL HOSPITAL CIVIL DE TEPIC
"DR. ANTONIO GONZALEZ GUEVARA"**

PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

PRESENTA:

CHRISTIAN DENISSE DEL MURO ARTEAGA

DIRECTOR:

DR. LEOPOLDO PINTADO MARTINEZ

ASESOR:

DRA. ALONDRA MONTAÑO AVILAN

Tepic, Nayarit; 2017.

AGRADECIMIENTOS

ME SIENTO PROFUNDAMENTE AGRADECIDA A TODAS LAS PERSONAS QUE SE HAN CRUZADO EN MI VIDA Y QUE ME HAN INSPIRADO, CONMOVIDO E ILUMINADO CON SU PRESENCIA.

QUIERO EXPRESAR MI RECONOCIMIENTO Y GRATITUD A LAS SIGUIENTES PERSONAS POR SU EXTRAORDINARIO APOYO Y SUS CONTRIBUCIONES EN ESTA AVENTURA LLAMADA RESIDENCIA DE PEDIATRÍA:

MIS PADRES, POR COMPARTIR GENEROSAMENTE SU SABIDURÍA, AMOR, CUIDADOS, APOYO DURANTE TODA MI VIDA, SOBRE TODO EN LOS MOMENTOS MÁS DIFÍCILES, PERMITIÉNDOME LLEGAR AL LUGAR DONDE ME ENCUENTRO.....COMO ANTES, COMO HOY Y COMO SIEMPRE MIS LOGROS SON SUYOS PUES SIEMPRE HAN SABIDO IMPULSARME E INYECTAR ESA CHISPA QUE SE NECESITA, SON MI PILAR.

A MIS HERMANOS, MIS FIELES COMPAÑEROS QUE AUN EN DIFERENTES RUTAS, SIEMPRE CONSEGUIMOS UNIRNOS POR EL AMOR QUE NOS TENEMOS, LOS ADMIRO POR SER EMPRENDEDORES, GUERREROS, SIEMPRE EN BÚSQUEDA DE LA SUPERACIÓN A PESAR DE TODO, USTEDES SON MI FUENTE DE INSPIRACIÓN.

A MIS AMIGOS, SOY AFORTUNADA POR CONTAR CON TAN BELLOS SERES HUMANOS, LA VIDA ME HA ENSEÑADO A DISTINGUIR LAS BUENAS PERSONAS Y A RODEARME DE ELLAS, ME CONSIDERO BENDECIDA POR TENERLOS CONMIGO, EN LA DISTANCIA O JUNTOS SIEMPRE PRESENTES EN TODOS LOS MOMENTOS IMPORTANTES DE MI VIDA.

A MIS MAESTROS, POR COMPARTIR SU SABIDURÍA, EXPERIENCIA, CARIÑO, PORQUE ME HAN ENSEÑADO PEDIATRÍA, PERO TAMBIÉN DE LA VIDA, TODOS Y CADA UNO DE USTEDES ESTÁN Y SEGUIRÁN PRESENTES EN ESTA BONITA PROFESIÓN QUE ELEGIMOS, CUIDAR A LOS MÁS PEQUEÑOS, A LOS MÁS VULNERABLES Y QUIENES MÁS FELICES PUEDEN HACERNOS.

A MIS AMIGOS RESIDENTES, TODOS Y CADA UNO DE ELLOS ME ENSEÑARON ALGO, ME LLEVO NO COMPAÑEROS, AMIGOS PARA LA VIDA, ÉXITO EN SU CARRERA.

CHRISTIAN DENISSE DEL MURO ARTEAGA

MEDICO PEDIATRA

| INDICE | Página |
|--|---------------|
| I.-RESUMEN | 3 |
| II.- MARCO TEORICO | 4 |
| 2.1.- Virus | 4 |
| 2.1.1 Virus tipo A | 4 |
| 2.2 Epidemiologia | 6 |
| 2.3 Periodo de Incubación | 7 |
| 2.4 Periodo de Transmisión | 8 |
| 2.5 Susceptibilidad y Resistencia | 8 |
| 2.6 Grupos de alto riesgo | 8 |
| 2.7 Características Patológicas | 9 |
| 2.8. Cuadro Clínico | 10 |
| 2.8.1 Neumonía Viral | 11 |
| 2.9. Diagnostico | 14 |
| 2.10. Tratamiento | 17 |
| 2.10.1 Tratamiento en paciente ambulatorio | 18 |
| 2.10. 2 Tratamiento en pacientes hospitalizados con sospecha de Influenza o confirmados | 18 |
| 2.10.3 Quimioprofilaxis | 19 |
| 2.10.4 Dosificación y Consideraciones especiales | 20 |
| 2.11. Vacuna | 21 |
| 2.11.1 Descripción de la vacuna | 21 |
| 2.11.2 Indicaciones de la vacuna | 22 |
| 2.11.3 Contraindicaciones | 22 |
| 2.12 Prevención | 23 |

| | |
|--|----|
| III.- ANTECEDENTES | 24 |
| 3.1.-Pandemia 2009 | 25 |
| 3.2.-Sistemas de Vigilancia | 33 |
| IV.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 39 |
| V PREGUNTA DE INVESTIGACION | 43 |
| VI.-JUSTIFICACION | 44 |
| VII.-OBJETIVOS GENERAL Y ESPECIFICO | 45 |
| VIII.-METODOLOGIA | 46 |
| 8.1 Tipo de Estudio y diseño general | 46 |
| 8.2 Definición operacional de las Variables | 46 |
| 8.3 Universo de Estudio | 51 |
| 8.4 Selección y tamaño de muestra | 51 |
| 8.5 Unidad de Análisis y Observación | 52 |
| 8.6, 8.7,8.8 Criterios de Inclusión, exclusión y eliminación | 52 |
| 8.9 Descripción General del Estudio | 54 |
| 8.10 Procedimientos para garantizar los aspectos éticos | 55 |
| IX RESULTADOS | 54 |
| X DISCUSION | 61 |
| XI CONCLUSIONES | 68 |
| XII REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS | 70 |
| XIII ANEXOS | 74 |

I.- RESUMEN

En marzo del 2009, en México aumentaron los reportes de pacientes con influenza por un nuevo virus producto de una combinación genética: A H1N1 de origen porcino, el cual causó una nueva pandemia que duró 16 meses, el reporte oficial final fueron 600.000 casos confirmados a nivel mundial por esta infección y aproximadamente 18,449 muertes distribuidos en 189 países.

México fue el 3er país con casos confirmados, con 72,416 casos confirmados. El estado de Nayarit ocupó el 4to lugar a nivel nacional en índice de positividad con un 65% de casos confirmados.

Objetivo: evaluar las características clínicas y epidemiológicas en pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de infección por virus de Influenza AH1N1 en el periodo de Noviembre de 2009 a Diciembre de 2016.

Material y Métodos. Diseño General: serie de casos. Se revisó plataforma informática única para la vigilancia epidemiológica de influenza en México (SISVEFLU), estudios de caso y los expedientes de 9 pacientes pediátricos hospitalizados con diagnóstico confirmado para influenza A H1N1 en el HCT, con una edad de un mes a 16 años. Se recolectó la información en una base de datos ex profeso y se analizó la información obtenida con medidas de tendencia central y frecuencia.

Resultados: ningún paciente fue vacunado contra influenza estacional, los síntomas principales fueron tos y rinorrea (100%), fiebre (89%), ataque al estado general (88%). Los pacientes ingresaron en su mayoría referidos de otra unidad de salud, con una evolución media de la enfermedad de 4.5 días, solo un paciente recibió tratamiento antiviral temprano. El grupo de edad en que se presentaron más casos y existió la mayor mortalidad fue en menores de 24 meses, la tasa de letalidad fue del 55%, todos los que fallecieron tenían comorbilidades, la más frecuente fue desnutrición severa, las principales causas de muerte fueron Lesión Pulmonar aguda y Choque Séptico.

Conclusión: en el HCT la infección por el virus de influenza A H1N1 sigue presente después de 7 años de la pandemia con un alta mortalidad en pacientes pediátricos, lo que se relaciona con la necesidad de mayor difusión de información entre el personal de salud sobre las definiciones operacionales de ETI e IRAG y concientización entre la población sobre esta patología y la vacunación, la cual es la mejor forma de prevenirla.

Palabras Clave: Influenza A H1N1, ETI, IRAG.

II.- MARCO TEORICO

2.1 VIRUS

El virus de influenza o gripe, pertenece a la familia: *Orthomyxoviridae*, del género Influenza virus, la cual comprende 5 géneros: Influenza virus A, Influenza virus B, Influenza virus C, *Thogotovirus* e *Isavirus*.²³

El virión, partícula vírica morfológicamente completa e infecciosa, está compuesto por ácido nucleico vírico: ARN monocatenario, segmentado en 8 fragmentos: las proteínas de la nucleocápside forman la cubierta externa o cápside, la polimerasa interviene en la síntesis del ARN viral, está representada por la Polimerasa básica 1 [PB1], PB2, polimerasa ácida [PA]. La nucleoproteína [NP], es uno de los antígenos de tipo específicos del virus que distingue entre los tipos A, B y C, la proteína de *Matriz o de Membrana* también es un antígeno de tipo específico [MP] y la proteína no estructural [NS] de la cual *no se conoce función específica*, hemaglutinina [HA], neuraminidasa [NA] también con componentes morfológicos importantes, cada uno de los cuales codifica un polipéptido.²⁰

La segmentación del ARN monocatenario facilita el intercambio de segmentos de ARN mediante la recombinación genética cuando dos virus gripales diferentes infectan una misma célula (coinfeción), lo que da origen a cepas con nuevas propiedades antigénicas²⁰.

Según las características de núcleo, los virus gripales se dividen en tres tipos: A, B y C.¹²

El virus gripal tipo B circula como virus de influenza estacional, afecta solo a humanos y no tiene subtipos, solo genera casos esporádicos y brotes localizado de intensidad moderada, son nombrados por las áreas donde fueron identificados por primera vez. Actualmente se denominan linaje de Victoria y linaje de Yamagata³¹.

La infección por el virus tipo C es poco frecuente, solo ocurre en el hombre, ocasionando una enfermedad respiratoria leve de las vías respiratorias superiores. No causa epidemias solo casos esporádicos y algún brote limitado¹². No se incluye en las vacunas contra influenza estacional.³¹

2.1.1 VIRUS TIPO A

Son los causantes de las epidemias invernales y de las pandemias gripales, en su cubierta externa presentan dos glicoproteínas de superficie que permiten la clasificación en *subtipos*, pero que además son vitales para promover la inmunidad frente a la influenza, ya que promueven la síntesis de anticuerpos específicos:

- La hemaglutinina (H) representa el 25% del contenido proteico del virus, fija el virus a la superficie de las células respiratorias, específicamente al ácido siálico y con esta unión HA-ácido siálico el virus entra a la célula diana. Existen 15 tipos de hemaglutininas, pero solo 3 de ellas se presentan en humanos: H1, H2, H3. ³¹
- La neuraminidasa (N) representa el 5% de las proteínas virales. Facilita la liberación de los viriones desde las células infectadas. Se conocen 9 tipos, en los humanos solo se presentan 2 de ellos N: 1 y 2. ³¹

Todos los tipos de H y N del virus influenza A se encuentran circulando en aves domésticas y salvajes, los subtipos más comunes del virus A son el H1N1 y H3N2, conocidos agentes causales de enfermedades en humanos durante el invierno. El subtipo H2N2 no se encuentra en infecciones humanas desde 1968 ¹⁰.

La nomenclatura de los virus de influenza está constituida por el *tipo* de virus, su *origen* geográfico, el *número de muestra* de la cepa y el *año* de aislamiento, seguido de la *descripción antigénica del subtipo* de H y N entre paréntesis: A/Hong Kong/15/91(H3N2), significa que el virus aislado es del tipo A, el aislamiento se produjo en Hong Kong de la muestra no 15 del año 1991 y que el subtipo era el (H3N2). ¹²

En cuanto a la terminología de virus de Influenza que rutinariamente afecta a aves o cerdos y que actualmente está infectando a humanos, desde el 2011 en los EUA se etiquetaron como "variante" con un "v" colocada después del nombre del virus, con el fin de distinguirlos de los virus humanos. ³³

EL virus de influenza como RNA virus tienen tasas de mutación 10,000 veces mayor que los DNA virus, lo cual les confiere un alto nivel de patogenicidad. La "*deriva antigénica*" también denominada "*desviación antigénica*" que se refiere a los cambios en la composición del virus que ocurren constantemente durante el proceso de replicación viral por mutación espontánea de los genes que codifican la hemaglutinina y neuraminidasa, y que por tanto producen epidemias anuales en un corto intervalo de tiempo. ¹²

Así mismo, los virus de influenza experimentan cambios antigénicos, el cual es el proceso por el cual dos cepas de virus distintas se combinan para dar lugar a un nuevo subtipo de virus, el cual llevara una mezcla de los antígenos de los virus originales; en el virus de influenza ocurren dos tipos: los *menores* o *Antigenic drift* que están asociados a los virus tipos A, B y C y los *mayores* o *antigenic shift*, que ocurren solo en el tipo A. Esta capacidad de mutación es difícil de controlar, por lo cual la gripe es una de las enfermedades más frecuentes y no se puede erradicar. ^{(12) (11)}.

Los cambios antigénicos menores ocasionan "un nuevo tipo de cepa" por mutaciones del material genético. Se producen cambios en los polipéptidos víricos que sufren dos o

tres sustituciones de aminoácidos cada año, estas nuevas cepas, aun cuando pertenecen al mismo subtipo, son incapaces de generar inmunidad cruzada completa, es decir, la población infectada por este “nueva cepa viral” tendrá memoria inmunológica parcial. La selección de estas nuevas cepas en el seno de una población se basa en la presión de selección del sistema inmunitario de los individuos total o parcialmente inmunes, lo que determinará la presencia de epidemias estacionales. ²

Los cambios antigénicos menores son progresivos y acumulativos, lo que explica que algunos individuos tengan inmunidad parcial por una reacción cruzada conferida por los anticuerpos inducidos por infecciones previas. La desviación antigénica de tipo *drift* reduce la eficacia de la vacunas. ²

Los *cambios antigénicos mayores* se observan *exclusivamente* entre las cepas del virus tipo A. Son modificaciones del virus abruptas e importantes en las que la adquisición de una nueva hemaglutinina está siempre implicada, ya sea de manera exclusiva o con una nueva neuraminidasa más una nueva hemaglutinina. ¹²

El mecanismo de producción de la desviación antigénica tipo *shift* consiste en la *recombinación genética* entre dos cepas virales distintas, por ejemplo: una de origen humano y otra de origen aviario, durante un episodio de coinfección viral en un mismo huésped. ³⁵

Esta recombinación produce un nuevo subtipo de virus, para el que la mayoría de los individuos no tienen inmunidad, este virus tendrá una ventaja selectiva frente al sistema inmune de la población lo que se traduce en epidemias que pueden afectar a múltiples países cada 10-12 años. Uno de los ejemplos más representativos es la pandemia del 2009 por el virus de influenza A/H1N1 que fue un hecho sin precedentes en la virología moderna, se originó de un *virus reordenado* cuádruple, que contenía material genético combinado de cepas de virus de influenza humana, virus de influenza aviar y de dos cepas comunes de influenza porcina. ²⁰.

2.2 EPIDEMIOLOGIA

El reservorio más importante del virus de la gripe lo constituyen las personas infectadas (12), sin embargo, el reservorio natural de todos los subtipos de virus tipo A son las aves acuáticas, con ciertos subtipos transmisibles a los seres humanos, cerdos y otros: pollos, patos, caballos, ballenas y focas ⁹. Cada una de estas especies actúa en cierto modo como reservorio, fuente de contagio y hospedador intermediario para las demás. Esto es especialmente patente en el caso del cerdo, pues es el nexo de unión en la cadena de contagio, conectando las cepas aviares con las de mamíferos. ³⁵

- Distribución

La cepa H1N1 tiene distribución mundial, se ha convertido en un virus estacional y circula con otros virus estacionales.⁹

La epidemiología de la influenza varía dependiendo del sitio geográfico, en Norteamérica y países de clima templado como en México la presentación más típica es la estacional, aumenta durante el invierno de diciembre a marzo, sin embargo, el mes con mayor incidencia de epidemias gripales es febrero; no obstante, existe gran variación en esta actividad, ya que en las regiones cercanas al Ecuador, la temporada de gripe se prolonga hasta ser una enfermedad multifásica presente durante todo el año.^{(3) [13]}

- Mecanismo de transmisión

El virus de la influenza H1N1 se transmite de persona a persona a través del contacto cercano, de manera similar a otros virus de la gripe. Así mismo, se reconocen las siguientes formas de transmisión:

- Exposición de las superficies mucosas (nariz, boca y ojos) a las gotas de fluge (>5µm de diámetro) con secreciones respiratorias al toser o estornudar. Estas partículas se depositan directamente en las mucosas del tracto respiratorio superior de las personas susceptibles si se encuentran a menos de 1 metro de distancia de la persona infectada.^{(12) (44)}

- Contacto directo de persona a persona o por contacto indirecto (persona- fómite-persona) de las secreciones respiratorias de los infectados, seguida de la autoinoculación del virus en las superficies mucosas. Se considera que todas las secreciones respiratorias y fluidos corporales, incluidas las heces fecales de pacientes con gripe H1N1, son potencialmente infecciosas.⁽⁹⁾⁽⁴⁴⁾

El virus puede sobrevivir 24-48 horas sobre superficies lisas y unas 8-12 horas en superficies porosas como las de los pañuelos o ropa. Los virus se inactivan a 56°C en tres horas ó a 60°C en media hora. El pH alcalino o ácido también los inactiva, al igual que los oxidantes, dodecilsulfato sódico, disolventes de lípidos, β- propionolactona, formalina y solución yoduroyodurada.^(12, 31)

2.3 PERIODO DE INCUBACIÓN

El periodo de incubación de la influenza estacional es de dos días, puede variar entre 1-5 días. El virus de Influenza A H1N1 tiene un periodo más prolongado de entre 1 a 7 días.^(3, 9, 16)

2.4 PERIODO DE TRASMISIBILIDAD:

La replicación del virus de influenza H1N1 comienza dentro de las 6 horas posteriores a la infección y al menos 1 día antes de iniciar síntomas. El periodo de contagiosidad en los adultos se extiende hasta 7 días después de la replicación y en los pacientes pediátricos llega a ser hasta de 14 días ^(9, 12)

Un individuo, adulto o niño, puede ser contagioso antes de ser sintomático lo que facilita la difusión de la infección. También existe el caso de individuos infectados que cursan asintomáticos pero que eliminan el virus, por lo tanto, son potencialmente contagiosos. ^(9, 12)

Además de los pacientes con inmunosupresión en los que la replicación persiste hasta por más de 14 días.⁴⁸

2.5 SUSCEPTIBILIDAD Y RESISTENCIA

La infección confiere inmunidad contra el virus específico, la duración e intensidad de la protección inmunológica dependen del grado de desviación antigénica y del número de infecciones anteriores. ⁹

2.6 GRUPOS DE ALTO RIESGO

La evidencia reciente sugiere que la incidencia, gravedad o muerte a causa de la infección por el virus influenza H1N1 se incrementa cuando los pacientes presentan alguno de los siguientes factores de riesgo:

- **Comorbilidades:** el principal factor de riesgo es la comorbilidad con asma bronquial, seguido de la presencia de obesidad. Durante la pandemia del 2009 la CDC reportó que el 92% de los pacientes pediátricos con alteraciones del desarrollo neurológico constituían un grupo de alto riesgo. Otros factores de riesgo son trastornos musculares, neumopatía intersticial, neumopatía crónica, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemoglobinopatía y enfermedades cardíacas ^{(2)(6)(11)(26) (27)}
- **Coinfección bacteriana:** se define como la detección en laboratorio de un patógeno bacteriano en una muestra de un material normalmente estéril o una biopsia pulmonar post mortem. ⁵

Las bacterias más comunes fueron *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*. La CDC destacó que la infección bacteriana en combinación con la infección por el virus de la gripe pandémica A (H1N1) puede resultar en enfermedad grave en niños previamente sanos. La importancia de la

detección temprana y el tratamiento de la neumonía bacteriana en pacientes infectados por este virus así como un esquema de vacunación completo constituyen la piedra angular para disminuir la mortalidad. (5, 6, 16,26, 52)

- Edad: los pacientes menores de 6 meses y hasta los 23 meses de edad presentan mayor tasa de hospitalización. ¹¹
- Inmunosupresión: existe elevada morbilidad y mortalidad en pacientes receptores de órganos sólidos y aquellos trasplantados de médula ósea. (11,16)

2.7 CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS

El virus H1N1 2009 tiene tropismo por las células de las vías respiratorias, desde el epitelio traqueobronquial, mucosas y células de revestimiento alveolar, específicamente los neumocitos tipo I y II¹⁶.

La replicación del virus de influenza A H1N1 2009 ocurre en varias fases:

- Adsorción: la neuroaminidasa viral se adhiere a las células del epitelio respiratorio, específicamente a los residuos del ácido siálico, que son ricas en receptores virales $\alpha 2,6$ y $\alpha 2,3$, presentes también en las conjuntivas, vía aérea distal y neumocitos de los alvéolos y es así que se fija a la *sede de receptores* en la superficie de las células del huésped. ¹⁶
- Penetración: El virus entra a la célula mediante un proceso de endocitosis y forma un endosoma que al romper, libera el contenido del virus en el citoplasma. ²³
- Transcripción y traducción: se realiza través de las subunidades de la polimerasa: PB1, PB2 y nucleoproteínas, está mediada por el complejo ARN polimerasa-ARN dependiente. El ARNm es transportado al citoplasma, donde dirige la síntesis de proteínas virales. El ARN complementario, sirve de apoyo para la formación de ARN genómico. ²³
- Ensamblado y liberación: las proteínas del nucleocápside y de la cubierta viral son ensambladas dentro del núcleo a nivel de la membrana celular. Las hemaglutininas y las neuroaminidasas sintetizadas en el citoplasma migran hacia la membrana celular, envuelven a los antígenos virales internos y se inicia el ensamble que progresa hasta que emerge el nuevo virion.

La NA viral elimina los residuos de ácido siálico de la superficie de la célula huésped para prevenir la readsorción de la progenie viral. Finalmente, el nuevo virion se libera desde las células infectadas.⁵

Existen diversos grados de afectación del tracto respiratorio, desde traqueítis hasta daño alveolar difuso con desarrollo de membranas hialinas y edema septal, así como bronquiolitis necrotizante. Los cambios histológicos tempranos incluyeron congestión vascular pulmonar y en algunos casos, hemorragia alveolar. Otros hallazgos sistémicos incluyeron hemofagocitosis, tromboembolia y hemorragia pulmonar, miocarditis y bronconeumonía con evidencia de coinfección bacteriana. ¹⁶

- Respuestas inmunitarias

La inmunidad se induce como respuesta del huésped a los antígenos virales de superficie de hemaglutinina y neuroaminidasa. Los anticuerpos anti-HA constituyen el componente más importante de la inmunidad específica, reduciendo la gravedad de la infección y la tasa de difusión de los contagios, y los anticuerpos anti-NA contribuyen también, aunque en menor grado ¹²

Los anticuerpos contra un tipo o subtipo de virus de influenza no confieren inmunidad frente a otros tipos o subtipos, o esta es limitada; por consiguiente, los anticuerpos frente a una variante del virus podrían carecer de protección frente a otra variante nueva del mismo tipo o subtipo. ¹²

La aparición frecuente de nuevos caracteres antigénicos virales por mutación, constituye el fundamento virológico de las epidemias estacionales y de la incorporación habitual de nuevas cepas en las campañas de vacunación anual. ¹²

Durante el proceso infeccioso, el virus H1N1 induce respuestas inmunes innatas y adaptativas, no obstante, en comparación con pacientes con enfermedad no grave, los pacientes que murieron o que desarrollaron el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) aumentaron los niveles plasmáticos de interleucina-15, interleucina 12p70, interleucina 8 y la interleucina-6, por lo que estos pueden ser considerados como marcadores de enfermedad grave. ¹⁶

2.8 CUADRO CLINICO

Las manifestaciones clínicas de la infección por el virus H1N1 son similares a las causadas por los virus de influenza estacional. Los pacientes presentan síntomas clásicos de una enfermedad respiratoria no complicada con presencia de rinorrea, tos, odinofagia, fiebre mayor a 38C, malestar general, hiporexia, artralgias, mialgias y en algunos casos vómitos y diarrea. La diferencia clínica radica en que en la infección por virus de influenza H1N1 puede desarrollar neumonía viral fulminante. ^(11, 26, 43)

Existen consideraciones especiales en el grupo etario de los neonatos y lactantes menores de 2 meses en quienes las manifestaciones clínicas varían, en ambos grupos la clínica puede sugerir sepsis. (12, 16)

En los neonatos, el cuadro clínico se presenta con letargo, hiporexia, petequias, datos de bajo gasto cardiaco y crisis de apneas. Los lactantes suelen presentar un aspecto tóxico, hiperpirexia con crisis convulsivas febriles concomitantes hasta en el 40% de los casos. Ocasionalmente pueden aparecer manifestaciones cutáneas, como exantema macular o maculo papuloso. También pueden presentar rinorrea, tos e irritabilidad y comúnmente se asocian a vómitos, diarrea, otitis media aguda, laringotraqueobronquitis, bronquiolitis. Aproximadamente entre el 10 y el 50% de los pacientes infectados que son menores de 5 años de edad pueden presentar bronconeumonía. Existe mayor posibilidad de sobreinfección con virus sincitial respiratorio, adenovirus, para influenza. (11, 12,16)

El cuadro clínico de los pacientes escolares, al igual que el resto de los grupos etarios, inicia con sintomatología general de instauración súbita, con presencia de fiebre de alto grado, cefalea, malestar general, astenia intensa y mialgias. Los síntomas gastrointestinales como náusea, vómito y diarrea se presentan especialmente en adultos. (12,16)

La sintomatología va cambiando durante el proceso infeccioso, las manifestaciones respiratorias e hacen evidentes a partir del 2do al 4to día, las manifestaciones sistémicas disminuyen, dando lugar a la *enfermedad respiratoria superior o síndrome gripal*, que cuando no es complicada, comúnmente se manifiesta con tos, rinorrea y fiebre mayor de 38° C (media 38.8 ° C), que puede persistir durante 2 a 5 días. ²

Otros signos y síntomas son faringitis aguda, rinitis con congestión nasal y estornudos, fotofobia, conjuntivitis y oftalmalgia. La mayor parte de la sintomatología desaparece rápidamente, sin embargo, la tos puede persistir durante 10 días o más. Los cambios producidos en las vías respiratorias tardan de 6 a 8 semanas en resolverse completamente. (2, 3, 12, 27)

2.8.1 Neumonía por virus de influenza H1N1

La presencia de neumonía viral es la principal causa de hospitalización y de ingreso a cuidados intensivos en pacientes que presentan infección por el virus de influenza H1N1. Se asocia a hipoxemia severa que progresa a síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y en ocasiones choque e insuficiencia renal. ¹⁶

La probabilidad de evolucionar a enfermedad grave es superior si el paciente presenta factores de riesgo y comorbilidades como asma, obesidad, retraso del neurodesarrollo, inmunosupresión, diabetes y enfermedad crónica, entre otros. (2, 16, 27)

El cuadro clínico de la neumonía por influenza se caracteriza por la persistencia de la fiebre después de 2-5 días, con disnea progresiva y tos seca. La progresión a enfermedad grave o la presencia de complicaciones, se determina cuando se presentan signos de insuficiencia respiratoria tales como cianosis y taquipnea. ¹⁶

La reaparición de síntomas del tracto respiratorio inferior después de la mejoría, la fiebre recurrente, alteración del estado mental, hemoptisis o esputo purulento, sugieren enfermedad grave. ¹⁶

En los casos graves la progresión de la enfermedad es rápida, se presentan en el 4to ó 5to día después del inicio de la enfermedad y en un 50% de los casos la intubación es necesaria 24 horas después de la admisión, requiriendo ventilación mecánica. (8,16).

Los hallazgos en la exploración física varía según el tiempo de evolución, gravedad de la enfermedad y edad del paciente, sin embargo, los principales hallazgos son: hiperemia faríngea, y rinorrea. A la auscultación el murmullo vesicular pueden ser normal o encontrarse estertores crepitantes y sibilancias. (2, 12)

Las analíticas de los pacientes que se hospitalizaron mostraron en orden de frecuencia: leucopenia o leucocitosis, neutropenia, linfopenia, monocitosis, elevación de deshidrogenasa láctica y elevación de la creatinfosfocinasa (CPK). ⁸

En pacientes con enfermedad grave, típicamente incluyen leucopenia con linfopenia, elevaciones en los niveles de enzimas hepáticas, lactato deshidrogenasa (DHL), CPK y creatinina. Los niveles elevados de CPK, creatinina y DHL así como con la presencia de trombocitopenia y la acidosis metabólica se asociaron a mal pronóstico. (2, 8,16)

En los hallazgos radiográficos el patrón radiológico que predomina es el alveolar, en menor frecuencia existe consolidación, puede progresar en un promedio de 24hs a neumonía de focos múltiples que afecta tres o cuatro cuadrantes pulmonares, predominantemente basales. Otro de los datos radiológicos frecuentes es un patrón intersticial reticular fino. En los pacientes con sobreinfección bacteriana se observan infiltrado mixto: intersticial y alveolar, difuso, lobar y multilobar. (2, 8, 16,27)

En la tomografía computarizada de tórax se encuentran múltiples áreas de opacidades en "vidrio despulido", broncograma aéreo y consolidación alveolar, sobre todo en lóbulos inferiores; también pueden encontrarse derrames pleurales de pequeño

volumen e incluso puede existir empiema. Se reportaron casos de tromboembolia pulmonar en pacientes con PARDS y gravemente enfermos. ¹⁶

El curso clínico que presentan los pacientes con neumonía por virus de Influenza H1N1 durante su estancia intrahospitalaria es grave con evolución crítica, entre el 50 y 80% requiere de ventilación mecánica con parámetros supra fisiológicos lo cual se relaciona con mayor probabilidad de falla orgánica múltiple y muerte. El apoyo aminérgico se requiere en más de la mitad de los pacientes y existen reportes del uso de esteroides. ^(8,43)

La neumonía hospitalaria es una complicación que se presenta en un 20 a 24% de los pacientes que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) y en el 26 al 38% de los pacientes que mueren. Las bacterias que sobre infectan a estos pacientes son *Staphylococcus aureus* (resistente a meticilina), *Streptococcus Pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus mitis* y *Haemophilus influenzae*, existen reportes de otros agentes etiológicos como *Pseudomonas aeruginosa*, especies de *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Xilosoxidanos* y *Escherichia coli* ^(6, 8, 16, 43).

El Centro para el control de enfermedades infecciosas por sus siglas en inglés CDC (Center for Disease Control) define una muerte en la edad pediátrica asociada a influenza como la que ocurre en una persona menor de 18 años por una enfermedad clínicamente compatible con influenza y que se confirma por laboratorio. ⁶

Así mismo establecieron que los niños menores de 5 años o con ciertas condiciones médicas crónicas corren mayor riesgo de complicaciones y muerte por influenza. Las muertes pediátricas asociadas a la infección por el virus de influenza se notifican en EUA desde octubre de 2004. ⁶

En México la mortalidad por la infección del virus de influenza H1N1 asociada a neumonía viral e insuficiencia respiratoria se reportó en un 40% y sucedió en un promedio de 14 días después del inicio de la enfermedad. El factor de mal pronóstico que se encontró fue la presencia de falla renal y el uso del tratamiento antiviral se relacionó con mayor supervivencia. ^(6, 8)

Se han descrito en México, Canadá y Estados Unidos como principales causas de mortalidad la hipoxemia refractaria, seguida de choque séptico y falla orgánica múltiple, la mayoría de estos pacientes presentaban al menos uno de los factores considerados de alto riesgo, con reporte de mejor predictor de riesgo de mortalidad: el asma, la edad de 24 meses y la coinfección respiratoria con RSV. ⁴⁷

Otras condiciones médicas que se consideraron de alto riesgo de mortalidad incluyeron: comorbilidades especialmente antecedentes de broncodisplasia pulmonar y

enfermedad cardíaca, coinfecciones respiratorias, mayores niveles de CPK y creatinina, el requerir ventilación mecánica, el uso de aminas y esteroides intravenosos; también se reportan el antecedente de ingresar por traslado de otro hospital, el retraso del diagnóstico y de la admisión hospitalaria, así como el inicio tardío del tratamiento antiviral, el género masculino. Es importante señalar que se encontró una asociación significativa entre los antecedentes perinatales y la muerte en pacientes de 12 meses o menores. ^(2, 6, 8, 27)

Es de mención especial la mortalidad que se reporta en pacientes mayores de 5 años y que no tenían una condición médica de alto riesgo, donde la causa fue la coinfección bacteriana, lo que sugiere que esta combinación genera enfermedad grave en niños previamente sanos, aunque también establecen la teoría de que es probable que estos pacientes sean inmunológicamente más susceptibles al virus. ⁶

2.9 DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la infección por virus de influenza H1N1 ofrece dos niveles de precisión: la identificación clínica y del agente causal. ¹²

El diagnóstico clínico se puede realizar de forma más certera cuando existe la presentación de la sintomatología clásica por infección de virus de Influenza H1N1, aunado a factores epidemiológicos, como el que ocurra durante el periodo invernal y la existencia simultánea de brotes epidémicos por este virus.¹²

Sin embargo, existen casos que pueden ser no tan característicos y que se presenten durante una temporada estacional que no es la invernal, como ocurrió en la pandemia de 2009 por el virus S-OIV, o que los síntomas sean atípicos, como en el caso de los neonatos, lactantes o inmunosupresos, lo que lleva al retraso o error diagnóstico y a su vez a una confusión con otras patologías que cursan con sintomatología similar secundarias a otros patógenos respiratorios, como el virus *Sincitial Respiratorio* (VSR), los virus *Parainfluenza* 1, 2 y 3, los adenovirus, los rinovirus, los coronavirus y enterovirus, e incluso por bacterias, como *M. pneumoniae*. ^(12,16)

El diagnóstico etiológico se realiza a través de las pruebas para el diagnóstico de la influenza que incluyen pruebas moleculares, pruebas de diagnóstico rápido de la influenza, inmunofluorescencia, cultivo viral y pruebas serológicas. ¹⁶

Es a partir de los años 2009 y 2010 que se realiza el diagnóstico mediante la Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa (RT-PCR, del inglés Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) en Tiempo Real. ²⁴

El diagnóstico molecular mediante PCR permite identificar y cuantificar el material genético del ARN virus en una muestra, incluso cuando está presente en pequeñas cantidades, mediante las enzimas transcriptasas inversas, razón por la cual esta técnica es conocida como RT PCR en tiempo real puesto que tiene la ventaja de monitorear el progreso de la reacción de PCR a medida que esta ocurre, por esto se nombra en "Tiempo Real" además. ²⁴

La técnica RT-PCR está diseñada para identificar con precisión el ARN viral de la influenza A y B utilizando genes conservados. Algunos ensayos detectarán los virus de la influenza A o B pero no determinarán el subtipo de virus de la influenza A, y por lo tanto, no podrán indicar si la infección se debe a un nuevo virus de la influenza tipo A. ⁵²

Sin embargo, existen otros ensayos aprobados por la FDA que pueden detectar los virus de la influenza A y B y también los genes de la hemaglutinina de la influenza A, lo que permite determinar algunos o todos los subtipos de virus de la influenza estacional A, como el A(H1N1) y A(H3N2). ⁵²

Estos ensayos no solo identificarán las cepas de los virus de la influenza A en circulación, sino que también podrán identificar los virus detectados como influenza A para los cuales no se pudo identificar ningún subtipo, es decir, virus "no clasificables" ante lo cual los médicos y bioquímicos deben comunicarse con el laboratorio de salud pública local o del estado de inmediato para realizar pruebas adicionales y determinar si la infección fue provocada por un nuevo virus de la influenza tipo A. ⁵²

Actualmente, el ensayo RT-PCR de la CDC está aprobado por la FDA para muestras del tracto respiratorio; esta prueba está disponible únicamente en laboratorios de salud pública calificados. ⁵²

Estas pruebas permiten obtener resultados en aproximadamente 1 a 8 horas. La interpretación de los resultados se hace:

- **Resultado negativo:** Significa que no hay evidencia de ARN viral de la influenza en la muestra que se examinó. Para los pacientes hospitalizados, en especial para los pacientes con enfermedad en las vías respiratorias inferiores, si no se identifica ninguna otra etiología y todavía se sospecha clínicamente la presencia de influenza, se deben recolectar y examinar más muestras y se debe iniciar o continuar el tratamiento antiviral. ⁵²
- **Resultado positivo:** Indica la detección de ARN viral de influenza en el espécimen respiratorio analizado, lo cual confirma la infección por virus de la influenza, pero no necesariamente significa la presencia del virus viable o que el paciente puede contagiar.

- Un resultado positivo en las pruebas de detección en especímenes de las vías respiratorias superiores en una persona que recibió por vía intranasal la vacuna atenuada en virus vivos (LAIV) contra el virus de la influenza puede indicar la detección del virus contenidos en la vacuna hasta 7 días después y en casos menos frecuentes, por períodos mayores.⁵²
- La interpretación de los ensayos moleculares de influenza dependerá de la prueba individual que se realice. Un resultado negativo de un ensayo molecular de influenza que solo detecta el virus de la influenza A y el subtipo A(H1N1)pdm09 no descarta infección por el virus de la influenza B.⁵²

Aunque la prueba RT-PCR es la prueba más sensible y altamente específica para el diagnóstico de influenza, presenta una sensibilidad mayor a 90% y una especificidad del 95%, diferentes razones pueden generar resultados negativos en personas con influenza; por lo tanto, los resultados negativos de una prueba RT-PCR no siempre pueden excluir el diagnóstico de influenza. Si hay grandes sospechas clínicas de que sea influenza, el tratamiento antiviral debe continuar en pacientes con enfermedad grave o con alto riesgo de presentar complicaciones mientras se recogen más muestras respiratorias y se completa la prueba de influenza.⁵²

Las pruebas de diagnóstico rápido de la influenza (RIDT) pueden ayudar en el diagnóstico y el manejo de los casos probables de infección y brotes por virus de influenza.⁴³

La confiabilidad de las pruebas RIDT depende en gran medida de las condiciones bajo las cuales se realizan, además que son métodos diagnósticos con una sensibilidad aproximada del 50 al 70%, menor en comparación con pruebas como el cultivo viral o la RT-PCR que tienen una sensibilidad mayor del 90%. Estas pruebas identifican antígenos, la tinción de anticuerpos por inmunofluorescencia directa (por sus siglas en ingles DFA) o indirecta que detecta antígenos (IFA por sus siglas en ingles).⁴³

El cultivo es otra forma de análisis, donde la muestra se siembra en huevos embrionados y el virus puede ser identificado por técnicas serológicas, moleculares y en ocasiones por su efecto citopático.¹²

En base a los lineamientos del laboratorio para la vigilancia epidemiológica de influenza emitidos por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INDRE), se especifica que el éxito del diagnóstico virológico depende principalmente del tiempo en que se toma la muestra, la fuente y calidad de la muestra, las condiciones del transporte de la muestra y el almacenamiento antes de ser procesada en el laboratorio.²⁴

Así mismo se establece que las muestras se toman de secreciones respiratorias como exudado faríngeo, nasofaríngeo o lavado bronquio alveolar dentro de las primeras 72

horas de iniciados los síntomas en pacientes ambulatorios y hasta de 7 días para pacientes graves.²⁴

En los pacientes intubados bajo VMA la muestra se toma mediante lavado bronquio alveolar (vol.: 2ml) en los primeros 7 días después de iniciados los síntomas. En los casos de defunciones asociadas a neumonía aguda con sospecha de influenza, se deben recuperar especímenes del parénquima pulmonar afectado, aun cuando hayan transcurrido 7 días del inicio de los síntomas.²⁴

En pacientes en que no se dispone de muestras respiratorias inferiores se puede realizar en una muestra de exudado faríngeo, sin embargo, se reporta que realizar la prueba RT-PCR en tiempo real de las muestras del tracto respiratorio inferior puede producir el diagnóstico aun cuando las pruebas de las muestras del tracto respiratorio superior son negativas, por esto se recomienda que cuando en un paciente se sospecha infección por el virus de influenza pero no se ha realizado un diagnóstico definitivo, se prueben múltiples muestras del tracto respiratorio recolectados en días diferentes.⁴⁸

2.10. TRATAMIENTO

El uso de los medicamentos antivirales en la infección por virus de influenza H1N1 son dos: prevención y tratamiento.⁴⁸

Se dispone de 3 fármacos antivirales aprobados por la Agencia de Alimentos y Medicamentos (por sus siglas en inglés FDA Food and Drug Administration) para la temporada de influenza 2016-2017: Oseltamivir oral "Tamiflu", Zanamivir inhalado "Relenza" y Peramivir intravenoso, los cuales tienen actividad contra los virus A y B de la gripe, se relacionan químicamente y se conocen como inhibidores de la neuraminidasa.⁴⁸

Existen una clase de medicamentos antivirales conocidos como adamantanes: Amantadina y rimantadina, los cuales son activos contra los virus de la influenza A, pero no contra los virus de la influenza B. No obstante, en las últimas temporadas de infección por virus de influenza A (H3N2) y A (H1N1), se reportó más de un 99% de resistencia a esta clase de antivirales, por lo que, éstos no se recomiendan para el tratamiento antiviral o la quimioprofilaxis.⁴⁸

La resistencia de los virus circulantes de influenza a los inhibidores de la neuroaminidasa es baja, sin embargo existen reportes de resistencia en pacientes inmunosupresos durante o después del tratamiento.⁴⁸

Los ensayos clínicos y los datos observacionales mostraron que el tratamiento antiviral temprano puede acortar la duración de la fiebre y los síntomas de la enfermedad, además de reducir el riesgo de las complicaciones asociadas a influenza. Por lo que el inicio del tratamiento antiviral no debe esperar la confirmación del diagnóstico de influenza mediante laboratorio. ⁴⁸

2.10.1 Tratamiento de los pacientes ambulatorios.

Los pacientes ambulatorios tienen tres opciones de tratamiento: oseltamivir oral en dos dosis diarias por 5 días, el zanamivir inhalado durante 5 días o el peramivir intravenoso para el tratamiento durante 1 día, aprobado por la FDA a partir de 2014. ⁴⁸

El tratamiento antiviral en los pacientes hospitalizados dentro de las 48 horas posteriores a la aparición de los síntomas reportan mayores beneficios clínicos con disminución de la mortalidad y acortamiento de la estancia intrahospitalaria. Los pacientes pediátricos menores de 2 años de edad que se encuentran hospitalizados y que cursan con una enfermedad grave, complicada y progresiva, inmunosupresos o con comorbilidades, deberán ser tratados. ⁴⁸

2.10.2 Tratamiento en pacientes hospitalizados con sospecha de influenza o influenza confirmada.

El tratamiento de los pacientes graves con infección por virus de influenza representa múltiples desafíos puesto que los estudios que existen sobre el tratamiento antiviral con oseltamivir oral, zanamivir inhalado o peramivir intravenoso se llevaron a cabo principalmente entre pacientes ambulatorios previamente sanos y con enfermedad no complicada, por lo tanto, no existen ensayos clínicos que sustenten el uso de los antivirales inhibidores de la neuroaminidasa en pacientes graves. No obstante, estudios observacionales realizados en pacientes graves con sospecha de influenza o caso confirmado, reportaron que el inicio del tratamiento con oseltamivir oral entre el 4to y 5to día después del inicio de la sintomatología se asoció con reducción de la morbilidad, mejor evolución clínica y disminución de la mortalidad. ⁴⁸

Las recomendaciones del tratamiento antiviral en pacientes graves hospitalizados, no necesariamente fueron aprobadas por la FDA sino que se basan en opiniones de expertos y estudios observacionales, por lo tanto, están sujetos a modificaciones como resultado de futuras investigaciones, cambios en las características epidemiológicas y virológicas del virus de influenza. ⁴⁸

El oseltamivir administrado por vía oral o enteral es el antiviral recomendado por la FDA para el tratamiento de pacientes gravemente enfermos como los que se encuentran en terapia de reemplazo renal: diálisis o hemodiálisis, en Oxigenación por Membrana

Extracorpórea (ECMO por sus siglas en inglés: ExtraCorporeal Membrane Oxygenation) y en UTIP. No existen suficientes datos sobre la eficacia de zanamivir y peramivir.⁴⁸

Los pacientes críticamente enfermos con insuficiencia respiratoria han mostrado tener replicación viral prolongada en el tracto respiratorio inferior, estos hallazgos se demostraron mediante RT-PCR en tiempo real de muestras tomadas del líquido de lavado broncoalveolar o aspirados endotraqueales las vías respiratorias inferiores. La replicación viral prolongada sugiere que el tratamiento antiviral se puede extender a más de 5 días, sin embargo, la duración óptima y la dosis son inespecíficas. Los pacientes inmunodeprimidos también han mostrado replicación viral prolongada, además de riesgo de desarrollar resistencia a los antivirales durante el tratamiento.⁴⁸

Se ha reportado que la dosis estándar de oseltamivir para el tratamiento de la infección por el virus de influenza que se administra por vía oral o enteral en pacientes inmunocomprometidos y hospitalizados gravemente enfermos se absorbe adecuadamente y alcanza niveles séricos terapéuticos. Existen datos limitados que sugieren que una dosis más alta pueda proporcionar beneficios clínicos adicionales.⁴⁸

En aquellos pacientes que no toleran el oseltamivir por vía oral o que presentan estasis gástrica, malabsorción o sangrado de tubo digestivo, debe considerarse el uso de peramivir o zanamivir intravenoso.⁴⁸

Los pacientes hospitalizados tratados con oseltamivir y/o peramivir que presentan evolución clínica tórpida y progresiva deberán ser considerados con probable resistencia al tratamiento antiviral. Las resistencias pueden ser detectadas por medio de ensayos moleculares que identifican cambios genéticos en los virus de influenza. Los médicos tratantes deben tener en cuenta que el deterioro clínico puede deberse a la historia natural de la enfermedad que causa lesión pulmonar aguda y daño inflamatorio así como la aparición de otras complicaciones, más que por resistencia a los antivirales.⁴⁸

Los pacientes gravemente inmunosupresos tienen mayor riesgo de desarrollar resistencia a los antivirales (oseltamivir y al peramivir) durante o después del tratamiento.⁴⁸

2.10. 3 Quimioprofilaxis

La vacunación anual es la mejor manera de prevenir la infección por el virus influenza, ya que esta puede administrarse antes la exposición al virus, proporciona inmunidad efectiva durante toda la temporada. La quimioprofilaxis con medicamentos antivirales en un complemento de la vacunación contra la influenza, ambos alcanzan una efectividad del 70% al 90% en la prevención de la enfermedad.⁴⁸

La CDC no recomienda el uso generalizado o rutinario de medicamentos antivirales para la quimioprofilaxis por el riesgo de presión de virus resistentes y escasez del fármaco antiviral para el tratamiento.⁴⁸

Las recomendaciones de quimioprofilaxis post exposición para prevenir la infección por influenza se pueden considerar en las siguientes situaciones:⁴⁸

- Personas que tuvieron contacto con una persona infectada, durante las primeras dos semanas después de la vacunación y que tienen alto riesgo de complicaciones por la infección con el virus de influenza.
- Personas con deficiencias inmunológicas severas o que podrían no responder a la vacuna contra influenza.
- Personas con alto riesgo de complicaciones que no pueden recibir la vacuna debido a alguna contraindicación.
- Residentes de instituciones en las que se presentan brotes de infección por virus de influenza.

La quimioprofilaxis antiviral debe administrarse durante un mínimo de dos semanas y continuar durante al menos siete días después de que se identificó el último caso conocido. Sin embargo, si han transcurrido más de 48 horas desde exposición a una persona infectada, la quimioprofilaxis antiviral ya no se recomienda.⁴⁸

Para los sujetos que fueron vacunados contra la influenza y posteriormente tuvieron contacto con un individuo infectante, deben recibir quimioprofilaxis con antivirales durante dos semanas, hasta que se desarrolla la inmunidad inducida por la vacunación, en los pacientes pediátricos los títulos protectores pueden tardar más tiempo en desarrollarse, dependiendo de la edad y la historia de vacunación previa⁴⁸

2.10. 4 Dosificación y consideraciones especiales.

- La dosificación de oseltamivir con ajuste para pacientes pediátricos con falla renal no ha sido publicado. Sin embargo, las mismas recomendaciones que en adultos con falla renal pueden ser útiles para pacientes pediátricos con un peso mayor a 40kg.⁴⁸
- El uso de oseltamivir oral para el tratamiento de la infección por virus de influenza en lactantes menores de 14 días y para la quimioprofilaxis en niños de 3 meses a 1 año de edad es recomendado por el CDC y la Academia Americana de Pediatría (Comité de Enfermedades Infecciosas, 2014).⁴⁸
- Las recomendaciones de dosis actuales basadas en el peso no son apropiadas para los pacientes prematuros. Los lactantes prematuros pueden tener un aclaramiento más lento del oseltamivir oral debido a la función renal inmadura y pueden conducir a concentraciones séricas muy elevadas.⁴⁸

2. 11 VACUNA CONTRA VIRUS DE INFLUENZA

Una de las principales medidas preventivas contra el virus de influenza es la vacunación, y representa la estrategia primaria y específica comprobada para prevenir complicaciones.^{48 50}

Actualmente en México la vacuna estacional trivalente se aplica mediante diversas instituciones del sector salud durante la temporada invernal. La vacuna confiere sero protección contra la infección ocasionada por los virus de influenza A H1N1, A H3N2 y tipo B.

Estas acciones permiten disminuir los índices de morbi-mortalidad por complicaciones respiratorias secundarias que se registran cada año durante la temporada invernal. Se aplica en forma prioritaria a los grupos poblacionales de alto riesgo de complicarse.⁵⁰

La campaña de vacunación contra la influenza estacional 2016-2017 en México inicio el 31 de Octubre de 2016 y culminará en la segunda semana de marzo del 2017, con la meta de inmunizar al 96% de la población en riesgo. Se contó con 32 millones de dosis de vacunas en las más de 20 mil unidades médicas del Sistema Nacional de Salud, las cuales son gratuitas⁵⁰

La recomendación de la vacunación anual se basa en la constante evolución antigénica de los virus, estas mutaciones evaden la respuesta inmunológica producto de la inmunización previa con riesgo de reinfección. Es por esto que las vacunas contra los virus de influenza deben ser reformuladas cada año para proteger contra los virus de la influenza circulantes que tendrán más probabilidades de diseminarse y causar enfermedades entre las personas durante la próxima temporada de influenza.^{50 51}

La vigilancia epidemiológica que realiza la OMS durante todo el año mediante los centros de vigilancia del virus de influenza distribuidos en aproximadamente 100 países del mundo, permite determinar la caracterización antigénica de los virus que serán incluidos en la vacuna estacional.⁵²

2.11.1 Descripción de la vacuna

Desde que se autorizó el uso de vacuna contra la influenza se realizan numerosos refinamientos en los métodos utilizados en la fabricación con el mismo objetivo: inducir respuesta inmune.⁴⁹

La vacuna contra el virus de influenza está formada por antígenos inactivados, la cual a partir de 1977 contiene tres componentes: AH1N1, AH3N2, virus de influenza tipo B, por lo que es nombrada "trivalente".⁴⁹

La producción de la vacuna inactivada contra el virus de influenza (IIV por sus siglas en inglés Inactivated Influenza Vaccine) típicamente implica el crecimiento de virus de influenza en huevos embrionados de gallina, seguido de concentración de los viriones, la inactivación química, la desorganización de la envoltura y la parcial purificación de la hemaglutinina y neuroaminidasa. ⁴⁹

2.11.2 Indicaciones de la vacuna

- Personas de 6 meses a 59 meses de edad: primero 2 dosis con un intervalo mínimo de cuatro semanas entre cada una. Posteriormente se les aplica una vez al año.
- Personas de 5 a 18 años con factores de riesgo. ⁵²
 - Las personas de 5 a 8 años que no han recibido dos dosis de la vacuna, reciben dosis con intervalo de un mes entre cada una y posteriormente una vez al año.
 - Las personas mayores de 9 años hasta los 18 años de edad reciben una dosis anualmente, hayan o no recibido antes la vacuna.
- A personas de 19 a 59 años de edad con factores de riesgo, se les aplica una dosis cada año.
- A personas de 60 y más años de edad, una dosis cada año.

La aplicación es mediante inyección intramuscular en el muslo izquierdo en menores de 18 meses de edad; y de los 18 meses de edad en adelante se aplica en el brazo izquierdo. Los eventos locales que puedes presentar son mayor sensibilidad en el sitio de aplicación, dolor, enrojecimiento e induración local. Otras reacciones que puedes presentar: escalofrío, malestar general, cefalea, mialgias, artralgias y alergias. ⁵²

2.11.3 Contraindicaciones de la vacuna

- No deben vacunarse a bebés menores de 6 meses.
- Antecedentes de un evento de alergia al huevo o a una dosis previa de vacuna contra influenza.
- Fiebre mayor o igual a 38.5°C.
- Antecedente de Síndrome de Guillain Barré. ⁵²

2.12 PREVENCIÓN

Para prevenir la infección por virus de influenza AH1N1 se han recomendado varias medidas:

- Evitar el contacto directo con las personas enfermas o que presenten fiebre y tos. ⁵⁰
- Lavarse las manos con agua tibia y jabón con las indicaciones de la SSA, con las indicaciones de los 5 momentos: ⁵⁰
 - Antes de tocar a un paciente
 - Antes de realizar una tarea aséptica
 - Después de estar en riesgo de exposición de líquidos corporales
 - Después de tocar al paciente
 - Después del contacto con el entorno del paciente

La técnica del lavado de manos debe durar entre 40-60 segundos por medio de 11 pasos que refieren lavar entre los dedos, dorso de la mano; la alternativa, es el uso del alcohol en gel o líquido para desinfectar con los mismos 11 pasos. ⁵⁰

- Tener precaución al tocarse la boca, nariz y ojos. ⁵⁰
- Ventilar los lugares habitados. ⁵⁰
- Tener precaución de cubrir boca y la nariz al estornudar o toser con un pañuelo desechable o, si no tuviera, con el pliegue del codo. ⁵⁰
- Usar cubrebocas en ambientes públicos o en cercanía a personas enfermas, recordando que tienen el tiempo uso de aproximadamente 4hrs. ⁵⁰
- Evitar el contacto con las personas enfermas y sus objetos personales que pudieran haber estado en contacto con saliva o secreciones. ⁵⁰

III ANTECEDENTES

INFLUENZA

Es una enfermedad infectocontagiosa comúnmente conocida como "gripe" que afecta a distintas especies de mamíferos y aves que presentan sintomatología respiratoria secundaria a la inflamación que se produce en las vías aéreas superiores e inferiores. Se acompaña de signos y síntomas sistémicos como fiebre, tos, cefalea, mialgias, artralgias, postración, entre otros. (3, 35).

El nombre de "influenza" fue acuñado en Florencia, Italia, durante una epidemia ocurrida en 1357, cuyo origen se le atribuyó a la "influencia de las estrellas"; esta enfermedad se presentó a lo largo de la Edad Media en forma de epidemias procedentes de Asia. Posteriormente se reportó en Italia para propagarse consecutivamente a la Península Ibérica. En numerosas ciudades españolas recibió el nombre de "epidemias de catarro o gripe" (19). El término influenza fue adoptado por los ingleses en el siglo XVIII y durante el mismo período los franceses denominaron la enfermedad como *la grippe*.²³

En la obra "*Crónica de Indias*", el parasitólogo, veterinario e historiador español Miguel Cordero del Campillo, hace referencia a la primera epidemia de influenza que ocurrió en América durante Noviembre de 1493, originaria de Europa y de aparente carácter zoonótico, puesto que los caballos y los cerdos enfermaron de un proceso respiratorio que afectó también a algunas personas.¹⁹

El concepto microbiológico de enfermedad se estudió a finales del siglo XIX, pasó por varias teorías como la de Charles Creighton, epidemiólogo británico que insistió en que la influenza no era contagiosa, hasta la creencia de que el agente causal era *Haemophilus influenzae*, puesto que este bacilo se encontró en la faringe de algunos pacientes infectados por el virus de influenza.²³

Durante los últimos 400 años se reportaron epidemias reconocidas como influenza, en Inglaterra en el siglo XVI y en Estados Unidos de América (EUA) en el siglo XVIII aun en la sin la identificación precisa del agente causal²²

La pandemia de influenza de 1918 fue primera del siglo XX denominada "gripe Española", se produjo por un virus influenza tipo A H1N1 de origen aviario recombinado, que cruzó la barrera de la especie para infectar a seres humanos y cerdos, su letalidad no ha tenido precedentes, con un estimado de entre 50-100 millones muertes alrededor del mundo.³⁵

Aún se desconoce la razón de la letalidad de esta pandemia, algunas teorías afirman que este virus tenía mayor afinidad por receptores epiteliales respiratorios o que el agente causal pudo haberse derivado de virus clásicos H1N1 de porcinos. ³⁵

La segunda pandemia sucedió en 1957, cuando se reemplazó el virus H1N1 por una nueva cepa denominada H2N2, que dio lugar a “la gripe Asiática”, causando 70 mil muertes en Estados Unidos y aproximadamente 2 millones en todo el mundo. Posteriormente se reportó que esta cepa contenía material genético del virus H1 de la gripe aviar de 1918. ¹¹

En 1968 un nuevo virus el H3N2 causó “la gripe de Hong Kong”, que provocó 70 mil muertes en Estados Unidos y alrededor de 1 millón en todo el mundo. ¹¹

El primer aislamiento de influenza porcina en humanos ocurrió en 1974, al encontrar receptores para virus de influenza aviar y humana en los cerdos, lo que confirmó la hipótesis que sostenía que los virus de la influenza porcina podían infectar a los humanos. ¹³

En 1977 los virus de la influenza H1N1 reaparecieron como causa de las epidemias de influenza estacional, después de una ausencia de 20 años. El subtipo H3N2 es el más común. ^(5,13)

En 1997 en Hong Kong se comprobó que la gripe aviar se transmite directamente de las aves de granja al hombre ³⁷.

En 1998 se identificó un nuevo virus reagrupado en tripletes en la población porcina de América del Norte, contenía 5 segmentos de genes de la clásica H1N1 (polimerasa de aves y humanos) que dio origen a la primera infección humana por un virus *triple recombinante* a finales del 2005 en un adolescente varón de 17 años (aislado del paciente 1, originario de California en EUA). ¹²

Desde aquella fecha hasta el 2009, se observaron brotes similares o incluso más graves en todo el Sudeste Asiático y en otros países del mundo. ¹²

3. 1 PANDEMIA DE 2009

Las raíces históricas conocidas del virus de la influenza A H1N1 se remontan a la pandemia de 1918, desde entonces el virus presentó múltiples reordenamientos génicos: recombinación genética de componentes de virus humanos y de virus aviarios que le permitieron alcanzar el estado de pandemia en 2009, puesto que se trató de un virus de influenza que no estaba circulando previamente entre seres humanos y al que la mayoría de las personas no tenían inmunidad, causando grandes brotes fuera de la temporada de influenza estacional. ^{(23, 5, 12, 31).}

La 1era pandemia por virus de influenza AH1N1 de las últimas décadas ocurrió en el 2009, cuando la CDC identificó el nuevo virus de influenza H1N1 recombinado de origen Porcino o "Swine Flu" cuyo análisis filogenético reportó que era genéticamente resistente a la Amantadina y Rimantadina y que se conformaba de: ⁷

- Segmentos de genes de un virus de la gripe aviar de 1918.
- 6 segmentos génicos (PB3, PB1, PA, NP, NS) del virus de Influenza porcina triple reordenada, que circulaba en cerdos en América del Norte de 1998.
- Los genes que codifican la neuroaminidasa (NA) y la proteína M, fueron relacionados con los virus de Influenza A que circulan en las poblaciones porcinas de Eurasia.
- Contenía la polimerasa PB1 de genes de los virus de influenza humana.^(7, 20)

La CDC confirmó los 2 primeros casos de una enfermedad respiratoria en pacientes pediátricos en el sur de California, causada por el virus de influenza H1N1 recombinado de origen porcino o "Swine Flu" en Abril del 2009. El diagnóstico se realizó por RT-PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) en tiempo real específica para el Swine-Origin Influenza virus A H1N1 (S-OIV). ^(5, 7)

En México se desconoce cuándo se presentó el "caso índice" de influenza A (H1N1), sin embargo, el análisis retrospectivo de los casos de pacientes con síntomas de influenza, posteriormente confirmados con RT-PCR en tiempo real, permite ubicar el primer caso sintomático en marzo de 2009, por lo que esa fecha se tomó como el punto de partida de la epidemia mexicana. ⁴²

En Abril de 2009, la Secretaria de Salud de México declaró alerta epidemiológica ante la presentación de casos de un nuevo virus de influenza: el virus H1N1, por lo que, se indicaron medidas de aislamiento social. A finales de este mes se reportaron 2059 casos positivos confirmados con 56 defunciones, lo que representaba un tercio de todos los casos confirmados reportados por la Organización Mundial de la Salud a nivel mundial, (6,225 casos confirmados en 73 países). ²

El 11 de junio se declaró el inicio de la pandemia por el virus de influenza H1N1 a nivel mundial, cerca de 30,000 casos se confirmaron en 84 países ⁵.

La conmoción que causó el nuevo virus H1N1 fue por varias razones: cruzó la barrera de las especies para infectar directamente humanos y por lo tanto, la población en general tenía poca o ninguna inmunidad, aunado a que la replicación, transmisión y el desarrollo de la enfermedad fue rápida. ^(11, 31)

No obstante, el hallazgo más relevante en varios estudios fue el grupo poblacional afectado, en su mayoría en jóvenes. El panorama mundial de la infección por el virus de influenza A (H1N1) se caracterizó, al igual que en Estados Unidos, Canadá y algunos países europeos, por afectar a la población relativamente joven, el 78.7% de los casos confirmados correspondía a personas menores de 30 años y de estos, el mayor porcentaje de casos se presentó en el grupo de 10 a 19 años con 33.9% del total, seguido del grupo de 0 a 9 años con 27.9%. De las defunciones que se presentaron, el 45.1% fueron en personas de 20 a 39 años, es decir, jóvenes y adultos jóvenes.⁴²

La OMS reportó los aspectos clínicos de influenza pandémica (H1N1) en la revista de The New England Journal of Medicine (NEJM),¹⁶ y refiere que la hospitalización fue mayor para los pacientes pediátricos menores de 5 años, especialmente aquellos menores de 1 año, así como en pacientes con inmunosupresión o trastornos neurológicos. Así mismo los principales factores de riesgo para presentar complicaciones que encontraron son edad <5 años, con un riesgo aumentado especialmente para niños <2 años de edad; trastorno pulmonar crónico como el asma o fibrosis quística; afección neurológica como el trastorno neuromuscular, neurocognitivo o convulsivo; inmunosupresión asociada a desnutrición y trasplante de órganos o a la administración de quimioterapia, corticosteroides; otros factores de riesgo son hemoglobinopatías, enfermedad renal o hepática crónica y el tratamiento con salicilatos.

16

En este mismo estudio, en lugares donde se presentaron mayores tasas de infección grave por el virus H1N1 se encontraron factores que pueden contribuir a este resultado, los cuales incluían: hacinamiento, la situación de los aborígenes, la prevalencia de comorbilidades, la búsqueda tardía o acceso a la atención médica y el retraso en la recepción de terapia.¹⁶

Además la OMS refiere que los síndromes clínicos de esta infección van desde enfermedad respiratoria superior afebril hasta neumonía viral fulminante. Los principales síntomas fueron fiebre y tos, acompañados en ocasiones de rinorrea, congestión nasal, odinofagia, cefalea, mialgias; los síntomas sistémicos son frecuentes y los síntomas gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea, ocurren más comúnmente que en la influenza estacional. En los pacientes con inmunosupresión y grupos de riesgo tienen un mayor riesgo de padecer neumonía.¹⁶

En este mismo estudio los hallazgos radiográficos suelen incluir difusos intersticiales mixtos e infiltrados alveolares, aunque las distribuciones lobar y multilobar especialmente en pacientes con infección bacteriana.¹⁶

La enfermedad leve sin fiebre se presentó en el 8 al 32% de las personas infectadas, sin embargo, la hospitalización y el requerir estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) fue a causa de neumonía asociada con hipoxemia severa, lesión pulmonar aguda (PARDS por sus siglas en inglés) y, a veces, shock e insuficiencia

renal. El síndrome de PARDS representó el 49 a 72% de los ingresos de la UCI por el virus H1N1 2009, con progresión rápida, típicamente comenzando en el día 4 a 5 después del inicio de la enfermedad y la intubación es a menudo necesario 24 horas después de la admisión.¹⁶

Así mismo encontraron que la terapia temprana con Oseltamivir en pacientes con la infección por el virus H1N1 2009 puede reducir la duración de hospitalización y el riesgo de progresión a una enfermedad severa que requiera admisión en la UCI o resultando en la muerte y que el administrar el antiviral incluso después de un intervalo de más de 48 horas desde la aparición de la enfermedad se ha asociado con la reducción tasas de mortalidad entre los pacientes hospitalizados.¹⁶

En 2009 se realizó un estudio en la unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital Johns Hopkins en la ciudad de Baltimore E.U.A, que incluyó un total de 272 pacientes pediátricos en un periodo comprendido entre junio y agosto del 2009, evidenció las siguientes características en la evolución de los pacientes infectados por el virus de influenza, el 10% de los casos confirmados requirió hospitalización por cuadros neumónicos y de estos el 45% requirió ventilación mecánica asistida, el 67% presentó afecciones medicas de alto riesgo (pulmonares, hematológicas, neurológicas/neuromusculares, inmunosupresión y obesidad), el 47% tuvo coinfección bacteriana y el 23% requirió soporte inotrópico por choque séptico (42, 6, 25).

La experiencia en los Estados Unidos sugirió que el virus de la influenza H1N1 causaba un cuadro clínico más severo que la infección por influenza estacional.²⁵

En otras partes del mundo, el patrón de la enfermedad fue similar. En Reino Unido, la información se recabó a través de la Red de Cuidados Intensivos de Pediatría (PICANet), que reportó que los pacientes pediátricos positivos para Influenza A H1N1 confirmados por PCR que fueron admitidos en Unidades de cuidados intensivos tenían una edad media entre 5 y 7 años, mayor a la que se reporta en la infección por Influenza estacional situada entre 2-7 años, predominó el género masculino.⁴²

En Turquía, se recabó información de trece unidades de cuidados intensivos pediátricos de 3er nivel, encontrándose que la primera indicación de ingreso fue: PARDS en el 79,5% y en 61,4% se requirió ventilación mecánica. En la UCI, la tasa de mortalidad de niños con influenza pandémica 2009 fue del 30,1% en comparación con una tasa de mortalidad general de 13,7% y de estos el 31,7% en los pacientes presentó comorbilidades.²²

En Alemania en pacientes que presentaban factores de riesgo (inmunosupresión) se produjeron complicaciones graves que requieren hospitalización o tratamiento intensivo

El 40% de los pacientes tuvo enfermedad significativa preexistente: asma, trastornos del neurodesarrollo, enfermedad neuromuscular, inmunodeficiencia, prematuridad, antecedentes de recurrencia de infecciones respiratorias y enfermedad endocrina. En base a estos hallazgos, se concluyó que los pacientes con comorbilidades presentaron más complicaciones. ⁴²

La experiencia pediátrica con H1N1, encontró la alta prevalencia de comorbilidades, y mayor relación de estas con la letalidad, sin embargo, hubo grandes diferencias entre las naciones, como el que, en algunos, la enfermedad pulmonar fue más grave, en algunos existió choque fulminante, y una mayor mortalidad; estas diferencias son difíciles de explicar y puede ser debido a la experiencia limitada en pequeña número de pacientes o las diferencias en sede de respuesta al virus. ²⁵

En México un estudio retrospectivo realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER)² reportó que el 50% de los pacientes infectados tenían entre 13 y 47 años, eran previamente sanos y ninguno de los primeros casos confirmados tuvo exposición a cerdos, lo que sugería que éste virus se transmitió de humano a humano.

Además reportó el cuadro clínico en orden de frecuencia fue tos, ataque al estado general, fiebre, rinorrea y dificultad respiratoria; la exploración física se encontró hiperemia faríngea, dificultad respiratoria, estertores crepitantes y sibilancias. La saturación media (SO₂) por oximetría de pulso fue de 82% (mínimo 60%, máximo 93%). Los marcadores sugestivos de neumonía por influenza fueron leucocitos normales, DHL y CPK elevada y los factores de riesgo que encontraron para desarrollar complicaciones fue el retraso del diagnóstico, las comorbilidades, principalmente asma.

En México se realizó otro estudio en paciente con neumonía y falla respiratoria, realizado en el INER publicado en el NEJM ⁸, todos los pacientes presentaron tos, fiebre, disnea y datos de dificultad respiratoria, progreso a neumonía fue en promedio de 5 a 7 días; las alteraciones bioquímicas fueron alteración de DHL, CPK transaminasemia, leucocitos normales y linfopenia. El 44% presentó comorbilidades, la principal fue el asma. La progresión de la enfermedad en estos pacientes fue grave, desarrollaron síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y muerte. Un factor que contribuye a la muerte en nuestros pacientes puede ser el retrasado en la admisión y en el inicio del oseltamivir y la asociación con infección bacteriana, así como falta de vacunación.⁸

Durante la pandemia de la gripe H1N1 2009, las personas de edad mayor a 45 años estaban protegidos parcialmente de presentar enfermedad grave, esto se relacionó al descubrimiento de que éstos tenían mayores títulos de anticuerpos de citotoxicidad celular (siglas: ADCC), detectados antes de la pandemia, en casi todos los individuos de esta edad, y sólo aproximadamente la mitad de las personas de edad 1-45 años

tenían estos anticuerpos ADCC, siendo estos resultado de la “reacción cruzada” originada de infecciones por influenza de temporadas previas (incluyendo inmunidad resultante de los virus de pandemias previas), los cuales fueron capaces de evitar eficazmente la muerte en las personas que los presentaron. ¹⁵

Debido a una disminución en el número de casos de infección por virus H1N1 2009 en 2010, la OMS declaró el fin de la pandemia H1N1/2009 a principios de agosto de 2010. Existieron 600.000 casos confirmados de infección por H1N1/2009 y más de 18449 muertes, según la información de la OMS (2010).³⁵

Desde entonces se considera a este virus de influenza como productor de gripe estacional para la especie humana, por lo que, se elaboraron vacunas con una de las cepas representativas de esa epidemia, la A/California/04/09 (CA04/09). No obstante se ha demostrado que la virulencia de ese virus es menor que la del implicado en la pandemia de 1918 (Doyle y Hopkins. 2010; OMS, 2010; Fraser y cols., 2009).

Lo anterior es porque aunque la HA del CA04/09 se une específicamente a los receptores humanos de epitelios respiratorios de las vías aéreas superiores, lo hace con menor afinidad que el virus de la epidemia de 1918 (Maines y cols., 2009) ³⁵

De estas grandes catástrofes se confirmaron los siguientes conocimientos: la infección causada por el virus de la influenza A, tiene un origen zoonótico, puesto que las aves silvestres constituyen el principal reservorio de todos los subtipos de los virus de influenza A y se cree que son el origen de la infección para los demás animales, ya sea directamente (ave silvestre-ave de corral), o indirectamente (a través del cerdo) ³⁵

Así mismo, los cerdos también pueden infectarse de cepas gripales humanas y aviarias, puesto que poseen receptores para todas ellas, y por consiguiente, actúan como huésped de la coinfección por virus humanos y aviarios, facilitando así su recombinación genética y la aparición de nuevos subtipos virales. ⁵

Es así como se definieron 3 variantes de Influenza: pandémica (mencionadas previamente), zoonótica: Influenza aviar y porcina, o epidémica estacional. ³⁶

Influenza estacional, la variante más conocida, se refiere a la infección respiratoria aguda, que se propaga fácilmente de persona a persona, causada por los virus de influenza estacionales A, B, C, propios de humanos, que circulan por todo el mundo y pueden afectar a cualquier persona en cualquier grupo de edad, causa enfermedad leve a grave e incluso la muerte, particularmente en algunos pacientes de alto riesgo (mujeres embarazadas, extremos de la vida, inmunocomprometidas y las personas con enfermedades crónicas subyacentes), genera epidemias anuales que alcanzan su pico durante el invierno en regiones templadas. ^{35, 36}

Los virus evolucionan continuamente, lo que significa que las personas pueden infectarse varias veces a lo largo de sus vidas, por lo que, se debe contar con vacunación anual, la forma más efectiva de prevenir, la cual se revisa y actualiza periódicamente (actualmente bianualmente). Los medicamentos antivirales están disponibles para el tratamiento, sin embargo, los virus de la gripe pueden desarrollar resistencia a los fármacos ^(33, 36)

Influenza zoonótica: Las transmisiones directas de los virus de influenza de animales a las personas, (los cuales, aun cuando comparten el nombre del mismo subtipo que los virus Humanos, son distintos) hasta ahora han sido hechos excepcionales, con la singularidad de la epidemia de 2009. ^(34, 33).

Estos virus originales de animales, una vez que infectan a los humanos, generalmente por contacto directo con animales o entornos contaminados (puesto que no hay evidencia de que la enfermedad pueda propagarse a las personas a través de alimentos adecuadamente cocinados), generándose posteriormente la enfermedad humana, la cual puede ser desde grave hasta ser subclínica. ^(33, 37).

Los virus, una vez que infectan a un ser humano, se replican muy deficientemente y no se transmiten comúnmente a otros humanos, puesto que requieren de adaptarse, mediante los mecanismos moleculares, para poder propagarse entre los individuos de la especie humana y causar de ese modo una pandemia; sin embargo, los virus involucrados en pandemias, serán una recombinación, es decir, diferentes a los virus procedentes de los animales (cerdo y aves) lo que significa que no existen reservorios animales para los virus de influenza de carácter pandémico para los humanos ³⁴

Según la información más reciente de la OMS, el Boletín de Influenza y la transmisión entre animales - humanos de Julio a Octubre de 2016, se informa sobre los virus aviar: A (H5N1), A (H7N9) y A (H9N2), así como de los virus porcinos A (H1N2) v y A (H3N2) v, los cuales son los que causaron brotes e infecciones en humanos en los últimos años, donde reporta que el riesgo general para la salud pública de que ocurra contagio Humano-animal, de los virus de influenza actualmente no ha cambiado, es decir, sigue siendo bajo, puesto que la evidencia epidemiológica y virológica actual sugiere que estos virus no han adquirido la capacidad de transmisión sostenida entre los seres humanos, y por lo tanto, si personas infectadas de las zonas afectadas viajan a nivel internacional, su propagación es poco probable. ⁽³⁷⁾.

En el pasado, se consideraba que la influenza humana de origen aviar era rara y que la transmisión ocurría utilizando al cerdo como intermediario (por el hecho de que presenta receptores tanto para influenza aviar como humana), pero posteriormente se observó un creciente número de infecciones humanas de origen aviar por los subtipos ya mencionados de forma directa, aparentemente. ⁽³⁵⁾.

Es así, que desde 2003 que resurgió el subtipo del virus A (H5N1) hasta la actualidad, un total de 856 casos confirmados por laboratorio de infección humana se ha notificado a la OMS, incluye 452 muertes en 16 países, puesto que presenta un curso clínico inusualmente agresivo, con rápido deterioro y alta mortalidad ⁽³⁸⁾.

Hasta Octubre de 2016, solo se reportaron dos nuevos casos humanos confirmados por laboratorio de virus de la gripe aviar A (H5N1), los cuales fallecieron, ambos eran niños de 3 años, que tuvieron exposición a animales infectados en diversas áreas de Egipto, concluyéndose que el virus de la gripe aviar A (H5N1) es propio de las aves de corral en Egipto. ⁽³⁷⁾

En cuanto al virus A (H7N9), hasta Octubre de 2016, China notificó cinco casos humanos confirmados por laboratorio de incluido un caso mortal, sin embargo, para dos de los casos, la posibilidad de transmisión de persona a persona no puede ser excluido. Del 2013 al 2016, existieron 798 casos en China, confirmados por laboratorio de infección humana con virus de la gripe aviar A (H7N9) incluyendo al menos 320 muertes. ⁽³⁶⁾

El virus A (H9N2), en 2016, se reportaron dos casos humanos confirmados por laboratorio desde China, sin observarse anomalías entre los contactos cercanos de estos casos. De casos previos, solo se reporta 1 caso fatal, concluyéndose que este virus es propio de aves de corral en China. ⁽³⁵⁾

En cuanto a la Gripe Porcina, del virus de la Influenza A (H1N2) v, se reportó 1 nuevo caso en 2015, en Brasil, confirmado como mismo de la gripe porcina aislados en 2011 y 2013 de los cerdos en esa región, con previo contacto con cerdos antes del inicio de la enfermedad, sin detectarse más casos. ³⁵

El 10 de agosto de 2016, el Punto Focal Nacional (PFN) del RSI de los Estados Unidos informó un nuevo caso de contagio con virus A (H3N2) v en 2016 en un niño del estado de Ohio, el cual no requirió hospitalización, presentó el contacto porcino previo y no se informó transmisión humana-humana. Desde 2005 hasta el momento, se informan por la CDC, 372 infecciones humanas en EE.UU por este virus A (H3N2) v; sin embargo, durante el 2016, se han reportado 18 casos, en los que el gen hemaglutinina (HA) de 16 de los casos detectados difirió de los virus de influenza A (H3N2) v previamente detectados. ³⁶

Estos virus siguen constituyendo una amenaza para la salud pública, puesto que tienen tanto el potencial de causar enfermedades graves en las personas y para ser transmisible entre los seres humanos, es decir, tienen potencial pandémico, debido a que siguen circulando ampliamente en algunas poblaciones de aves de corral y debido a la naturaleza en constante evolución de los virus de la gripe, además que la tasa de

letalidad de las infecciones por los virus A (H5N1) y A (H7N9) en las personas es mucho mayor en comparación con las infecciones estacionales de influenza ^(35, 38).

Parece que sólo es cuestión de tiempo el que adquiera la capacidad de diseminarse entre los humanos, puesto que existe una constante y continua interacción entre los virus de influenza y los receptores de las células de los distintos animales, lo que trae como consecuencia la aparición de nuevos subtipos de virus influenza cada vez más ubicuos, además que poseen una extraordinaria capacidad de mutación, da la probabilidad de que existan nuevos virus influenza viables, que rápidamente se adapten a hospedadores nuevos, incluyendo los humanos, y que puedan saltar de una especie a otra con cada vez menores adaptaciones, lo que les permite diseminarse entre los individuos de la nueva especie. Cuando esta nueva especie es la humana, la probabilidad de generar pandemias se incrementa. ⁽³⁴⁾

La OMS, en conjunto con la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), incluyen organismos de sanidad animal y autoridades veterinarias nacionales responsables del control y prevención de enfermedades animales, incluida la influenza, está monitoreando la situación a medida que evoluciona y, a medida que se disponga de más información, revisará sus directrices y acciones en consecuencia, además de la vigilancia mundial para detectar cambios virológicos, epidemiológicos y clínicos asociados con virus circulantes de influenza que pueden afectar la salud humana (o animal). ^(37, 38, 39, 40)

Así mismo realizan vigilancia continua en las áreas afectadas y vecinas para detectar infecciones en animales y humanos, además del seguimiento de casos humanos sospechosos, por lo que, todas las infecciones humanas causadas por un nuevo subtipo de influenza son de declaración obligatoria a la OMS (IHR, 2005) hace recomendaciones específicas a los viajeros que acuden a países con brotes de gripe animal conocidos (seguridad alimentaria y buenas prácticas de higiene de los alimentos y de manos), no se requiere evidencia de enfermedad para este reporte. ^(37, 38, 39, 40)

Así mismo bajo el Marco de Preparación para la Influenza Pandémica (PIP) de la OMS, las naciones, comparten los virus de influenza con potencial pandémico de manera regular y oportuna con el Sistema Mundial de Vigilancia y Respuesta a la Influenza (GISRS), los cuales son utilizados por los laboratorios de salud pública para evaluar el riesgo de influenza pandémica y desarrollar virus vacunales candidatos. ^(37, 38, 39, 40)

3.2 SISTEMAS DE VIGILANCIA DE INFLUENZA

Posterior a esta Pandemia de 2009, a nivel mundial, se redefinieron los sistemas de vigilancia de Influenza, con el fin de proporcionar, a las naciones que son miembros,

orientación estratégica, apoyo técnico y coordinación de actividades esenciales para hacer que sus sistemas de salud estén mejor preparados contra las amenazas estacionales, zoonóticas y pandémicas de influenza, para las poblaciones e individuos, es el caso del Programa Mundial sobre la Influenza (GIP, por sus siglas en inglés), cuyas recomendaciones y conclusiones de la consulta mundial, finalizaron en febrero de 2010. ⁽³⁴⁾

A si mismo existe la Red Mundial de Alerta y Respuesta ante Brotes Epidémicos (GOARN), cuyos objetivos, desde abril de 2000, es hacer frente a las amenazas mundiales que suponen las enfermedades emergentes y epidemiógenas, además de mantener a la comunidad internacional continuamente alerta ante la amenaza de brotes epidémicos y lista para responder, pero también combatir la propagación internacional de brotes epidémicos, velando por que llegue rápidamente a los países afectados la asistencia técnica apropiada y contribuyendo a la preparación para epidemias y el aumento de la capacidad a largo plazo, todo esto utilizando redes técnicas que trabajan en la vigilancia. ⁽³⁴⁾

La OMS coordina la respuesta internacional ante los brotes epidémicos utilizando los recursos de redes técnicas regionales, de laboratorios, organizaciones de las Naciones Unidas (UNICEF, ACNUR), la Cruz Roja (Comité Internacional de la Cruz Roja, Federación Internacional de Sociedades de la Cruz Roja, la Media Luna Roja y sociedades nacionales) y de Organizaciones No Gubernamentales (ONG) humanitarias internacionales (Médecins sans Frontières, Comité Internacional de Rescate, Merlin y Epicentre). ⁽³¹⁾

Los Centros Nacionales de Influenza (NIC) son instituciones designadas por los ministerios de salud nacionales y reconocidas por la OMS, forman la base del Sistema Mundial de Vigilancia y Respuesta a la Influenza de la OMS (GISRS, por sus siglas en inglés), los cuales se encargan de recolectar muestras de virus en su país y realizan análisis preliminares para enviar especímenes clínicos representativos a la OMS, que se someten a análisis antigénicos y genéticos avanzados, los resultados constituyen la base de las recomendaciones de la OMS sobre la composición de la vacuna antigripal anual. ⁽³¹⁾

En México, la Secretaría de Salud se interesó en el estudio de los virus respiratorios a partir de la pandemia de influenza asiática en el año de 1957, pero es a partir de 1994 que se estipula en la Norma Oficial Mexicana para la Vigilancia Epidemiológica (NOM-017-SSA2), que la influenza es un padecimiento sujeto a estudio epidemiológico y notificación obligatoria e inmediata. ⁽⁴⁷⁾

En el año 1997 se inició un proyecto piloto de búsqueda intencionada de infecciones causadas por virus de influenza, en el que participaron inicialmente las "unidades

centinelas”, las cuales en la actualidad se conocen como USMI (Unidades de Salud Monitoras de Influenza), cuyos resultados mostraron la existencia de la circulación del virus de Influenza en México, lo que dio lugar a que en 1998 iniciara la Red Nacional de Laboratorios para el diagnóstico de Influenza (RNLSP), conformada de las unidades centinelas y los Laboratorios Estatales de Salud Pública (LESP).⁽⁴⁷⁾

Nayarit se convirtió en uno de los LESP en el año 2004 y para el año 2008 era uno de los 14 estados que notificaban directamente sus resultados de diagnóstico a epidemiología estatal por medio de inmunofluorescencia indirecta. Posterior a la pandemia de 2009 el Hospital Civil de Tepic “Antonio González Guevara” es una de las 584 USMI del país.⁽²⁴⁾

La Dirección General de Epidemiología (DGE) en México realiza la vigilancia epidemiológica de influenza, en esta red se incluyen cinco directrices:⁽⁴³⁾

- La vigilancia médica ambulatoria de enfermedades similares a la influenza (ILI), que lleva a cabo un control del porcentaje de visitas al médico por síntomas similares a los de la influenza.
- La vigilancia epidemiológica basada en laboratorio se realiza a través de los RNLSP coordinada por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) que lleva el control de la cantidad, la calidad y el porcentaje de pruebas positivas de influenza en todo el país y monitorea todas las infecciones humanas circulantes por el virus de la influenza A así como la resistencia a los fármacos antivirales.
- La vigilancia de los casos de influenza confirmados por laboratorio a través del SISVEFLU, plataforma informática única para la vigilancia epidemiológica de influenza en México, que comenzó a funcionar a partir de 2009 e incluye a todo el sector salud (8 instituciones) y opera en todas las entidades (32 entidades) del país.
- Informes epidemiológicos estatales y nacionales.

El Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica en México (CONAVE), estableció que ante la expresión clínica de la epidemia de “influenza A (H1N1) pdm09”, se deberá reportar:^(21, 4)

- Enfermedad tipo influenza (ETI): persona de cualquier edad que presente fiebre mayor o igual a 38 °C, tos y cefalea, acompañadas de uno o más de los siguientes signos o síntomas: rinorrea, coriza, artralgias, mialgias, postración, odinofagia, dolor torácico, dolor abdominal, congestión nasal.

En menores de cinco años de edad la irritabilidad se considera como un signo cardinal, en sustitución de la cefalea. En mayores de 65 años no se requerirá la fiebre como síntoma cardinal.

- Infección respiratoria aguda grave (IRAG): persona de cualquier edad que presente dificultad respiratoria, acompañada de fiebre mayor o igual a 38 °C y tos, con uno o más de los siguientes síntomas: ataque al estado general, dolor torácico y polipnea, o Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA). ^(21, 4)
 - Incluye neumonías relacionadas con infección por influenza y las enfermedades respiratorias por influenza que son exacerbadas por enfermedades crónicas.
 - En pacientes inmunocomprometidos o con manejo terapéutico con antipiréticos no se presentara pico febril descrito en la definición operacional.
 - Asimismo en pacientes con apoyo respiratorio automatizado no se requerirá la tos como signo indispensable para su ingreso como sospechoso de influenza. ⁽⁴³⁾
- Defunción por neumonía grave con sospecha de influenza: toda defunción por infección respiratoria aguda grave (IRAG) y que no tenga resultado confirmado de influenza.
- Defunción por Influenza: todo paciente fallecido que haya cumplido con la definición operacional de ETI/IRAG y que cuente con resultado positivo para influenza, emitido por uno de los laboratorios avalados por la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública (RNLSP), y que en su certificado de defunción contenga como causa básica de diagnóstico influenza o neumonía. ⁽⁴³⁾
- Defunción con Influenza: todo paciente fallecido que haya cumplido con la definición operacional de ETI/IRAG y que cuente con resultado positivo a influenza, emitido por uno de los laboratorios avalado por la RNLSP, y que en su certificado de defunción contenga como causa básica un diagnostico diferente a influenza o neumonía. ⁽⁴³⁾

Definición de caso

- *Caso sospechoso de influenza*: todo aquel que cumpla los criterios de ETI o IRAG, o a cualquiera cuya muerte se asocie con ETI o IRAG.
- *Caso confirmado de influenza*: todo sujeto de quien se tenga una muestra con resultado de laboratorio positivo para ese virus. El resultado deberá obtenerse mediante RT-PCR o RT-PCR en tiempo real.
- *Caso de influenza confirmado por asociación epidemiológica*: aquel que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso de influenza y que haya estado en

contacto con un caso confirmado (por laboratorio o asociación epidemiológica) en un periodo de hasta 7 días, posterior al inicio de los síntomas del caso confirmado.

- *Caso descartado de influenza*: resultado negativo a ese virus en las pruebas RT-PCR en tiempo real o punto final.

Otros conceptos importantes son:

- **Brote**: presencia de dos o más casos de una enfermedad que están relacionados entre sí. Esta eventual relación puede ser por el momento en que se iniciaron los síntomas, por el sitio donde ocurrieron (mismo lugar de residencia) y/o por las características de las personas afectadas. Por su comportamiento (localizados o difusos), los brotes pueden ser clasificados en función de su distribución geográfica y su extensión en el tiempo. ⁽¹⁸⁾
- **Epidemia**: se refiere al número de casos observados de una enfermedad es mayor a la frecuencia con la cual se presenta en una población, en un área y periodo definido ⁽¹⁸⁾
- **Pandemia**: se genera el brote de una enfermedad que se propaga de persona a persona, en dos países de una región de manera simultánea, además de brotes comunitarios en al menos un tercer país de una región distinta ^(5, 1).

Durante una epidemia, se observa un patrón, en el cual, existe un periodo de máxima actividad, posterior a este, en un tiempo que no se puede determinar con exactitud, continua un periodo en el que la intensidad de la pandemia habrá disminuido por debajo del momento cúspide, y las estadísticas indicarán que la pandemia remite, sin descartar que aparezcan nuevas "oleadas", las cuales pueden aparecer incluso después de varios meses. Finalmente se encuentra el periodo Post pandémico, en donde se espera que el virus causante de la pandemia se comporte como un virus estacional. ⁽²³⁾

Actualmente los subtipos circulantes del virus de la influenza estacional a nivel mundial son (H1N1)2009 y A (H3N2), en adición con dos virus de tipo B que también circulan como virus de influenza estacional: B-Yamagata y 35 (70%) al linaje B-Victoria ⁽³¹⁾ esta información fue obtenida del Boletín Informativo de los Centros Nacionales de Influenza y otros laboratorios nacionales de gripe de 85 países, los cuales reportaron a FluNet el 30 de octubre de 2016. ³¹

A nivel nacional, el reporte del boletín epidemiológico del SINAVE para la temporada de Influenza de 2015-2016, confirmó 870 casos de influenza con subtipos: A H3N2 (553) H1N1 (200) y B (84) además de 33 casos de otros subtipos. Se confirmaron 34 defunciones: por influenza A (H1N1) pdm09: 24 casos, por Influenza A (H3N2): 8 casos , por influenza tipo B: 1 y una más por otros tipos. ⁽⁴⁾

En el Boletín Epidemiológico del SINAVE de Diciembre del año 2016, se reporta un total de 9754 casos positivos al virus de Influenza, de los cuales el causal predominante es el subtipo A (H1N1) con informe del 46% de todos los casos en este año. Los grupos etarios con mayor número de contagios son las personas de 60 años o mayores seguido del grupo de 1 a 9 años. En cuanto a las defunciones, se notificaron el 7% de todos los casos positivos, de las cuales el 60% de estas defunciones fueron a causa del virus de influenza A H1N1 en el año 2016. ⁽⁵⁰⁾

IV PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por virus de influenza es una enfermedad infectocontagiosa comúnmente conocida como "gripe" que afecta a distintas especies de mamíferos y aves, con sintomatología respiratoria, secundario a la inflamación que se produce en las vías aéreas superiores e inferiores. Se acompaña de signos y síntomas sistémicos como fiebre, tos, cefalea, mialgias, artralgias, postración, entre otros. ⁽³⁵⁾

El virus de influenza o gripe, pertenece a la familia: *Orthomyxoviridae*, del género Influenza virus, la cual comprende 5 géneros: Influenza virus A, Influenza virus B, Influenza virus C, *Thogotovirus* e *Isavirus*. ⁽²³⁾

Sin embargo, son los virus tipo A los causantes de las epidemias invernales y de las pandemias gripales, el cual se clasifica en *subtipos* gracias a las dos glicoproteínas de superficie: hemaglutininas (H), de las cuales se conocen 15, pero solo 3 de ellas se presentan en humanos: H1, H2, H3 y la neuraminidasa (N) que se reportan 9 tipos, pero en los humanos solo se presentan 2 de ellos N: 1 y 2. ⁽³¹⁾

Los primeros reportes del conocimiento de esta enfermedad se remontan al año de 1357 en Florencia, Italia, y durante los últimos 400 años se reportaron epidemias reconocidas como influenza, en Inglaterra en el siglo XVI y en Estados Unidos de América (EUA) en el siglo XVIII aun en la sin la identificación precisa del agente causal. ⁽²²⁾

Sin embargo, se tienen más conocimiento sobre las tres pandemias que se produjeron en el siglo XX, las cuales se reconoce causaron alta morbimortalidad, que se nombraron por el sitio donde ocurrieron: La "gripe española" de 1918 que tuvo una letalidad sin precedente, originada por un virus AH1N1, la "gripe asiática" de 1957 por el virus A H2N2 y en 1968 la "gripe de Hong Kong" por el virus N3N2. ^(3, 35)

Sin embargo, es la pandemia de 2009 causada por el virus de Influenza A H1N1 o "Swine Flu", cuyo análisis filogenético reportaba que este virus desconocido se conformaba de una unión de segmentos de virus la influenza aviar de 1918, segmentos génicos de la influenza porcina triple reordenada que circulaba en cerdos en América del Norte de 1998 y de la que circulan en las poblaciones porcinas de Eurasia así como también genes de los virus de influenza humana. ⁽¹⁶⁾

La conmovión que este virus nuevo recombinado causó no tiene precedentes por varias razones: al ser una enfermedad emergente, la población no tenía inmunidad, su replicación, transmisión y desarrollo de la enfermedad fue rápida y las instituciones de salud no se encontraban preparadas para responder ante esta contingencia. ^{(11) (31) (42)}

Así mismo la principal característica de esta pandemia fue que tanto en México, como en Estados Unidos, Canadá y algunos países europeos, afectó a la población relativamente joven, con reportes de que el 78.7% de los casos confirmados correspondía a personas menores de 30 años y de estos, el mayor porcentaje de casos se presentó en el grupo de 10 a 19 años con 33.9% del total, seguido del grupo de 0 a 9 años con 27.9%, y de las defunciones que se presentaron, el 45.1% ocurrieron en personas de 20 a 39 años, es decir, jóvenes y adultos jóvenes . ^{(11) (31) (42)}

En Abril de 2009, la Secretaria de Salud de México declaró alerta epidemiológica ante la presentación de casos de un nuevo virus de influenza: el virus H1N1, por lo que, se indicaron medidas de aislamiento social, lo que implicó pérdidas económicas, que a nivel nacional el sector más afectado fue el turismo con pérdidas millonarias, además de pánico entre la población resultado del desconocimiento sobre el protocolo de prevención de contagio durante la crisis sanitaria y esto a su vez causó que en los servicios de salud la atención medica fuera insuficiente, con aumento en los costos de salud, el cual fue estimado por la Secretaria de Salud (SSA) en 57 millones de pesos, es decir, el 0.7% del Producto Interno Bruto. ^{(11) (31) (42)}

En nuestro país fue en el mismo mes que se dio la alerta epidemiológica del 2009 se reportó el mayor número de casos confirmados: existían 2059 casos positivos y habían fallecido 56 enfermos, los cuales representaban un tercio de todos los casos confirmados a nivel mundial reportados por Organización Mundial de la Salud hasta ese momento (6,225 casos confirmados en 73 países). ⁽²⁾

La pandemia de influenza A (H1N1) abarcó un periodo de 16 meses aproximadamente, comprendido del 23 de abril 2009 al 10 de agosto 2010, cuando la OMS declaró el final de la contingencia debido a una disminución en el número de casos. Según los informes oficiales a nivel mundial se presentaron 600.000 casos confirmados de infección por H1N1 y aproximadamente 18,449 muertes distribuidos en 189 países, de los cuales los primeros 3 países con más casos confirmados fueron en orden: EUA, Australia y México. ^{(16) (52)}

El reporte final que otorgó la DGE fue de un total de 72,416 casos confirmados de este virus, lo que representó el 12% de todos los casos mundiales. En este año de 2009 la 1er causa de morbilidad nacional fueron las Infecciones respiratorias agudas (IRA), de las cuales la infección por virus H1N1 formó parte. La mortalidad que se reportó fue un total de 1479 casos, lo cual en el año 2009 se convirtió en la 3er causa de muerte en los grupos de edad de 1 año a 14 años a nivel nacional, siendo las 2 primeras enfermedades cardiacas y tumores malignos. ⁽⁴⁷⁾

En cuanto a la distribución en México, la infección por virus de influenza H1N1 afectó a 19 estados de México, de los cuales Nayarit fue el 4to en estado índice de positividad con un 65%. ^{(27) (47)}

Nayarit presentó en el año 2009, 1655 casos confirmados positivos para la infección por este virus, lo correspondió el 2.3% de todos los casos en el país y al igual que a nivel nacional, en este año la principal causa de morbilidad a nivel estatal fueron las IRAs; en cuanto a la mortalidad, se reportaron 108 casos, que afectó principalmente al grupo etario de edad de 25-44 años, y en 2do lugar a los menores de 1 año. ⁽⁴⁷⁾

En base a todos los estragos que esta pandemia por virus de influenza AH1N1 causó se concluyó que causa un cuadro clínico más severo que la infección por influenza estacional y con la virulencia para causar neumonía viral fulminante en grupos de edad que no eran los característicos. ^(25, 47).

Como respuesta a esta contingencia mundial, se hizo mayor énfasis en la vigilancia y prevención de la influenza, pues esto es la piedra angular para poder detectar de manera temprana los primeros casos de enfermedad que se presenten en el país y con ello disparar la alerta y poder responder oportunamente. Así mismo, se realizaron nuevas vacunas, las cuales contenían el antígeno atenuado del virus AH1N1 pandémico. ⁽⁴³⁾

En México la vigilancia de Influenza se realiza mediante un sistema centinela recomendado por la OMS, denominado Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Influenza (SISVEFLU), el cual forma parte del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) y es coordinado por la Dirección General de Epidemiología (DGE). ⁽⁴³⁾

Este sistema centinela cuenta con 583 Unidades de Salud Monitoras de Influenza (USMI) de primer, segundo y tercer nivel de atención, del Sistema Nacional de Salud en México y están distribuidas estratégicamente en las 32 entidades federativas del país. En Nayarit el Hospital Civil de Tepic "Antonio González Guevara" (HCT) es una de las USMI desde 2009. ⁽⁴³⁾.

Con la vigilancia que se realiza de la presentación cíclica de la infección por virus de influenza, donde el brote está caracterizado por un tipo de virus con mayor prevalencia, podemos conocer como ha sido la incidencia del virus de influenza en los años posteriores a la pandemia se reporta que cada 2 años ha existido una alza en el número de casos confirmados para esta patología, como lo fue la temporada invernal de los años 2011, 2014 y el último en el año 2016 con el mayor número de casos reportados confirmados para el virus de influenza posterior a la pandemia de 2009. ⁽⁵³⁾

En el Boletín Epidemiológico del SINAVE de Diciembre del año 2016, se reporta un total de 9754 casos confirmados al virus de Influenza, de los cuales el causal predominante es el subtipo A (H1N1) con informe del 46% de todos los casos en este año. Los grupos etarios con mayor número de contagios son las personas de 60 años o mayores

seguido del grupo de 1 a 9 años. En cuanto a las defunciones, se notificaron el 7% de todos los casos positivos, de las cuales el 60% de estas defunciones fueron a causa del virus de influenza A H1N1 en el año 2016. ⁽⁵³⁾

En el estado de Nayarit se reportaron 181 casos positivos a virus de influenza, de los cuales el 47% el causal fue el virus A H1N1, con la presentación de 86 pacientes confirmados positivos para esta infección, de los cuales nuevamente los adultos jóvenes representan la mayoría de casos con 35%, seguidos de los adultos mayores de 45 años con un 25% y en 3er lugar el grupo etario de 1 año a 16 años con una presentación de 21% de todos los casos del estado. ⁽⁵³⁾

Por lo tanto, después de 7 años de la pandemia por virus de influenza A H1N1, esta patología continúa siendo un problema de salud pública, puesto que su incidencia y prevalencia continua causando una alta morbilidad y mortalidad en los grupos etarios más vulnerables, continua existiendo poca concientización de la vacunación, además que la infección y sus definiciones operacionales continúan siendo poco conocidas entre el personal de salud. Si a esto se agrega los costos para los programas de salud de México que implica esta infección por cada paciente que se complica es muy alto. ⁽⁴⁷⁾

La infección por virus de influenza A H1N1 ha sido relevante en el HCT por la morbimortalidad, los costos de insumos y personal médico, como se encontró en base al registro en el SISVEFLU, plataforma informática única para la vigilancia epidemiológica de influenza en México, a partir de la fecha en que se puso en marcha: Noviembre de 2009 hasta Diciembre de 2016 se han registrado 352 estudios de caso, de los cuales corresponden a población pediátrica 121, lo que representa el 34% de todos los casos sospechosos de influenza registrados por este hospital. En lo que fue el año 2016 se realizaron 79 estudios de casos, representando el 23% la población pediátrica. ⁽⁴⁷⁾

Sin embargo, a pesar del gran compromiso con la que cuenta el HCT "Dr. Antonio Glez. Guevara" en cuanto a la vigilancia y detección oportuna de casos de influenza, al ser una de las USMI del país y ser un hospital de concentración estatal, por la población que atiende, no se cuenta con algún estudio realizado sobre el virus de influenza A H1N1 en esta institución en la población pediátrica, que permita conocer las características clínicas, demográficas y sociales que realmente impactan en este grupo etario del estado de Nayarit, lo cual es de vital importancia, si tomamos en cuenta que el diagnóstico de esta patología es clínico y que para poder identificar a los pacientes que son casos sospechosos de influenza y poder así realizar las acciones pertinentes de forma apropiada, se requiere conocer cuáles son los datos que indican que el paciente presenta ETI o IRAG, además de las características epidemiológicas y clínicas que presentan estos para así poder realizar acciones oportunas, las cuales influyen directamente en el pronóstico de la enfermedad.

Es por esta razón que es necesaria mayor investigación de esta infección por virus de influenza A H1N1 en el HCT posterior a la pandemia de 2009, para poder identificar las características más frecuentes en uno de los grupos etarios que comúnmente es afectado por esta infección: la población pediátrica y así poder detectar oportunamente a estos pacientes, reconocer quiénes son susceptibles de presentar contagio y mayor riesgo para complicarse con enfermedad grave, además de conocer la epidemiología de esta enfermedad y es por eso que planteó la siguiente pregunta de investigación:

V PREGUNTA DE INVESTIGACION

- 1- ¿CUÁLES SON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE INFLUENZA H1N1 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DURANTE EL PERIODO DE NOVIEMBRE 2009 A DICIEMBRE DE 2016, EN EL HOSPITAL GENERAL DE TEPIC "ANTONIO GONZÁLEZ GUEVARA"?**

VI JUSTIFICACIÓN

En relación con el conocimiento que se tienen en el área de pediatría, se considera que el virus de influenza H1N1 en pediatría es un reto diagnóstico, puesto que éste es clínico y el cuadro clínico que se establecen en las definiciones operacionales de ETI e IRAG, son síntomas comunes que se pueden presentar en varias patologías frecuentes como neumonía por otros agentes causales bacterianos o virus, sepsis, entre otras, por lo que, dichas definiciones tienen alta sensibilidad y por esto dificultan el diagnóstico etiológico con lo que se corre el riesgo de no identificar a tiempo la infección por este virus y de esta manera no se influye en la historia natural de la enfermedad lo que hace persistente la circulación del virus y continúe la propagación.

Así mismo para contar con un diagnóstico oportuno a través RT-PCR, esta prueba requiere que la muestra se tome durante las primeras 72hrs, durante el periodo de mayor virulencia, posterior a este tiempo la sensibilidad diagnóstica de la prueba disminuye, y de igual importancia es el tiempo para la instauración del tratamiento, el cual debe ser durante los primeros 5 días de evolución de la enfermedad, lo cual es determinante para el pronóstico en pacientes que cuentan con factores de riesgo para presentar complicaciones por esta infección, la cual puede conducir a enfermedad grave e incluso la muerte aumentando la letalidad.

Por lo anterior, es que se realiza este trabajo de investigación, con la finalidad de conocer la incidencia, las características clínicas, las comorbilidades como factores de riesgo para complicaciones en pacientes pediátricos de este Hospital Civil de Tepic, el cual posterior a la pandemia de 2009 se estableció como USMI.

La finalidad es presentar datos que permitan que la identificación de la infección por virus de influenza H1N1 sea oportuna y de esta manera disminuir la morbilidad y mortalidad secundario a este virus en esta unidad médica, además de que con la información que se obtuvo se colabore con la labor de vigilancia epidemiológica de esta unidad médica, ya que este trabajo de investigación de esta patología sería el 1ero en realizarse en este hospital.

Finalmente se sugiere el difundir mayor información sobre las definiciones operacionales de influenza, así como los resultados que esta investigación arroje, sobre todo en las áreas de detección y diagnóstico del HCT, para de esta manera contribuir a la capacitación adecuada del personal que aquí labora y lograr el objetivo: disminuir la incidencia de casos por infección por el virus de influenza AH1N1.

VI OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar las características clínicas y epidemiológicas en pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de Influenza AH1N1 en el servicio de Pediatría en el Hospital General de Tepic, Noviembre de 2009 a Diciembre de 2016.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Identificar el cuadro clínico y determinar cuáles son los signos y síntomas más comunes en los pacientes pediátricos confirmados con la infección por virus de influenza AH1N1 en el HCT durante el periodo de tiempo Noviembre de 2009 a Diciembre de 2016.
- Identificar cuáles son los aspectos epidemiológicos principales en éstos pacientes pediátricos para presentar la infección por el virus de influenza A H1N1.
- Conocer si la presencia de comorbilidades que presentan en los pacientes pediátricos con la infección por virus de influenza A H1N1 tienen mayor frecuencia de complicación.

VIII METODOLOGIA

8.1 Tipo de estudio y diseño general

- Tipo de Estudio: Observacional, Transversal, Descriptivo, Abierto,
- Diseño General: Serie de Casos.

8.2 Definición operacional de variables

8.2.1 Variables Sociodemográficas

| VARIABLES | DEFINICION CONCEPTUAL | DEFINICION OPERACIONAL | TIPO DE VARIABLE | ESCALA DE MEDICION |
|---|--|---|---|--------------------|
| Género | Roles socialmente contruidos que una sociedad considera como apropiados para hombres y mujeres | Femenino Masculino | Cualitativa Nominal Dicotómica | Nominal |
| Edad | Periodo en el que transcurre la vida de un ser vivo | <ul style="list-style-type: none"> • Edad referida en años • Edad referida en meses | Cuantitativa Discreta | Intervalo |
| Zona de residencia | Lugar en el habita el paciente. | *Tepic *El Nayar *Tecuala *Xalisco *Tuxpan | Cualitativa Nominal Poli dicotómica | Nominal |
| Presentación Estacional de la Infección por Virus de Influenza A H1N1 | Periodo del año en el cual se presenta la enfermedad más frecuentemente | Temporada de invierno: 22 de Septiembre a 01 de Marzo en países templados | Cualitativa Nominal Dicotómica | Nominal |
| Lugar que ocupa en la familia | Número de hijo que representa el paciente en su familia | Se presenta como número de gesta: 1er, 2do, etc. | Cualitativa Nominal Poli dicotómica | Ordinal |
| Edad materna | Tiempo de vida de la madre del paciente | Se refiere en años | Cuantitativa Discreta | Intervalo |

8.2.2 Variables Clínicas

| | | | | |
|-----|-------------------------------|---|---|---------|
| ETI | Enfermedad respiratoria aguda | <p>Todo paciente con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tos • Fiebre • Cefalea, <p>Acompañadas de uno o más de los siguientes signos o síntomas: rinorrea, coriza, artralgias, mialgias, postración, odinofagia, dolor torácico, dolor abdominal, congestión nasal,</p> | Cualitativa .. Nominal Dicotómica | Nominal |
|-----|-------------------------------|---|---|---------|

| | | | | |
|---|---|---|--------------------------------------|----------|
| | | irritabilidad. | | |
| IRAG | Enfermedad respiratoria aguda con datos de insuficiencia respiratoria | Paciente presente: <ul style="list-style-type: none"> • Dificultad respiratoria. <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre. <ul style="list-style-type: none"> • tos Acompañados de uno o más de los siguientes síntomas: ataque al estado general, dolor torácico y polipnea, o Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda, además de pacientes con ventilación mecánica, neumonía o inmunosupresor | Cualitativa Nominal Dicotómica | Nominal |
| Caso sospechoso de Influenza | Persona con ETI o IRAG | No cuenta con resultado o confirmación de influenza por prueba RT-PCR | Cualitativa Nominal Dicotómica | Nominal |
| Caso Confirmado de Influenza | Persona con ETI o IRAG | Cuenta con resultado de confirmación de influenza por prueba RT-PCR | Cualitativa Nominal Dicotómica | Nominal |
| Caso descartado de influenza | Persona con ETI o IRAG | Se con resultado negativo de influenza por prueba de RT-PCR | Cualitativa Nominal Dicotómica | Nominal |
| Desenlace de la enfermedad | Termino de la enfermedad | <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevivió: Tuvo curación • Defunción: Falleció secundario a la infección por virus de influenza A H1N1 | Cualitativa Nominal Dicotómica | Nominal |
| Contactos con casos sospechosos de influenza | Es la exposición del paciente a un caso sospechoso o confirmado con Influenza | Exposición del paciente 2 semanas previo al desarrollo de la enfermedad | Cualitativa Nominal Dicotómica | Nominal |
| Referencia de otra unidad Medica | Envío del paciente desde otro unidad Medica | Se refirió el paciente para continuar tratamiento en el HCT | Cualitativa Nominal Dicotómica | Nominal |
| Días de inicio de la enfermedad | Momento en que inicia la sintomatología de la enfermedad | <ul style="list-style-type: none"> • 1-3 días • 4-7 días • Más de 8 días | Cuantitativa Discreta | Numérica |
| Tratamiento Antiviral | Es un tipo de fármaco usado para el tratamiento de infecciones producidas por virus | Se utilizó 3 tipos de antiviral en para el tratamiento: Oseltamivir /Zanamivir / Peramivir | Cualitativo Nominal dicotómico | Nominal |
| Días de inicio de la administración del antiviral | Se refiere a al inicio de la administración del antiviral | Temprano: 48hrs <ul style="list-style-type: none"> • Si • No | Cualitativa Nominal Ordinal | |
| Tratamiento Antimicrobiano | Es un tipo de fármaco usado | Se inicia antes ingresar al Hospital Civil de Tepic | Cualitativo Nominal | Nominal |

| | | | | |
|---|--|---|---|---------|
| Previo | para el tratamiento de infecciones producidas por bacterias | <ul style="list-style-type: none"> • Si • No | dicotómico | |
| Aplicación de la vacuna contra el virus de influenza estacional | Es una preparación biológica que proporciona inmunidad adquirida activa contra el virus de A H1N1 | <p>Antecedentes de aplicación de vacuna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si • No | Cualitativo Nominal dicotómico | Nominal |
| Comorbilidades | Presencia de 1 o más trastornos además del enfermedad | <ul style="list-style-type: none"> • LLA L1 • Desnutrición Severa • Alteraciones del neurodesarrollo • Genopatías y alteraciones congénitas | Cualitativa Nominal poli dicotómica | Nominal |
| Diagnósticos de ingreso | Es la evaluación del paciente al ingreso a la institución | Neumonías de etiología diversa, síndrome Coqueluchoide, Descompensación de ICC, Dengue, IVU, Debut de LLA L1 | Cualitativa Nominal poli dicotómica | Nominal |
| Prematurez | Cuando el nacimiento se produce antes de la 37SDG | <p>Antecedente perinatal de nacimiento prematuro</p> <ul style="list-style-type: none"> •Si •No | Cualitativa nominal dicotómica | nominal |
| *Inicio súbito síntomas | Comienzo de la referencia subjetiva que da un enfermo de la percepción que reconoce como anómala o causada por un estado patológico o una enfermedad | <ul style="list-style-type: none"> • Se presentó durante en el cuadro clínico del paciente • No se presentó durante en el cuadro clínico del paciente | Cualitativa Nominal | Nominal |
| *Disnea** | Dificultad respiratoria que presenta el paciente | <ul style="list-style-type: none"> • Se presentó durante en el cuadro clínico del paciente • No se presentó durante en el cuadro clínico del paciente | Cualitativa Nominal | Nominal |
| *Cianosis** | Es la coloración azulada de la piel, mucosas y lechos ungueales por la disminución de Oxígeno | <ul style="list-style-type: none"> • Se presentó durante en el cuadro clínico del paciente • No se presentó durante en el cuadro clínico del paciente | Cualitativa Nominal | Nominal |
| *Vomito | Expulsión violenta y espasmódica del contenido | <ul style="list-style-type: none"> • Se presentó durante en el cuadro clínico del paciente • No se presentó durante en | Cualitativa Nominal | Nominal |

| | | | | |
|--------------------|--|---|-----------------------|------------|
| | del estómago a través de la boca | el cuadro clínico del paciente | | |
| DHL | Enzima que se encuentra en todos los tejidos. Su alteración significa daño a órgano o enfermedad en particular | <ul style="list-style-type: none"> • Se presentó durante en el cuadro clínico del paciente • No se presentó durante en el cuadro clínico del paciente | Cuantitativa continua | intervalos |
| CPK | Enzima que se encuentra principalmente en el corazón, en el cerebro y en los músculos esqueléticos. | <ul style="list-style-type: none"> • Existió alteración en el paciente • No se presentó alteración en el paciente | Cuantitativa continua | intervalos |
| Leucocitos totales | Células sanguíneas con la función de combatir las infecciones o cuerpos extraños | <ul style="list-style-type: none"> • Existió alteración en el paciente • No se presentó alteración en el paciente | Cuantitativa continua | numéricos |
| Monocitos | Tipo de leucocitos para combatir infecciones. | <ul style="list-style-type: none"> • Existió alteración en el paciente • No se presentó alteración en el paciente | Cuantitativa Discreta | Porcentaje |
| Linfocitos | Tipo de glóbulo blanco para combatir las infecciones. | <ul style="list-style-type: none"> • Existió alteración en el paciente • No se presentó alteración en el paciente | Cuantitativa Discreta | Porcentaje |
| Neutros | Tipo de glóbulo blanco para combatir las infecciones | <ul style="list-style-type: none"> • Existió alteración en el paciente • No se presentó alteración en el paciente | Cuantitativa Discreta | Porcentaje |
| Plaquetas | Fragmentos citoplasmáticos que se encargan de la coagulación | <ul style="list-style-type: none"> • Existió alteración en el paciente • No se presentó alteración en el paciente | Cuantitativa Discreta | numérica |
| PCR | Es una proteína plasmática circulante la cual se altera ante trastornos de inflamación | <ul style="list-style-type: none"> • Existió alteración en el paciente • No se presentó alteración en el paciente | Cuantitativa continua | Numérica |
| Creatinina | Es un compuesto orgánico generado a partir de la | <ul style="list-style-type: none"> • Existió alteración en el paciente • No se presentó alteración en el paciente | Cuantitativa continua | Numérica |

| | | | | |
|---|---|---|--------------------------------|----------|
| | degradación de la muscular | | | |
| TGO | Enzimas producto del hígado que se altera ante inflamación sistémica | <ul style="list-style-type: none"> • Existió alteración en el paciente • No se presentó alteración en el paciente | Cuantitativa Discreta | Numérico |
| TGP | Enzimas producto del hígado que se altera ante inflamación sistémica | <ul style="list-style-type: none"> • Existió alteración en el paciente • No se presentó alteración en el paciente | Cuantitativa Discreta | numérico |
| Radiografía de Tórax con infiltrado intersticial | Es un examen médico no invasivo a través de rayos X, que muestra imágenes del con inflamación de tejidos pulmonares | <ul style="list-style-type: none"> • Se presentó infiltrado intersticial en el paciente. • No se presentó infiltrado intersticial en el paciente | Cualitativa Nominal | Nominal |
| Oximetría de Pulso menor a 92% | Es la medición indirecta la saturación de oxígeno de la sangre a través de un aparato médico. | <ul style="list-style-type: none"> • Se encontraba presente durante el cuadro clínico en el paciente • No se encontraba presente durante el cuadro clínico en el paciente | Cualitativa Nominal | Nominal |
| Estancia Intra hospitalaria | Tiempo de hospitalización | Número de días en que estuvo el paciente en el HCT | Cuantitativa Discreta | Numérico |
| Neumonía Asociada a los cuidados de la Salud | Inflamación pulmonar causada por la infección de un virus o una bacteria dentro del hospital con datos de SIRS | Se encontraba presente o no en el paciente durante el cuadro clínico | Cualitativa Nominal dicotómica | Nominal |
| Neumonía Viral | Inflamación pulmonar causada por la infección de un virus | Se desarrolló o no en el paciente durante el cuadro clínico | Cualitativa Nominal dicotómica | Nominal |
| Esteroides | Fármacos antiinflamatorios | <ul style="list-style-type: none"> • Si administró durante la hospitalización • No administró durante la hospitalización | Cualitativa Nominal dicotómica | Nominal |
| Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa | Técnica de laboratorio comúnmente usada en biología molecular para el diagnóstico | <ul style="list-style-type: none"> • Resultado descartado • Resultado confirmado | Cualitativa Nominal dicotómica | Nominal |

| | | | | |
|-------------------------------|--|---|--------------------------------|----------|
| | de confirmación de influenza | | | |
| Tiempo en que se tomó Muestra | Momento de la evolución de la enfermedad en que se toma una parte representativa del lugar anatómico donde hay mayor replicación | Día de la evolución en que se tomó la muestra | Cuantitativa continua | Numérica |
| Ventilación Mecánica | Estrategia terapéutica que consiste en remplazar o asistir mecánicamente la ventilación pulmonar espontánea cuando ésta es inexistente o ineficaz para la vida | <ul style="list-style-type: none"> • Si administró durante la hospitalización • No administró durante la hospitalización | Cualitativa Nominal dicotómica | Nominal |
| Defunción | Es la muerte del paciente a causa de esta infección. | Paciente que fallecido que haya cumplido con la definición operacional de ETI/IRAG y que cuente con resultado positivo para influenza, emitido por uno de los laboratorios avalados por la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública (RNLSP), y que en su certificado de defunción contenga como causa básica de diagnóstico influenza o neumonía | Cualitativo Nominal dicotómico | Nominal |

8.3 Universo de estudio

Niños de 1 mes a 16 años que se hospitalizaron en el periodo comprendido entre Noviembre de 2009 a Diciembre de 2016 en el área de pediatría del HCT y que se sospechó el diagnóstico de influenza A H1N1, los cuales se encontraron 121 pacientes pediátricos.

8.4 Selección y tamaño de muestra

La selección se realizó base a pacientes pediátricos hospitalizados en el HCT en el periodo de tiempo comprendido que cumplieran con criterios de caso confirmado de Influenza A H1N1 por la prueba de RT PCR en tiempo real y en este caso fueron 9 pacientes, la cual no fue aleatorizada ni sistemática.

8.5 Unidad de análisis y observación.

Se realizó un estudio transversal observacional de 9 pacientes pediátricos confirmados con prueba diagnóstica de RT-PCR en tiempo real para la infección por virus de influenza AH1N1 durante el periodo comprendido de Noviembre de 2009 a Diciembre de 2016.

8.6 Criterios de inclusión:

- 1- Niños de 1 mes a 16 años, ambos sexos, de cualquier origen étnico y procedencia, que se hospitalizaron en el Hospital General de Tepic, durante el periodo de Noviembre de 2009 a Diciembre de 2016
- 2- Pacientes que cumplen con criterios de clínicos y laboratoriales de Caso confirmado de Influenza, según los lineamientos de vigilancia epidemiológica del 2015 establecido por el Instituto de Referencia Epidemiológica (InDRE)

8.7 Criterios de Exclusión:

- 1- Pacientes que no se tomó muestra por no cumplir con los criterios de definición operacional de ETI y/o IRAG.
- 2- Pacientes pediátricos que cumplen con criterios de Caso sospechoso de Influenza pero que resultó negativa o no se reportó resultado por no ser aceptada o indeterminada.
- 3- Pacientes pediátricos que no fueron hospitalizados en el periodo comprendido en el HCT.

8.8 Criterios de Eliminación

Ninguno

8.9 Descripción General del Estudio

Se realizó recolección de la información de la plataforma SISVEFLU, el estudio de caso y expediente clínico. Los datos se recabaron en una base de datos ex profeso, la cual incluía los principales factores sociales y demográficos, las características clínicas, exámenes de laboratorio y gabinete, días de EI, la toma de la muestra, tratamiento. (Ver Anexos, pagina

realizando análisis de información en el paquete estadístico SPSS versión 2007 para obtener las variables estadísticas más significativas para su correlación y análisis.

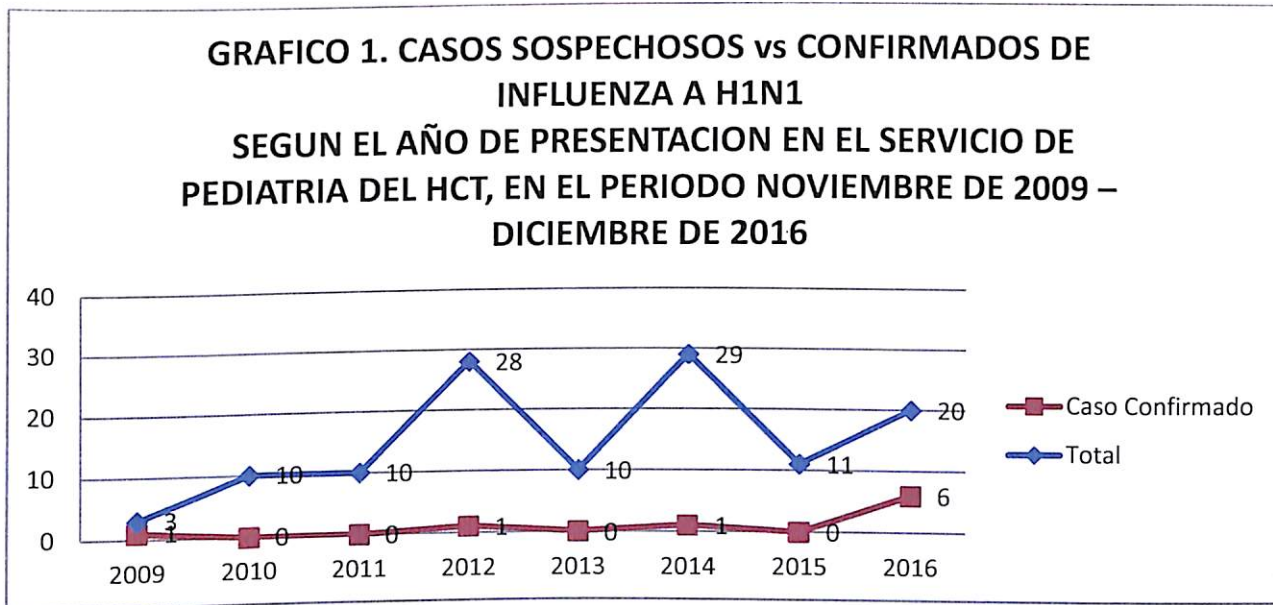
No aplica la método de control de calidad, dado que la fuente de obtención de información no es primaria, si no de los registros de plataforma SISVEFLU

8.10 PROCEDIMIENTOS PARA GARANTIZAR ASPECTOS ÉTICOS EN LAS INVESTIGACIONES CON SUJETOS HUMANOS

No se realiza intervención en el paciente, al ser un estudio observacional en el que se recolectaron datos de base de plataforma SISVEFLU, por lo que, no se afecta aspectos bioéticos ni se interviene de forma directa, lo que no representa un riesgo en la salud o la enfermedad de los pacientes.

IX RESULTADOS

Se realizó un estudio en periodo que comprendió desde el inicio del registro de este hospital en la plataforma SISVEFLU, Noviembre de 2009 hasta Diciembre de 2016, durante este lapso de tiempo existieron 352 casos sospechosos de influenza que incluía pacientes de todas las edades que acudieron a esta unidad y se les realizó estudio de caso a todos ellos, de los cuales 121 correspondió a pediatría.



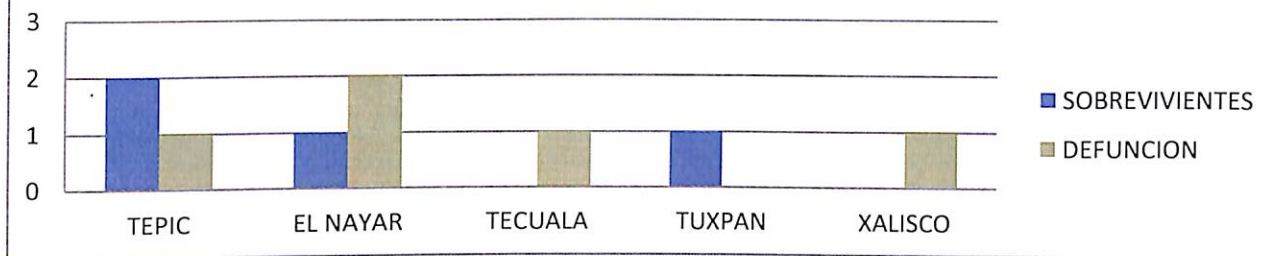
Fuente: Datos tomados de la Tabla 1 de Anexos (Plataforma Informática SISVEFLU)

Se identificaron los años de mayor número de casos sospechosos de influenza, los cuales en orden decreciente fueron: 2014 con 29 casos, 2012 con 28 casos y finaliza con el 2016 con 20 pacientes, lo cual coincide con la periodicidad cíclica de la infección de influenza, que por lo regular existe un aumento en la presentación de los casos cada 2 años. El año en que existió mayor número de casos confirmados de influenza en el área de pediatría fue el 2016 con el 78%. (Para mayor información ver Tabla 1 de Anexos)

En el área de pediatría existieron, en este periodo de tiempo, 9 casos confirmados de influenza, con una tasa de incidencia de 7.4 por cada 100 pacientes, de los cuales el 78% (7 pacientes) fueron diagnosticados en los meses de enero a marzo.

Los municipios de procedencia principalmente fueron Tepic (33%) y El Nayar (33%). Ambos municipios presentaron el mismo número de pacientes, sin embargo, a comparación de El Nayar, los originarios de Tepic sobrevivieron el 50% (Ver tabla 3 de anexos)

GRAFICO 2 .LUGAR DE PROCEDENCIA DE LOS CASOS CONFIRMADOS DE INFLUENZA A H1N1 EN EL HCT DURANTE EL PERIODO NOVIEMBRE 2009- DICIEMBRE 2016



Fuente: Datos tomados de la Tabla 2 de Anexos (Plataforma Informática SISVEFLU)

El grupo de edad que presentó mayor número de casos confirmados de influenza fue en el menor de 2 años con el 56% (5 pacientes) y este mismo grupo presentó mayor mortalidad con el 40% de todos los que fallecieron y la presentación de la infección disminuyó conforme el incremento de la edad. En relación al género se observó que el femenino obtuvo una mayor presentación de casos con el 55%, sin embargo, de los pacientes que fallecieron, el 60% era masculino. (Tabla 3)

Tabla 3: NUMERO DE CASOS CONFIRMADOS EN EL AREA DE PEDIATRIA DEL HCT PARA INFLUENZA AHIN SEGÚN GRUPO DE EDAD Y SEXO PERIODO NOVIEMBRE 2009- DICIEMBRE 2016

| Desenlace de la enfermedad | 1mes - 2 años | | 3- 5 años | | 6 - 8 años | | 9 -11 años | | 12 -14 años | | +14 años | | TOTAL | | TOTAL |
|----------------------------|---------------|---|-----------|---|------------|---|------------|---|-------------|---|----------|---|-------|---|-------|
| | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | |
| Sobreviviente | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 3 | 4 |
| Defunción | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 | 5 |
| TOTAL | 2 | 3 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 5 | 9 |
| | 5 | | 2 | | 1 | | 0 | | 0 | | 1 | | 9 | | |

Fuente: Datos tomados de la Plataforma Informática SISVEFLU

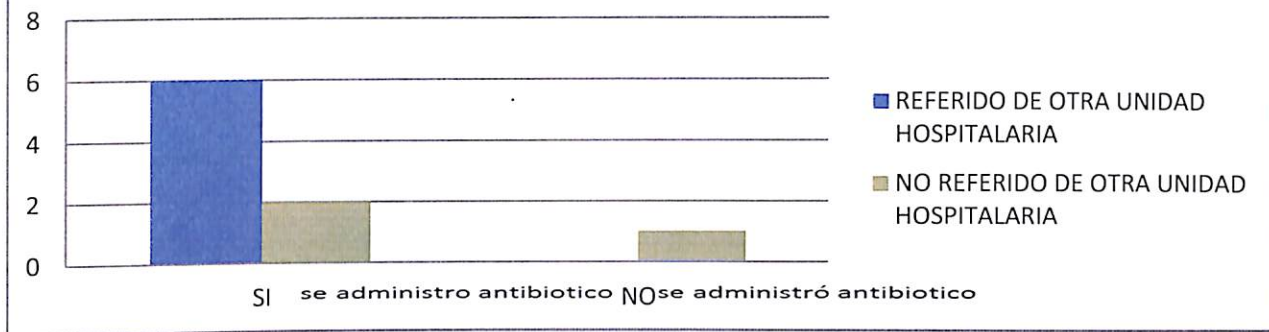
Se estudiaron antecedentes de importancia para los pacientes, en los cuales se realizó una comparativa entre los sobrevivientes y los que fallecieron. Se encontró que el 78% de los pacientes eran hijos de madre mayor a 18 años, el 44% fue producto de la gesta 1 de los cuales el 75% correspondió a pacientes que fallecieron.

Ninguno de los pacientes tuvo antecedentes perinatales de ser prematuro y a su vez ninguno de los pacientes se vacunó contra el virus de influenza estacional.

Se reportó antecedente de contacto con casos sospechosos de influenza A H1N1 en un 33% de todos los pacientes. Así mismo el 66% (6) de los pacientes acudieron a atención médica las primeras 72hrs, de los cuales, el 67% (4) sobrevivió.

El 67% de los pacientes que ingresó al HCT fue por referencia de otra unidad hospitalaria, de los cuales al 84% se le administró tratamiento antimicrobiano y tenían una EIH previa media de 1 día. (Ver tabla 4).

GRAFICO 5. ADMINISTRACION DE TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO PREVIO AL INGRESO AL HCT EN LOS PACIENTES CONFIRMADOS CON H1N1 EN EL PERIODO DE NOVIEMBRE 2009 A DICIEMBRE DE 2016

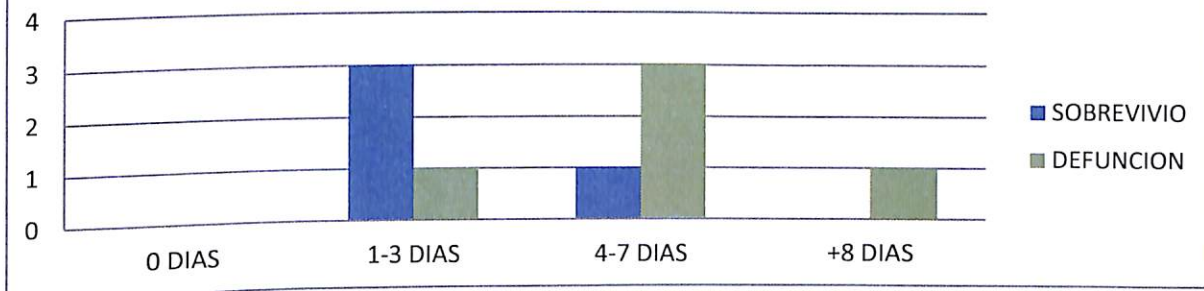


Fuente: Datos tomados de la Tabla 5 de Anexos (Plataforma Informática SISVEFLU)

El 78% de los pacientes antes de su ingreso, independientemente de si acudieron referidos tenía tratamiento previo, el 89% recibió tratamiento antimicrobiano y el 11% tratamiento antiviral (Amantadina).

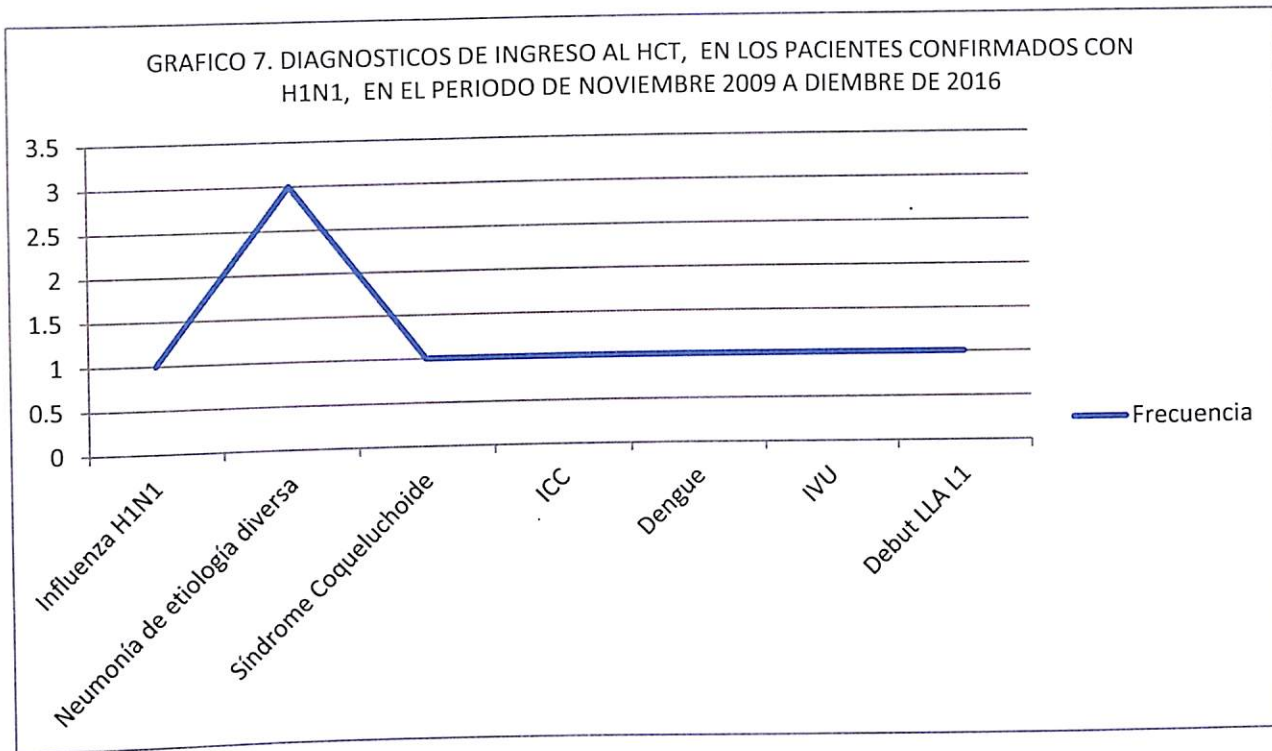
Los días de evolución de la enfermedad de los pacientes confirmados con infección con virus A H1N1 al ingreso al servicio de urgencias de este hospital fue de 1 a 9 días, con una media de 4.5 días. Se observa que el 75% de los pacientes que sobrevivió ingresó en un rango de 1 a 3 días y de los que fallecieron, el 60% ingresó en un rango de 4 a 7 días. (Para mayor información ver tabla 6 de anexos).

GRAFICO 6. DIAS DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD DE LOS PACIENTES CONFIRMADOS CON H1N1 EN EL PERIODO DE NOVIEMBRE 2009 A DICIEMBRE DE 2016 AL INGRESO AL HCT



Fuente: Datos tomados de la Tabla 6 de Anexos (Plataforma Informática SISVEFLU)

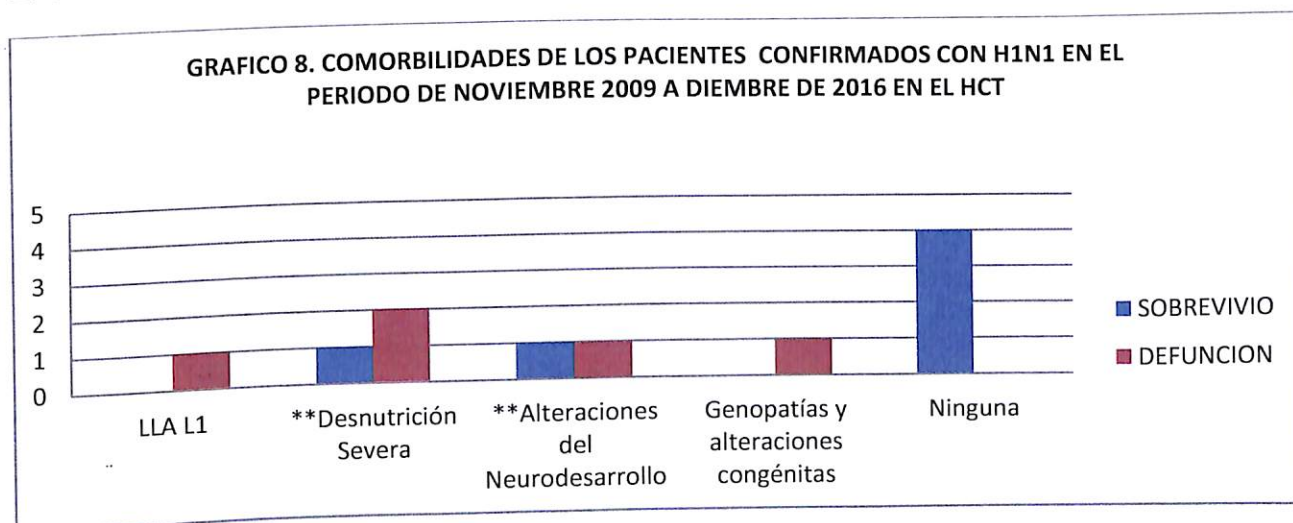
En cuanto a los diagnósticos de ingreso a la unidad, tuvieron el siguiente comportamiento: enfermedades respiratorias 55%, de estos sólo 1 paciente como caso sospechoso de influenza y los otros diagnósticos correspondieron a enfermedades infecciosas en el 22%, el resto correspondió a enfermedades circulatorias y oncológicas. (Ver tabla 7 de anexos)



Fuente: Datos tomados de la Tabla 5 de Anexos (Plataforma Informática SISVEFLU)

El 55% de los pacientes presentó comorbilidades, los cuales presentaron en un 80% más de 2 patologías de base; la más frecuente fue la desnutrición severa tipo Kwashiorkor en un 60%.

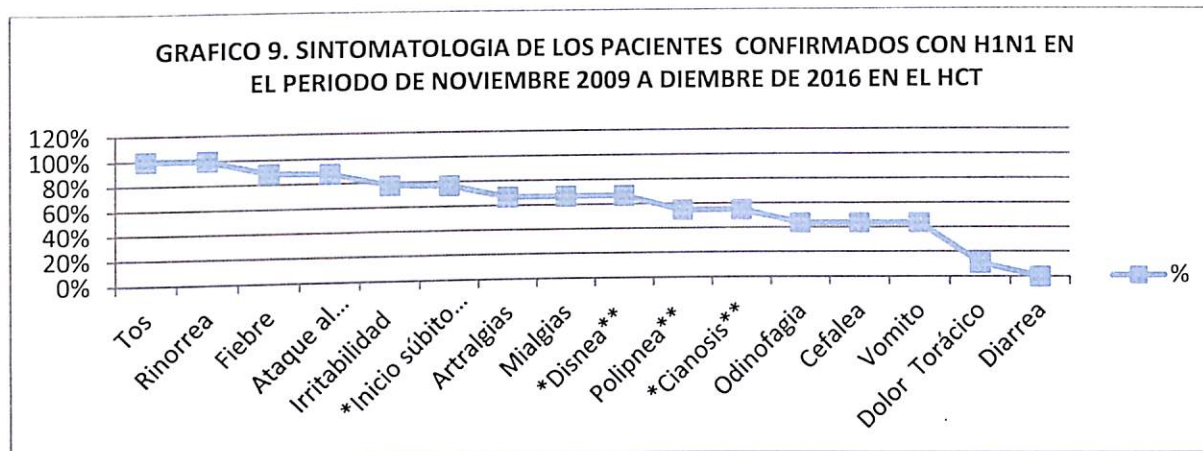
El 80% de los pacientes que tenían alguna comorbilidad falleció.



Fuente: Datos tomados de la Tabla 8 de Anexos (Plataforma Informática SISVEFLU)

Cuadro clínico. A su ingreso, todos los pacientes tuvieron tos y rinorrea; el resto de la sintomatología en orden de frecuencia se presentó fiebre, ataque al estado general, irritabilidad, con inicio súbito de los síntomas en el 77%; artralgias, mialgias y disnea se

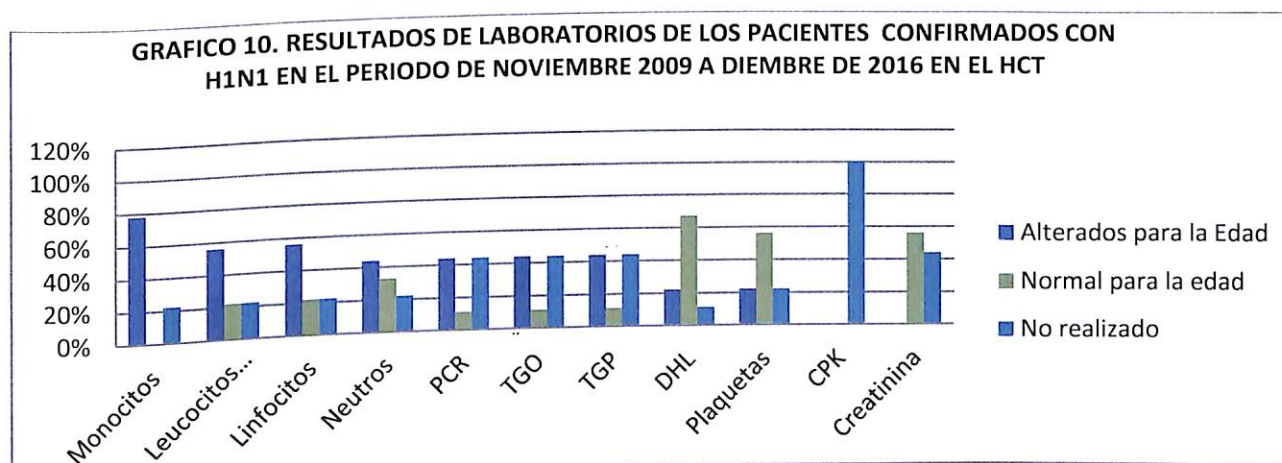
presentó en el 67%; datos de dificultad respiratoria se presentó en el 55% con cianosis y polipnea. (Ver tabla 8)



Fuente: Datos tomados de la Tabla 8 de Anexos (Plataforma Informática SISVEFLU)

La exploración física en la Sala de Urgencias, se encontró en orden de frecuencia: estertores crepitantes, hiperemia faríngea y sibilancias. La saturación por oximetría de pulso fue menor a 92% en el 56%. El 67% de los pacientes requirió O2 a su ingreso.

Exámenes de laboratorio: En el 77% de los pacientes se realizó biometría hemática, en los que se encontró en orden de frecuencia: monocitosis, leucocitosis, linfopenia, neutrofilia y neutropenia; DHL se realizó en 90% de los pacientes y se encontró normal en el 75%. En el 55% de los pacientes se realizó: Cr, la cual se reportó normal en todos, PCR elevada en el 80%, transaminasemia en el 80%. Todos los valores se compararon con los niveles aceptados por edad, así mismo no todos los estudios de laboratorio se realizaron a los pacientes porque dependía de la enfermedad diagnóstica de ingresos, como la CPK y en 2 casos no se contó con la información. (Ver tabla 10).



Fuente: Datos tomados de la Tabla 8 de Anexos (Plataforma Informática SISVEFLU)

Se les realizó al 78% de los pacientes radiografía de tórax, en todos el patrón radiológico fue el intersticial, de los cuales 71% fue bilateral.

Se tomó muestra para realizar prueba RT-PCR en tiempo real a todos los pacientes, en un rango de tiempo desde el día 1 del inicio de la sintomatología al día 15, con una media de 7 días, el 89% por exudado faríngeo.

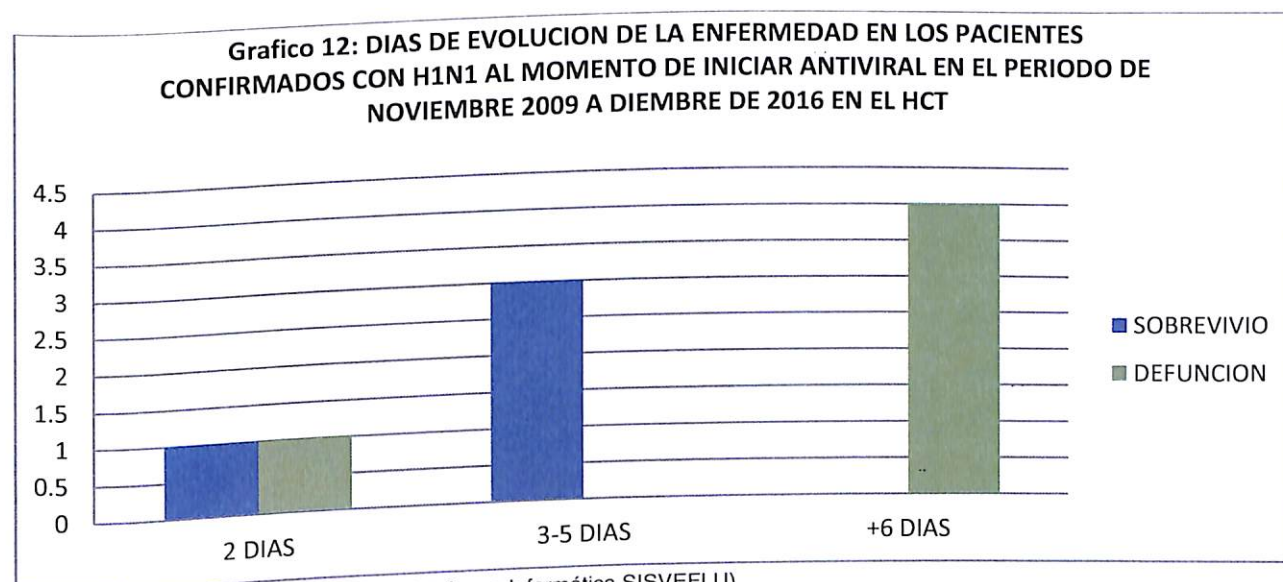
Tabla 11: DIAS DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD AL MOMENTO DE TOMAR MUESTRA EN LOS PACIENTES CONFIRMADOS CON H1N1 EN EL PERIODO DE NOVIEMBRE 2009 A DIEMBRE DE 2016 EN EL HCT

| | SOBREVIVIO | % | DEFUNCION | % | TOTAL | % |
|----------|------------|------|-----------|------|-------|------|
| 1-3 DIAS | 3 | 75% | 0 | 0 | 3 | 33 |
| 4-7 DIAS | 1 | 25% | 2 | 40% | 3 | 33 |
| +8 DIAS | 0 | 0 | 3 | 60% | 3 | 33 |
| TOTAL | 4 | 100% | 5 | 100% | 9 | 100% |

Fuente: Datos tomados de la Plataforma Informática SISVEFLU

El tratamiento antimicrobiano de amplio espectro fue en el 90%, pero solo en 1 paciente se confirmó neumonía asociada a los cuidados de la salud por *K. pneumoniae*. Todos los pacientes recibieron esteroides.

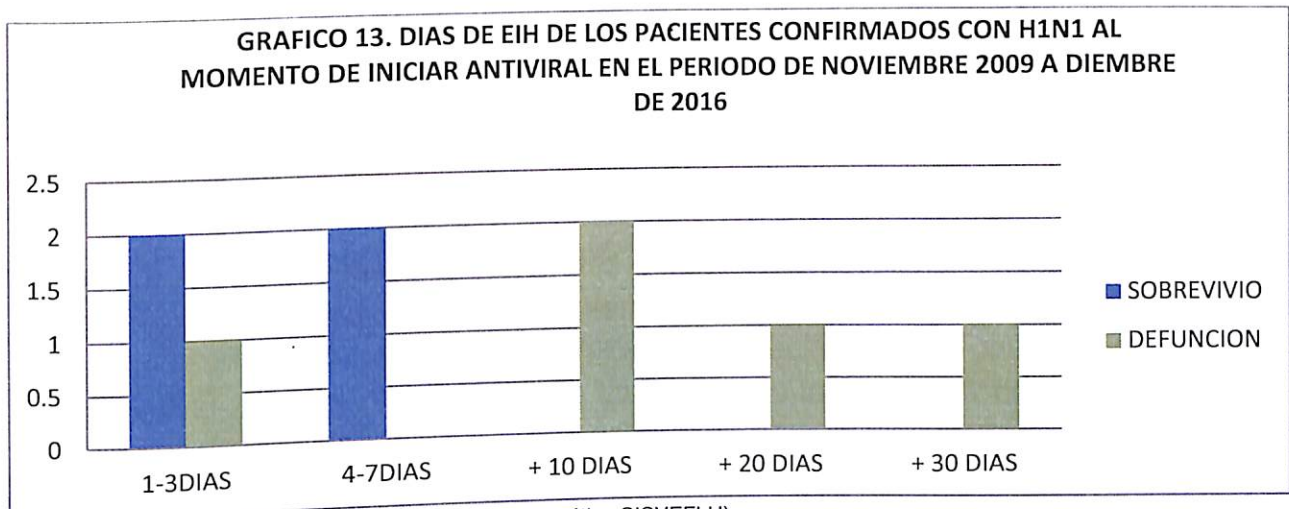
Todos los pacientes recibieron tratamiento antiviral con Oseltamivir en el día 1 al 15 de la enfermedad, sin embargo, solo en el 22% de los pacientes fue de inicio temprano, es decir, en las primeras 48hrs del comienzo de la sintomatología; el 44% se administró en el día 6 de la enfermedad con una media de 7 días; la duración media del tratamiento fue de 4 días. (Ver tabla 12)



Fuente: Datos tomados de la tabla 12 (Plataforma Informática SISVEFLU)

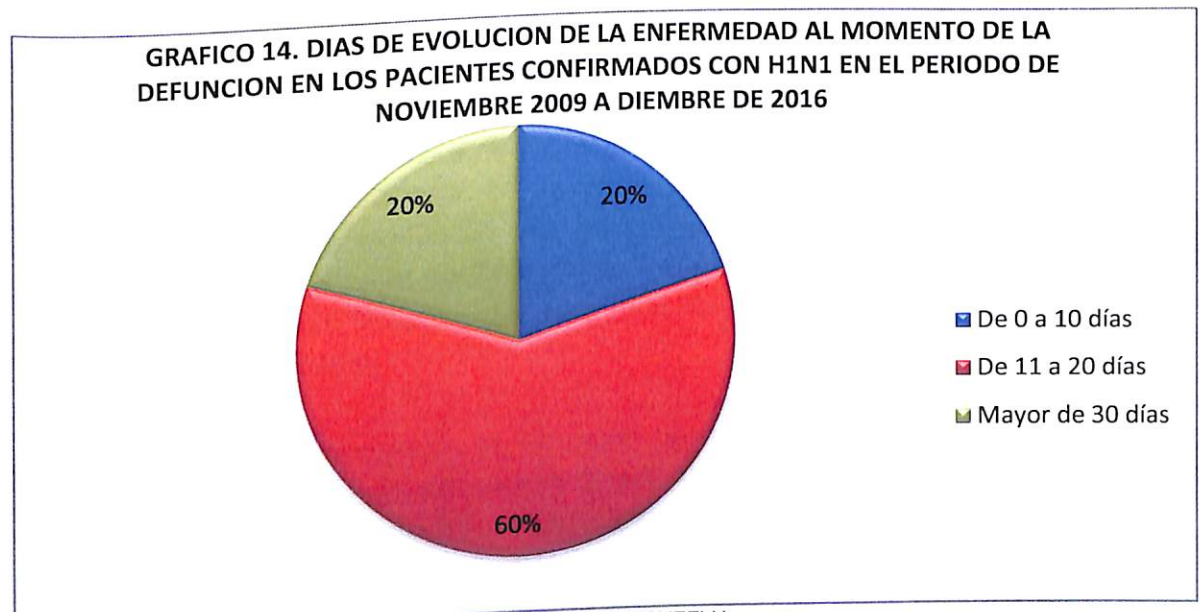
Solo 2 pacientes ingresaron a UTIP (22%), con una estancia media de 12 días; requirió ventilación mecánica el 44% de los pacientes, la cual se inició en promedio en el día 7 de EIH, durante 10 días como media. Todos los pacientes que necesitaron ventilación mecánica fallecieron.

La EIH general fue de 1 a 32 días, con una media de 10 días; a su vez de los pacientes que sobrevivieron la media de EIH fue de 3 días y en los que fallecieron la media fue de 16 días. (Ver tabla 13)



Fuente: Datos tomados de la tabla 13 (Plataforma Informática SISVEFLU)

Se reportaron un 55% de defunciones, la evolución de la enfermedad en estos pacientes fue de 7 a 40 días, media de 18 días. Como ya se mencionó el grupo de edad en el que existió mayor mortalidad fue en el menor de 2 años con un 60%, en el 80% existía alguna comorbilidad, el municipio de procedencia con la mayor mortalidad fue El Nayar con un 40%.



Fuente: Datos tomados de la tabla 14 (Plataforma Informática SISVEFLU)

X DISCUSION

El HCT es un unidad de salud de concentración en el estado puesto que recibe pacientes otros municipios de Nayarit y otros estados como Durango, Zacatecas y Sinaloa, con una capacidad instalada de 130 camas censables y 25 camas no censables, con varias especialidades médicas básicas: Cirugía, Medicina Interna, gineco-obstetricia, anestesiología y Pediatría, la cual cuenta con los siguientes subespecialidades: Urgencias, medicina interna, neonatología, terapia pediátrica, cirugía.

Dentro de los principales padecimientos de atención hospitalaria tanto a nivel estatal como nacional se encuentran las enfermedades respiratorias y dentro de ellas se encuentra la infección por el virus de influenza, especialmente la causada por el virus A H1N1, la cual sigue presente después de 7 años de la pandemia de 2009, fecha en la cual el HCT se convirtió en una USMI encargado de la vigilancia epidemiológica de los pacientes atendidos por esta infección.

En el área de pediatría de este hospital la infección por el virus A H1N1 sigue siendo un problema de salud, como se observó en esta investigación, ya que aun cuando existió en los pacientes atendidos como sospechosos de influenza una relación entre pediátricos/adultos de 2:1, la tasa de letalidad en el grupo de los pacientes pediátricos confirmados fue del 55% durante el periodo de Noviembre del 2009 a Diciembre de 2016.

Así mismo se encontró que la confirmación de la infección en pediátricos por este virus presentó dificultades, puesto que de los 121 casos sospechosos de influenza A H1N1, solo se confirmaron 9 casos y a su vez de los 111 restantes, el 29% de las muestras fueron rechazadas o quedaron en estudio, por lo tanto, es difícil conocer el número de casos que realmente existieron por esta enfermedad, por lo que, suponemos es la causa de que solo se haya confirmado la enfermedad en 9 pacientes en 7 años y por lo tanto, supone también limitaciones para describir la frecuencia y otras características de la enfermedad estudiada.

En el HCT la presentación de la infección por el virus de influenza A H1N1 es cíclica, con repuntes cada 2 años, pero es el año 2016 en el cual se confirmaron la mayoría de los pacientes de este estudio, encontrándose 6 pacientes (30%) confirmados de 20 casos sospechosos, lo que coincide con el repunte de casos que se informó a nivel nacional en el Boletín Epidemiológico del SINAVE de Diciembre del año 2016, el cual reporta un total de 9754 casos confirmados por el virus de Influenza a nivel nacional, de los cuales el causal predominante es el subtipo A (H1N1) con informe del 46% de todos los casos en este año.

Así mismo se encontró que la procedencia de estos pacientes fue en su mayoría de los municipios de Tepic y El Nayar, lo que sugiere una alta incidencia en los lugares de alta concentración demográfica y con bajo desarrollo sociodemográfico, lo que coincide con los factores de riesgo que menciona la OMS en el artículo que publicó en 2010 sobre "Aspectos Clínicos de la pandemia de 2009 por el virus de influenza A H1N1"¹⁶ donde menciona que en los lugares donde se presentaron mayores tasas de infección grave por este virus existía hacinamiento, poca infraestructura y menor nivel de escolaridad.

Los resultados de esta investigación indican que los grupos de edad de mayor presentación de esta infección son los menores de 5 años, lo que es similar a lo observado a nivel nacional, según el Boletín Epidemiológico emitido por Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de México de la Semana 6 de 2016⁴, que refiere el grupo etario de mayor incidencia es el de 1 a 4 años.

Referente a los antecedentes perinatales, ninguno fue prematuro, lo que difiere de lo que se reporta en el artículo que se publicó en 2010 por la OMS "Aspectos Clínicos de la pandemia de 2009 por el virus de influenza A H1N1"¹⁶, ya que esta condición se consideró un factor de riesgo.

Un hallazgo que se reporta en esta investigación es que el número de gestación del paciente se puede tomar como factor de riesgo, puesto que 60% de los pacientes que fallecieron eran gesta 1, lo cual se puede relacionar con el nivel de educación y cultura que tenga la familia.

Así mismo otro hallazgo fue que la infección por virus influenza A H1N1 se presenta más en el género femenino pero existe mayor mortalidad en el género masculino, lo que es similar a lo que refiere la información que se recabó a través de la Red de Cuidados Intensivos de Pediatría (PICANet) en Reino Unido, publicada por Torres S., "High Mortality In Patients With Influenza A Ph1n1 2009 Admitted To A Pediatric Intensive Care Unit: A Predictive Model Of Mortality"⁴⁶, que reportó que los pacientes pediátricos positivos para Influenza A H1N1 que pasaron a UTIP predominó el género masculino.

Así mismo, también se encontró en el HCT que el grupo etario en el que se presentó mayor mortalidad fue en el menor de 24 meses, lo que coincide con lo que reportaron los estudios realizados por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas en el 2017 "Agents For The Treatment And Chemoprophylaxis Of Influenza Recommendations Of The Advisory Committee On Immunization Practices (ACIP)" ⁴⁸ y la Secretaria de Salud de México en 2010 "Pandemia De Influenza 2009-2010" ⁴⁷, los cuales señalan en base a pacientes pediátricos con infección por virus de influenza A H1N1 que la edad de mayor riesgo de complicación es en menores de 2 años.

Otro factor de riesgo que se encuentra en este hospital, es el hecho de que ningún paciente de los 9 confirmados por el virus A H1N1 fue vacunado contra la influenza estacional, sin embargo, realizar una asociación entre la aplicación vacuna y la presentación de la enfermedad no es posible demostrarse estadísticamente en esta investigación por la cantidad de datos recabados. No obstante, lo que reportan el Boletín Epidemiológico Semana 6 del Sistema Nacional De Vigilancia Epidemiológica De México, 2016⁴ y la CDC en el artículo de Diagnóstico Molecular de Influenza en 2016 ⁵², refieren que la prevención es la piedra angular en cualquier enfermedad, ya que es la única forma en que se puede evitar el desarrollo de ésta, por lo que deberemos seguir insistiendo en la concientización de la vacunación.

Además se requiere de conocer la información tanto entre los trabajadores de la salud como la población, para poder identificar y acudir a la atención médica a tiempo, ya que como se observó en los resultados de esta investigación, los pacientes que buscaron atención medica temprana tuvieron mayor sobrevida y en aquellos con mayor tiempo de evolución al ingreso de este hospital tuvieron mayor mortalidad, lo que coincide con diversos el estudio realizado por Garrido en 2010 "Influenza A H1n1 (Swine Flu) en Niños estudiados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias" ² y lo que reporta la CDC "Surveillance For Pediatric Deaths Associated With 2009 Pandemic Influenza A (H1n1) Virus Infection" ⁶, en los que consideran que las condiciones médicas de alto riesgo de mortalidad incluyen el retraso del diagnóstico, admisión hospitalaria y el inicio tardío del tratamiento antiviral.

Además la mayoría de los pacientes de este estudio ingresaron al HCT por referencia de otra unidad médica, sin embargo, el 67% ingresó con tratamiento antimicrobiano, lo que sugiere que los diagnósticos probables se atribuyeron a otras patologías, lo que refuerza el hecho de se requiere difundir mejor la información para realizar la prevención, diagnóstico oportuno y la detección de los pacientes de mayor riesgo para complicarse por esta infección.

En esta investigación se encontró que el tiempo de evolución influye directamente en el pronóstico de la enfermedad, puesto que se observa en los pacientes de este hospital que en los que ingresaron en los primeros 3 días de la evolución de la enfermedad,

mayoría sobrevivió siendo el 75% (3/4), y a su vez la mortalidad incrementó en los que tenían mayor tiempo de evolución de la enfermedad al ingreso a este hospital, ya que de 4 a 7 días el 60% (3/5) y más de 8 días el 20% (1/5), lo cual es similar a los factores de alto riesgo de mortalidad que se refieren en el estudio de Kumar S. "Clinical And Epidemiologic Characteristics of Children Hospitalized With 2009 Pandemic H1n1 Influenza A Infection" y en el artículo Perez-Padilla R. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1n1) in Mexico 2009.

Por otra parte, los diagnósticos de ingreso al HCT correspondieron mayormente a enfermedades respiratorias de otro tipo y el diagnóstico como caso sospechoso de influenza se realizó al tener el paciente una EIH promedio en este hospital de 72hrs, lo que en consecuencia propició que el tratamiento antiviral se administrara dentro de las primeras 48hrs solo a 1 paciente; lo anterior involucra varias situaciones:

- La confusión con otras patologías es común en esta infección, puesto que la sintomatología que presenta es similar a otras enfermedades respiratorias causadas por virus o bacterias.
- El retraso del diagnóstico se considera un factor que contribuye a la mortalidad según el artículo de Garrido "Influenza A H1n1 (Swine Flu) en Niños estudiados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias ², información que coincide con lo que se encontró en esta investigación, ya que estos pacientes entre más tiempo de evolución tenían al iniciar el tratamiento la mortalidad fue más alta.
- Sugiere que el personal de salud aun no domina conceptos intrahospitalarios como ETI o IRAG.

Así mismo, el diagnóstico oportuno y el tiempo de evolución de la enfermedad influyeron directamente en que la toma de la muestra adecuada para prueba de RT-PCR en tiempo real se realizará según los "Lineamientos para la Vigilancia Epidemiológica De Influenza por Laboratorio" del INDRE ²⁴, que en estos pacientes ocurrió en promedio en los primeros 7 días de la enfermedad, sin embargo, existieron algunos en los cuales la toma de muestra fue incluso en el día 11 al 15 de evolución de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas variaron desde respiratorias superiores leves hasta neumonía grave, progresiva y con evolución fatal, mostrando que la infección por este virus ocasiona daño pulmonar que en ciertos casos es irreversible, lo cual es similar a la experiencia que se tuvo los estudios realizados por la OMS sobre la Pandemia de 2009 "Clinical Aspects Of Pandemic 2009 Influenza A (H1n1) Virus Infection".¹⁶.

En nuestro hospital los síntomas predominantes fueron tos y rinorrea en un 100%, fiebre y ataque al estado general en 89%; los síntomas menos frecuentes son datos de

dificultad respiratoria y síntomas gastrointestinales, lo cual se compara a lo que se reportó en estudios realizados de esta infección por influenza A H1N1 en pacientes pediátricos en México durante la Pandemia, según el artículo de Garrido "Influenza A H1n1 (Swine Flu) en Niños estudiados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias ² tos el 100%, ataque al estado general el 86%, fiebre 83%, dificultad respiratoria en el 83% y rinorrea en 69%. Excepto en la rinorrea, ya que en este estudio es el 2do en el de ellos es el 5to.

En el HCT los estudios de laboratorio presentaron una característica especial de enfermedad por influenza en orden de presentación con monocitosis, leucocitosis, linfopenia, DHL normal, sin embargo, varios estudios laboratoriales no se hicieron de rutina, puesto que estos se indican según el diagnóstico probable a su ingreso como CPK; estos coinciden con el estudio realizado en el INER de 2009 por Pérez Padilla "Pneumonia And Respiratory Failure From Swine-Origin Influenza A (H1n1) In Mexico.⁸ que sugerían que los pacientes con cifra normal o baja de leucocitos, linfopenia, monocitosis, elevación de deshidrogenasa láctica (DHL) y creatininfosfoquinasa (CPK), son altamente sugestivas de infección por influenza A H1N1 (swine flu), difiriendo solo en el recuento de leucocitos, ya que en este estudio se encontró leucocitosis en el 56% (5/9).

El patrón radiológico al ingreso hospitalario más frecuente fue el intersticial bilateral, lo cual es uno de los patrones comunes que suele presentar esta infección según el reporte del estudio realizado en Milwaukee, Wisconsin en 2010 realizado por Kumar "Clinical And Epidemiologic Characteristics Of Children Hospitalized With 2009 Pandemic H1n1 Influenza A Infection" de 2010 ²⁷

Las comorbilidades estuvieron presentes en el 55% (5/9) de todos los pacientes confirmados para AH1N1, la más frecuente es la desnutrición severa en el 60% (3/5), en los cuales en 2 pacientes se agrega alteraciones del neurodesarrollo; esto es congruente con lo que reportó el estudio realizado en Reino Unido, a través de la Red de Cuidados Intensivos de Pediatría (PICANet) ⁴² donde la principal fue alteraciones del neurodesarrollo y difiere de lo que se reportó en dos estudios realizados en México en el INER por Garrido y Pérez Padilla ^{2, 8} en donde la principal comorbilidad encontrada fue asma.

Sin embargo, de los pacientes que fallecieron el 80% (4/5) tenía comorbilidades, lo cual es concordante con la experiencia obtenida en los estudios realizados en unidades de cuidados intensivos en Alemania en 2010 publicado por Bürkle M. "Pandemic Influenza A/H1n1 2009: Challenge for Intensive Care Medicine. Anaesthesist"²⁶, otro realizado en EUA por la Sociedad de Cuidados Críticos de Medicina "Once More Onto The Breach, Dear Friends, Once More ²⁵ y uno realizado en México en 2009 por Fajardo Dolci "Perfil Epidemiológico de la Mortalidad por Influenza en Mexico.⁴² donde concluyeron que los

pacientes con comorbilidades presentaron más complicaciones, presentándose en un 40%, 92% y 50% respectivamente.

Como se mencionó previamente el inicio de tratamiento oportuno en esta investigación tuvo relación directa con el pronóstico de la enfermedad, con reporte de mayor frecuencia de muertes en aquellos pacientes que iniciaron tratamiento de forma tardía; así mismo la duración media del tratamiento antiviral fue de 4 días, lo cual es concordante con lo que refieren las guías de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas (IDSA por sus siglas en inglés) de 2017⁴⁸, donde se menciona que a mayor tiempo de evolución de la enfermedad la eficacia del tratamiento es menor.

Las principales complicaciones que se encontraron en estos pacientes del HCT, son la estancia intrahospitalaria (EIH) prolongada y requerir de la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), que como se observa fue en el 55% de estos pacientes, lo que concuerda con el estudio realizado en UTIP de Hospital Johns Hopkins en la ciudad de Baltimore E.U.A que refiere que el 40% de los pacientes infectados por este virus requirió ventilación mecánica y estancia en UTIP.

Otra complicación fue la evolución clínica, donde el 55% de los pacientes confirmados con infección por virus de influenza A H1N1 se reportó neumonía grave progresiva que requirió de ventilación mecánica, similar a lo reportado por la OMS en 2010¹⁶ y Turquía publicado por Kumar en 2009²⁷ donde la primera indicación de ingreso fue a UTIP fue el PARDS en el 79,5% y en 61,4% se requirió ventilación mecánica. Sin embargo, el tiempo de evolución a enfermedad grave fue en promedio 7 días en estos pacientes, mayor al reportado en otros estudios realizados por la OMS en 2010¹⁶ y el INER en 2010 publicado por Pérez Padilla⁸, puesto que en estos refieren un promedio de 4 días.

Las coinfecciones solo se corroboró en un paciente en el que se aisló *K. pneumoniae*, sin embargo, el 100% recibió tratamiento antimicrobiano empírico, esto como resultado del poco recurso con que cuenta el hospital para realizar estudios como cultivos.

Las principales causas de muerte de estos pacientes fueron PARDS y choque séptico, similar a lo reportado en EUA, Canadá y México, publicado por la SSA en el artículo "Pandemia De Influenza 2009-2010"⁴⁷, en pacientes en su mayoría con comorbilidades, la más frecuente entre estos pacientes fue la desnutrición severa, en el grupo de edad menor a 24 meses, en pacientes que tuvieron mayor tiempo de evolución al ingreso a este hospital y que por lo tanto, iniciaron tratamiento tardío; la muerte ocurrió posterior a 18 días de evolución de la enfermedad, diferente a lo reportado por la OMS¹⁶ donde la muerte ocurrió con una media de 14 días de evolución, por lo cual es de suma importancia el pronóstico médico oportuno de las posibles complicaciones, disminuyendo así la mortalidad.

La infección por este virus es altamente prevenible, sin embargo, es necesario insistir en la concientización de la vacunación, ya que esta la principal forma de prevenir enfermedad; así mismo otro punto básico es la difusión de la información, conocer la sintomatología y sobre todo sospechar la enfermedad, para poder tener una intervención oportuna y así no solo mejorar el pronóstico del paciente si no que disminuir el número de contactos y por lo tanto la incidencia.

Los resultados de esta investigación están limitados a que se basaron en expedientes y estudios de caso y en algunos de ellos no se encontró los datos suficientes.

XI CONCLUSION

La experiencia adquirida en el HCT durante estos 7 años posteriores a la pandemia de influenza A H1N1 mostró que la infección por el virus de influenza A H1N1 sigue presente después de 7 años, se presenta principalmente en temporada invernal con repuntes cíclicos cada 2 años.

Las principales características epidemiológicas para contraer la enfermedad y complicarse que se encontraron son:

- La procedencia de lugares donde existe baja desarrollo social y económico, donde además tampoco se cuenta muy desarrollada la prevención y la concientización entre la población sobre la vacunación.
- Falta de vacunación contra influenza estacional.
- El retraso en diagnóstico e inicio del tratamiento.
- Comorbilidades como especial factor, puesto que la mayoría de los pacientes que falleció presentó alguna una enfermedad de base, la más frecuente fue la desnutrición severa.
- La edad menor a 24 meses.

El cuadro clínico de estos pacientes fue en orden de frecuencia: tos y rinorrea en todos, fiebre, ataque al estado general, irritabilidad, inicio súbito de los síntomas, artralgias, mialgias; los datos de dificultad respiratoria: disnea, polipnea y cianosis se presentaron en la mitad de los pacientes y los síntomas gastrointestinales fueron los menos frecuentes. En los estudios de laboratorio se reportó principalmente monocitosis, leucocitosis con linfopenia, neutrofilia o neutropenia. El patrón radiográfico más común fue el infiltrado intersticial.

La mortalidad fue del 55% de los pacientes, sobre todo en menores de 24 meses, principalmente género masculino, la mayoría presentó comorbilidades, la más frecuente fue la desnutrición severa tipo Kwashiorkor.

La información es la piedra angular para poder realizar la prevención, ya que de esta manera podemos sensibilizar a la población sobre la sintomatología y los factores de riesgo epidemiológicos ante los que debe estar atentos y así buscar atención médica oportuna ya que esto influye directamente en el pronóstico del paciente.

Así mismo otro punto importante es la concientización de la vacunación, ya que es la mejor manera de prevenir complicaciones por esta infección y de disminuir la incidencia.

La alta tasa de letalidad en el HCT en pacientes pediátricos que presentaron esta infección viral sugiere que debemos seguir trabajando en la difusión de información de esta patología entre el personal de salud para dominar conceptos operacionales tales

como ETI, IRAG y de esta forma detectar la infección por virus de influenza A H1N1, actuar oportunamente y así interrumpir la historia natural de la enfermedad lo que automáticamente disminuirá el número de contagios y por lo tanto de nuevos casos.

Mi propuesta es:

- Una vez que ya conocemos las características clínicas y epidemiológicas más frecuentes e importantes de los pacientes con diagnóstico confirmado de influenza A H1N1, el objetivo es difundir esta información entre los trabajadores de salud de las diversas áreas de este hospital, enfocada a la prevención con la vacunación, la detección de los pacientes con alto riesgo de complicación, las indicaciones adecuadas de la toma de muestra y del tratamiento antiviral oportuno.
- Adiestrar sobre las indicaciones precisas de la quimioprofilaxis con antiviral para aplicarlas correctamente en quienes se requiere.
- Así mismo realizar una búsqueda intencionada de esta infección en pacientes con problemas respiratorios graves y en pacientes con inmunosupresión con la realización de toma de muestra y aplicación de la prueba RT-PCR en tiempo real.

Esta investigación se encontró con la limitación del registro para describir la frecuencia y otras características de la enfermedad estudiada puesto que se encontraron dificultades externas para la confirmación de infección en pediátricos por este virus, puesto que gran parte de las muestras tomadas durante el periodo de estudio fueron rechazadas o quedaron en estudio, por lo tanto, es difícil conocer el número de casos confirmados, sin embargo, considero que la escasa información que se recabó servirá de base de la cual partir y realizar estudios en un futuro, de esta forma obtener una mayor información que aporte mayor beneficio a los pacientes.

XII BIBLIOGRAFÍA

- 1 Centers For Disease Control And Prevention (CDC) Novel Influenza A (H1N1) Virus Infections, Worldwide, 2009; 58 (17):453-458
- 2. Claudia Garrido, C. Cario, M. Salcedo, et al. Influenza A H1n1 (Swine Flu) en Niños estudiados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Acta Pediatr Mex. 2010; 31 (4), 162-167.
- 3 Dirección General De Epidemiología, Preguntas Frecuentes De Influenza. Secretaria De Salud, 2014; 1-7.
- 4 Secretaria De Salud, Boletín Epidemiológico Semana 6, Sistema Nacional De Vigilancia Epidemiológica De México, 2016, 33 (2), 1-2.
- 5 Seth J. Sullivan, Md, Robert M. Jacobson, Md, Walter R. Dowdle, et Al. 2009 H1n1 Influenza, Mayo Clin Proc 2010, 2010. 85 (1), 64-76.
- 6 CDC. Surveillance For Pediatric Deaths Associated With 2009 Pandemic Influenza A (H1n1) Virus Infection — United States, April–August 2009. Morbidity And Mortality Weekly Report. 2009.58 (34)1-6.
- 7 Investigation Team*_ 2009 Emergence of A Novel Swine-Origin Influenza A (H1n1) Virus In Humans, The New England Journal Of Medicine.2009; 360: 2605-2615.
- 8 Perez-Padilla R, De La Rosa-Zamboni D, Ponce De Leon S, et al; Iner Working Group On Influenza. Pneumonia And Respiratory Failure From Swine-Origin Influenza A (H1n1) In Mexico. The New England Journal Of Medicine 2009; 361(7):680-9.
- 9. Secretaria De Salud, Ficha Técnica De Influenza A H1n1, Subsecretaria De Promoción Y Prevención De La Salud, Dirección General De Epidemiología, Dirección General Adjunta De Epidemiología 2013, 1-3.
- 10. John H. Beigel, M.D. Concise Definitive Review: Influenza. Crit Care Med. 2012; 36(9): 2660–2666.
- 11 Long S. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 3er ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.
- 12 Asociación Española de Pediatría. Cruz Tratado de Pediatría. 11va ed. Madrid: Panamericana; 2014.
- 13 Journal Of Virology, Molecular Basis For The Generation In Pigs Of Influenza A Viruses With Pandemic Potential. 1998; 72(9):7367–7373
- 14 Karp G. Biología Celular Y Molecular Conceptos Y Experimentos. 2da Ed. Mexico: Mc Graw Hill; 2014.
- 15: Jegaskanda S., Laurie K., Amarasena T., Et Al Age-Associated Cross-Reactive Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity Toward 2009 Pandemic Influenza A Virus Subtype H1n1. Ab-Dependent Cellular Cytotoxicity To A(H1n1)Pdm09. 2013; 208:1051-1061

- 16 Committee Of The Who Consultation On Clinical Aspects Of Pandemic (H1n1) 2009 Influenza. *Clinical Aspects Of Pandemic 2009 Influenza A (H1n1) Virus Infection*. *Nejm*. 2010; 362:1708-19.
- 17. Baird S., Buet A., Hymes S., Et Al. Comparing The Clinical Severity Of The First Versus Wave Of 2009 Influenza A (H1n1) In New York City Pediatric Healthcare Facility. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2012; 13(4):375-380
- 18. Juan Garcia. Fundamentos Para El Estudio De Un Brote Epidémico (Basis For The Epidemiological Study Of An Outbreak). *Rev Mex Pediatr*. 2002; 69(5): 208-211
- 19 Márquez M. L., Molina V. A. El Otoño De 1918: Las Repercusiones De La Pandemia De Gripe En La Ciudad De México. *Scielo*. 2010; 32
- 20 Nelson M. I., Wentworth D. E., Das S. R., Sreevatsan S, Et Al. Evolutionary Dynamics Of Influenza A Viruses In Us Exhibition Swine. *The Journal Of Infectious Diseases*. 2016;213:173–82
- 21 Conave. Actualización De La Situación De Influenza Durante La Temporada 2015-2016. *Aviso Epidemiologico De Influenza*. 2016; 1-8.
- 22 Ayora T. G. Influenza: Historia De Una Enfermedad. *Rev Biomed*. 1999; 10:57-61.
- 23 Talledo M., Zumaeta K. Los Virus Influenza Y La Nueva Pandemia A/H1n1. *Rev. Perú. Biol*. 2009; 16(2):227-238
- 24 López J. M., González P. E., Et Al. Lineamientos Para La Vigilancia Epidemiológica De Influenza Por Laboratorio. *Dge-Indre–Rnlsp*. 2015; 1: 1-146
- 25 Society Of Critical Care Medicine And The World Federation Of Pediatric Intensive And Critical Care Societies—Once More Onto The Breach, Dear Friends, Once More. *Pediatr Crit Care Med*. 2010; 11(2): 295-296
- 26 Bürkle Ma, Frey L, Zwissler B. Pandemic Influenza A/H1n1 2009: Challenge For Intensive Care Medicine. *Anaesthesist, Ncbi, Pub Med*. 2010;59(1):11-22.
- 27 Kumar S, Havens PI, Chusid Mj, Et Al. Clinical And Epidemiologic Characteristics Of Children Hospitalized With 2009 Pandemic H1n1 Influenza A Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29(7):591-4.
- 28 Birmingham Heartlands Hospital Clinical Characteristics Of Paediatric H1n1 Admissions In Birmingham, Uk. *The Lancet*. 2009; 374: 605
- 29 Kendirli T¹, Demirkol D, Yildizdas D, Et Al. Critically Ill Children With Pandemic Influenza (H1n1) In Pediatric Intensive Care Units In Turkey. *Pediatr Crit Care Med*. 2012; 13(1):E11-7.
- 30 Nap R, Andriessen M, Meessen N, et Al. Pandemic Influenza and Pediatric Intensive Care. *Pediatr Crit Care Med*. 2010; 11(2):185-98.

- 31 OMS. [Página Principal En Internet]. Usa: The Association; C 2016 [January 2016; Cited 2016 November 22]. [About 4 Screens]. Aviable From: <Http://Www.Who.Int/Influenza/En.Html>
- 32 OMS. [Página Principal En Internet]. Usa: The Association; C 2016 [Updated 2016 November 11; Cited 2016 November 22]. [About 5 Screens]. Available From: [Http://Www.Who.Int/Influenza/Gisrs Laboratory/Flunet/Charts/En.Html](Http://Www.Who.Int/Influenza/Gisrs_Laboratory/Flunet/Charts/En.Html)
- 33 OMS. Influenza Virus Infections In Humans (February 2014). Oms. 2014; 1-2.
- 34 OMS. Programa Mundial De La Oms De Investigaciones De Salud Pública Sobre La Gripe Versión 1, 2009; 3-21.
- 35. Jiménez Ángel. La Influenza Como Zoonosis: Etiología Y Epidemiología. Socivesc. 2013; 1-34.
- 36 OMS. [Página Principal En Internet]. Usa: The Association; C 2016 [March 2014; Cited 2016 November 22]. [About 3 Screens]. Aviable From: <Http://Www.Who.Int/Mediacentre/Factsheets/Fs211/En.Html>
- 37 OMS Influenza At The Human-Animal Interface Summary And Assessment, 20 July To 3 October 2016. 2016; 1-8
- 38 OMS. [Página Principal En Internet]. Usa: The Association; C 2016 [March 2014; Cited 2016 November 22]. [About 2 Screens]. Aviable From: Http://Www.Who.Int/Mediacentre/Factsheets/Avian_Influenza/En/ Actualizado En Marzo De 2014
- 39 Oms. [Página Principal En Internet]. Usa: The Association; C 2016 [March 2014; Cited 2016 November 22]. [About 2 Screens]. Aviable From: [Http://Www.Who.Int/Influenza/Human Animal Interface/Avian Influenza/En/](Http://Www.Who.Int/Influenza/Human_Animal_Interface/Avian_Influenza/En/)
- 40 Oms. [Página Principal En Internet]. Usa: The Association; C 2016 [March 2014; Cited 2016 November 22]. [About 3 Screens]. Aviable From: Oms Actualizado En Marzo De 2014 http://Www.Who.Int/Mediacentre/Factsheets/Avian_Influenza/En/
- 41 Oms. [Página Principal En Internet]. Usa: The Association; C 2016 [March 2014; Cited 2016 November 22]. [About 3 Screens]. Aviable From: [Http://Www.Who.Int/Influenza/Human Animal Interface/Swine Influenza/En/](Http://Www.Who.Int/Influenza/Human_Animal_Interface/Swine_Influenza/En/)
- 42 Fajardo-Dolci E., Hdez-Torres F., Santa Cruz-Varela J., Et Al. Perfil Epidemiologico De La Mortalidad Por Influenza En Mexico. Salud Publica De Mexico. 2009; 51(5):361-371.
- 43 Secretaria De Salud. Manual Para La Vigilancia Epidemiologica De Influenza. Dge. 2014; 18-15.
- 44 CDC [Página Principal En Internet]. Usa: The Association; C2016 [July 2016; Cited 2016 November 30] [About 3 Screens]. Aviable From: [Http://Www.Who.Int/Influenza/Human Animal Interface/Swine Influenza/En/](Http://Www.Who.Int/Influenza/Human_Animal_Interface/Swine_Influenza/En/)
- 45 Dominguez-Cherit G., Lapinzky S., Macias A., Et Al. Critally Iii Patients With 2009 Influenza A (H1n1) In Mexico. Jama. 2009; 309 (17):1880-1887.

- 46 Torres S., Lolster T., Schnitzler E., Et Al. High Mortality In Patients With Influenza A Ph1n1 2009 Admitted To A Pediatric Intensive Care Unit: A Predictive Model Of Mortality. *Pediatric Care*. 2012; 13(2): 78-83
- 47 Secretaria De Salud. Pandemia De Influenza 2009-2010. DGE. 2014; 7-43.
- 48 IDSA. Agents For The Treatment And Chemoprophylaxis Of Influenza Recommendations Of The Advisory Committee On Immunization Practices (ACIP). 2017; 1-22
- 49 Treanor J., Solomon C. Influenza Vaccination. *NEJM*. 2016; 1261-1268.
- 50 Secretaría de Salud [Página principal en internet] México: Asociación; C2016 [Octubre 2016; citado Enero 10 2017] [Cerca de 2 pantallas]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/articulos/iniciamos-la-vacunacion-2016-2017-contra-la-influenza-estacional>
- 51 CDC. [Página principal en internet] USA: Asociación; C2016 [Mayo 2016; citado Enero 11 2017] [Cerca de 1 pantallas]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/enes/flu/about/season/vaccine-selection.htm>
- 52 CDC. [Página principal en internet] USA: Asociación; C2016 [Mayo 2016; citado Enero 12 2017] [Cerca de 1 pantallas]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/enes/flu/professionals/diagnosis/molecular-assays.htm>
- 53. Secretaria de Salud de Perú. [Página principal en internet] Perú: Asociación; C2009 [Diciembre 2009; citado Enero 13 2017] [Cerca de 1 pantallas]. Disponible en: <http://gripeaargentina.blogspot.mx/2009/10/lista-de-paises-afectados-por-la.html>
- 54 DGE. Boletín Epidemiológico SINAVE. SSA. 2016; (52)33.

XIII ANEXOS

Tabla 1

| CASOS SOSPECHOSOS DE INFLUENZA A H1N1 SEGUN EL AÑO DE PRESENTACION EN EL SERVICIO DE PEDIATRIA DEL HCT, EN EL PERIODO NOVIEMBRE DE 2009 - DICIEMBRE DE 2016 | | | | | | | | | | |
|---|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|-------------|
| RESULTADOS | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | Total | |
| Caso Confirmado | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 6 | 9 | 7% |
| Caso descartado | 0 | 1 | 5 | 15 | 8 | 24 | 8 | 9 | 70 | 58% |
| Confirmado a otros virus de influenza | 0 | 0 | 0 | 3 (B) | 1 (A H3) | 1 (B) | 0 | 1 (B) | 6 | 5% |
| En estudio | 2 | 9 | 5 | 9 | 1 | 0 | 0 | 1 | 27 | 22% |
| Rechazada | 0 | 0 | | | | 3 | 3 | 3 | 9 | 7% |
| Total | 3 | 10 | 10 | 28 | 10 | 29 | 11 | 20 | 121 | 100% |

Fuente: Datos tomados de la Plataforma Informática SISVEFLU

Tabla 2

| LUGAR DE PROCEDENCIA DE LOS CASOS CONFIRMADOS POR INFLUENZA A H1N1 EN EL HCT SEGÚN DESENLACE DE LA ENFERMEDAD, PERIODO NOVIEMBRE 2009- DICIEMBRE 2016 | | | | | | |
|---|----------------|-------------|-----------|-------------|----------|--------------|
| MUNICIPIOS | SOBREVIVIENTES | | DEFUNCION | | TOTAL | Porcentaje |
| TEPIC | 2 | 50% | 1 | 20% | 3 | 33.3 |
| EL NAYAR | 1 | 25% | 2 | 40% | 3 | 33.3 |
| TECUALA | 0 | 0 | 1 | 20% | 1 | 11.1 |
| TUXPAN | 1 | 25% | 0 | 0 | 1 | 11.1 |
| XALISCO | 0 | 0 | 1 | 20% | 1 | 11.1 |
| TOTAL | 4 | 100% | 5 | 100% | 9 | 100.0 |

Fuente: Datos tomados de la Plataforma Informática SISVEFLU

Tabla 4

| REFERENCIA DE OTRAS UNIDADES MEDICAS AL HCT DE LOS PACIENTES CONFIRMADOS CON H1N1 EN EL PERIODO DE NOVIEMBRE 2009 A DIEMBRE DE 2016 | | | | | | |
|---|---------------|-------------|-------------|-------------|----------|-------------|
| Desenlace de la enfermedad | Si Referido | | No Referido | | TOTAL | |
| | Sobreviviente | 2 | 33% | 2 | 66% | 4 |
| Defunción | 4 | 67% | 1 | 33% | 5 | 55% |
| Total | 6 | 100% | 3 | 100% | 9 | 100% |

Fuente: Datos tomados de la Plataforma Informática SISVEFLU

Tabla 5

ADMINISTRACION DE TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO PREVIO AL INGRESO AL HCT EN LOS PACIENTES CONFIRMADOS CON H1N1 EN EL PERIODO DE NOVIEMBRE 2009 A DIEMBRE DE 2016

| Administración Tratamiento Antimicrobiano | REFERIDO DE OTRA UNIDAD HOSPITALARIA | | NO REFERIDO DE OTRA UNIDAD HOSPITALARIA | | TOTAL | |
|---|--------------------------------------|-------------|---|-------------|----------|-------------|
| | | | | | | |
| SI | 4 | 67% | 2 | 67% | 6 | 67% |
| NO | 2 | 33% | 1 | 33% | 3 | 33% |
| TOTAL | 6 | 100% | 3 | 100% | 9 | 100% |

Fuente: Datos tomados de la Plataforma Informática SISVEFLU

Tabla 6

DIAS DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD DE LOS PACIENTES CONFIRMADOS CON H1N1 EN EL PERIODO DE NOVIEMBRE 2009 A DIEMBRE DE 2016 AL INGRESO AL HCT

| DIAS | SOBREVIVIO | | DEFUNCION | | TOTAL | |
|--------------|------------|-------------|-----------|-------------|----------|-------------|
| | | | | | | |
| 1-3 DIAS | 3 | 75% | 1 | 20% | 4 | 44% |
| 4-7 DIAS | 1 | 25% | 3 | 60% | 4 | 44% |
| +8 DIAS | 0 | 0 | 1 | 20% | 1 | 11% |
| TOTAL | 4 | 100% | 5 | 100% | 9 | 100% |

Fuente: Datos tomados de la Plataforma Informática SISVEFLU

Tabla 7

DIAGNOSTICOS AL INGRESO AL HCT EN LOS PACIENTES CONFIRMADOS CON H1N1 AL MOMENTO DE INICIAR ANTIVIRAL EN EL PERIODO DE NOVIEMBRE 2009 A DIEMBRE DE 2016

| IDX | Frecuencia | % |
|-------------------------------|------------|--------------|
| Influenza H1N1 | 1 | 11.1 |
| Neumonía de etiología diversa | 3 | 33.3 |
| Síndrome Coqueluchoide | 1 | 11.1 |
| ICC | 1 | 11.1 |
| Dengue | 1 | 11.1 |
| IVU | 1 | 11.1 |
| Debut LLA L1 | 1 | 11.1 |
| Total | 9 | 100.0 |

Fuente: Datos tomados de la Plataforma Informática SISVEFLU

Tabla 8

| COMORBILIDADES DE LOS PACIENTES CONFIRMADOS CON H1N1 EN EL PERIODO DE NOVIEMBRE 2009 A DIEMBRE DE 2016 EN EL HCT | | | | |
|--|------------|-----------|------------|-------|
| COMORBILIDAD | SOBREVIVIO | DEFUNCION | FRECUENCIA | % |
| LLA L1 | 0 | 1 | 1 | 11.1 |
| **Desnutrición Severa | 1* | 2 | 3** | 11.1 |
| **Alteraciones del Neurodesarrollo | 1* | 1 | 2 | 22.2 |
| Genopatías y alteraciones congénitas | 0 | 1 | 1 | 11.1 |
| Ninguna | 4 | 0 | 4 | 44.4 |
| Total | 5 | 4 | 9 | 100.0 |

Fuente: Datos tomados de la Plataforma Informática SISVEFLU *Misma paciente que presentó 2 comorbilidades.

Tabla 9

| SINTOMATOLOGIA DE LOS PACIENTES CONFIRMADOS CON H1N1 EN EL PERIODO DE NOVIEMBRE 2009 A DIEMBRE DE 2016 EN EL HCT | | |
|--|------------|------|
| SINTOMAS | FRECUENCIA | % |
| | 9 | 100% |
| Tos | 9 | 100% |
| Rinorrea | 8 | 89% |
| Fiebre | 8 | 88% |
| Ataque al Edo. Gral. | 7 | 78% |
| Irritabilidad | 7 | 77% |
| *Inicio súbito síntomas | 6 | 67% |
| Artralgias | 6 | 67% |
| Mialgias | 6 | 67% |
| *Disnea** | 5 | 55% |
| Polipnea** | 5 | 55% |
| *Cianosis** | 4 | 44% |
| Odinofagia | 4 | 44% |
| Cefalea | 4 | 44% |
| Vomito | 1 | 11% |
| Dolor Torácico | 0 | 0% |
| Diarrea | | |

Fuente: Datos tomados de la Plataforma Informática SISVEFLU

Tabla 10

| RESULTADOS DE LABORATORIOS DE LOS PACIENTES CONFIRMADOS CON H1N1 EN EL PERIODO DE NOVIEMBRE 2009 A DIEMBRE DE 2016 EN EL HCT | | | | | | | | |
|--|------------------------|------|---------------------|------|--------------|------|-------|------|
| LABORATORIOS | Alterados para la Edad | | Normal para la edad | | No realizado | | TOTAL | |
| | % | FREC | % | FREC | % | FREC | % | FREC |
| Monocitos | 78% | 7 | 0% | 0 | 22% | 2 | 100% | 9 |
| Leucocitos totales | 56% | 5 | 22% | 2 | 22% | 2 | 100% | 9 |
| Linfocitos | 56% | 5 | 22% | 2 | 22% | 2 | 100% | 9 |
| Neutros | 44% | 4 | 33% | 3 | 22% | 2 | 100% | 9 |
| PCR | 44% | 4 | 11% | 1 | 44% | 4 | 100% | 9 |
| TGO | 44% | 4 | 11% | 1 | 44% | 4 | 100% | 9 |
| TGP | 44% | 4 | 11% | 1 | 44% | 4 | 100% | 9 |
| DHL | 22% | 2 | 67% | 6 | 11% | 1 | 100% | 9 |
| Plaquetas | 22% | 2 | 56% | 5 | 22% | 2 | 100% | 9 |
| CPK | 0% | 0 | 0% | 0 | 100% | 9 | 100% | 9 |
| Creatinina | 0% | 0 | 56% | 5 | 44% | 4 | 100% | 9 |

Fuente: Datos tomados de la Plataforma Informática SISVEFLU

Tabla 12

| DIAS DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD EN LOS PACIENTES CONFIRMADOS CON H1N1 AL MOMENTO DE INICIAR ANTIVIRAL EN EL PERIODO DE NOVIEMBRE 2009 A DIEMBRE DE 2016 EN EL HCT | | | | | | |
|--|------------|------|-----------|------|-------|------|
| | SOBREVIVIO | | DEFUNCION | | TOTAL | % |
| 2 DIAS | 1 | 25 | 1 | 20% | 2 | 22% |
| 3-5 DIAS | 3 | 75% | 0 | 0 | 3 | 33% |
| +6 DIAS | 0 | 0 | 4 | 80% | 4 | 44% |
| TOTAL | 4 | 100% | 5 | 100% | 9 | 100% |

Fuente: Datos tomados de la Plataforma Informática SISVEFLU

Tabla 13

| DIAS DE EIH DE LOS PACIENTES CONFIRMADOS CON H1N1 AL MOMENTO DE INICIAR ANTIVIRAL EN EL PERIODO DE NOVIEMBRE 2009 A DIEMBRE DE 2016 | | | | | | |
|---|------------|-----|-----------|-----|-------|-----|
| DIAS | SOBREVIVIO | | DEFUNCION | | TOTAL | |
| 1-3DIAS | 2 | 50% | 1 | 20% | 3 | 33% |
| 4-7DIAS | 2 | 50% | 0 | 0% | 2 | 22% |
| + 10 DIAS | 0 | 0% | 2 | 40% | 2 | 22% |
| + 20 DIAS | 0 | 0% | 1 | 20% | 1 | 11% |

| | | | | | | |
|--------------|----------|-------------|----------|-------------|----------|-------------|
| + 30 DIAS | 0 | 0% | 1 | 20% | 1 | 11% |
| TOTAL | 4 | 100% | 5 | 100% | 9 | 100% |

Fuente: Datos tomados de la Plataforma Informática SISVEFLU

Tabla 14

| DIAS DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD AL MOMENTO DE LA DEFUNCION EN LOS PACIENTES CONFIRMADOS CON H1N1 AL MOMENTO DE INICIAR ANTIVIRAL EN EL PERIODO DE NOVIEMBRE 2009 A DIEMBRE DE 2016 | | |
|---|------------|---------------|
| DIAS | Frecuencia | Porcentaje |
| De 0 a 10 días | 1 | 20% |
| De 11 a 20 días | 3 | 60% |
| Mayor de 30 días | 1 | 20% |
| Total | 5 | 100.0% |

Fuente: Datos tomados de la Plataforma Informática SISVEFLU

ESTUDIO DE CASO: Formato utilizado en el HCT en el área de epidemiología.

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE CASO DE INFLUENZA

I. DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE

FOLIO DE SERVICIO: _____

NOMBRE: _____ APELLIDO MATERNO: _____ APELLIDO PATERNO: _____

CURP: _____ FECHA DE NACIMIENTO: DA MES AÑO NACIONALIDAD: _____

ENTIDAD DE NACIMIENTO: _____ SEXO: MASC FEM EDAD: AÑOS MESES

RESIDENCIA ACTUAL

ENTIDAD: _____ JURISDICCIÓN: _____ MUNICIPIO: _____

LOCALIDAD: _____

CALLE: _____

ENTRE CALLES: _____ Y CALLES: _____ NUMERO EXTERIOR: _____ NUMERO INTERIOR: _____

TELÉFONO: _____

¿SE RECONOCE COMO INDÍGENA? SI NO NO SE DETERMINA ¿HABLA LENGUA INDÍGENA? SI NO NO SE DETERMINA OCUPACIÓN: _____

II. DATOS DE LA UNIDAD NOTIFICANTE

ENTIDAD: _____ JURISDICCIÓN: _____ MUNICIPIO: _____

LOCALIDAD: _____ INSTITUCIÓN: _____ CLASE: _____

NOMBRE DE LA UNIDAD: _____

TIPO DE PACIENTE: HAMBULATORIO HOSPITALIZADO

FECHA DE ATENCIÓN: DA MES AÑO

SERVICIO DE ORIGEN: INSPECTORADO SECCIÓN INTERNA SECCIÓN DE EMERGENCIAS ADULTOS SECCIÓN DE EMERGENCIAS PEDIATRA HUP SECCIÓN DE EMERGENCIAS

FECHA DE INGRESO AL HOSPITAL: DA MES AÑO

III. DATOS CLÍNICOS

FECHA DE INICIO DE SIGNOS Y SÍNTOMAS: DA MES AÑO

¿TENDIÓ O HA TENDIDO ALGUNO DE LOS SIGUIENTES SÍNTOMAS?

| | SI | NO | | SI | NO |
|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| INICIO SUBITO DE LOS SÍNTOMAS | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | HELIOSIS | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| FIEBRE | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | ATAQUE AL ESTADO GENERAL | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| TOS | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | RAQUICIA | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| CEFALGIA | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | POLIPNEA | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| DISPNEA | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | VÓMITO | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| IRITABILIDAD | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | DOLOR ABDOMINAL | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| DIARREA | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | CONJUNTIVITIS | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| DOLOR TORÁCICO | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | DIARRHEA | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ORRINORRHOYA | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | OTRO | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ORRINORRHOYA | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | |

DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA: ENFERMEDAD TIPO INFLUENZA (IT) INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA GRAVE (IRAG)

1. ¿DESDE EL INICIO DE LOS SÍNTOMAS HA RECIBIDO ALGUN TRATAMIENTO? SI NO

2. ¿SE RECIBIÓ TRATAMIENTO CON ANTIMICROBIANOS? SI NO

3. ¿SE RECIBIÓ TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES? SI NO

4. ¿SE LE DIAGNOSTICÓ NEUMONÍA? SI NO

5. ¿EL PACIENTE FUE INTENSIFICADO? SI NO

IV. ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS

¿TUVO CONTACTO CON OTROS CASOS DE INFLUENZA DOS SEMANAS PREVIAS? SI NO NO SE DETERMINA

¿DURANTE LAS SEMANAS PREVIAS AL INICIO DE LOS SÍNTOMAS TUVO CONTACTO CON:

| | SI | NO |
|-------------|--------------------------|--------------------------|
| AVES | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| CERDOS | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| OTRO ANIMAL | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

¿REALIZÓ ALGUN VIAJE DURANTE ESTA ÚLTIMA SEMANA? SI NO

¿RECIBIÓ VACUNA CONTRA INFLUENZA ESTACIONAL? SI NO

FECHA DE APLICACIÓN DE LA VACUNA ESTACIONAL: DA MES AÑO

V. LABORATORIO

¿SE LE TOMÓ MUESTRA AL PACIENTE? SI NO

FECHA DE TOMA: DA MES AÑO

TIPO DE MUESTRA:

LABORATORIO DE REFERENCIA: _____

FECHA DE RESULTADO: DA MES AÑO

RESULTADO: _____

VI. EVOLUCIÓN

EVOLUCIÓN: ALTA CASO GRAVE CASO NO GRAVE DEFUNCIÓN

FECHA DE EGRESO: DA MES AÑO

FOLIO DE CERTIFICADO DE DEFUNCIÓN: _____

MÉDICO TRATANTE: _____ NOMBRE DE QUIEN LLENÓ EL FORMATO: _____ NOMBRE DE QUIEN AUTORIZÓ: _____

TABLA DE RECOLECCION DE DATOS

| HALLAZGOS FISICOS | | |
|---|-------------------------|-------------|
| Sexo | M | F |
| Edad **** 0-12 meses 12-24 meses 24 meses a 5 años Mayor de 5 años | | |
| Antecedente de Prematurez | | |
| Factores sociales: Edad Materna Etnia | | |
| Referido de otro hospital | Si | No |
| Tratamiento Médico Previo | Si | No |
| Atención medica en primeras 72hrs del inicio del cuadro | Si | no |
| Enfermedad Subyacente *Asma *Obesidad *Trastornos Neurológicos *Broncodisplasia Pulmonar * presencia de enfermedad congénita *Enfermedad cardiaca | Si (cuales) | No |
| Vacunación ✓ Influenza | Si | No |
| FR | 14x-50x | +50x |
| FC | Taquicardia Normal | Bradicardia |
| Temperatura | 36-38.4C | 38.5 o mas |
| Oximetría *** | + 90% | Menor 90% |
| Síntomas GI • Diarrea • vomito • Dolor abdominal | Si | No |
| Síntomas Respiratorios • Tos • Rinorrea • coriza • odinofagia • Dolor torácico • estornudos • congestión nasal. • Sibilancias • Disnea • Cianosis | | |
| Síntomas Generales • Ataque al edo. general • artralgias • mialgias • postración | | |
| Síntomas Neurológicos • Cefalea • Irritabilidad | | |
| Gasometría: " PH Co2 Po2 SO2 | | |
| DHL | + 1000U/L | -1000U/L |
| | +1000U/L | -1000U/L |
| CPK (Creatina Quinasa) | | |
| Leucocitos ✓ Linfocitos ✓ Monocitosis ✓ Neutrofilos ✓ Trombocitopenia | | |

| | | |
|---|--------------------------|--------|
| Cr | | |
| TGO/AST | | Normal |
| TGP/ALT | | Normal |
| *Coinfeccion Hemocultivo Central/Periférico Cultivo de Secreción Bronquial Panel Viral | Si (positivo?) | No |
| RX: | Neumonía Característica | |
| Uso de O2 | Si | No |
| VM | Si (inicio/duración) | no |
| Uso de Antibióticos | Si (cuales) | No |
| Tratamiento Antiviral | Si (a partir de que día) | No |
| ***USO AMINAS | | |
| Uso de Esteroide | Si | no |
| Días de EIH | | |
| Día de toma de muestra para influenza | | |
| Mortalidad | Si | no |
| Causas de muerte <ul style="list-style-type: none"> • FOM • PARDS • Choque septico | | |
| Estancia en UTIP | | |
| Día de diagnóstico de influenza | | |

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| ACTIVIDADES | TIEMPO DE ACTIVIDAD | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---------------------|----|----|----|-----|----|----|----|-----|----|----|----|-----|----|----|----|-----|----|----|----|-----|----|----|----|-----|----|----|----|----|----|----|----|
| | JULIO | | | | AGO | | | | SEP | | | | OCT | | | | NOV | | | | DIC | | | | ENE | | | | | | | |
| | S1 | S2 | S3 | S4 | S1 | S2 | S3 | S4 | S1 | S2 | S3 | S4 | S1 | S2 | S3 | S4 | S1 | S2 | S3 | S4 | S1 | S2 | S3 | S4 | S1 | S2 | S3 | S4 | | | | |
| PLANEACION DE ACTIVIDADES | S1 | S2 | S3 | S4 | | | | | | | | | | | | | S1 | S2 | S3 | S4 | S1 | S2 | S3 | S4 | S1 | S2 | S3 | S4 | S1 | S2 | S3 | S4 |
| BUSQUEDA DE BIBLIOGRAFIA Y RECOLECCION DE DATOS | | | | | S1 | S2 | S3 | S4 | S1 | S2 | S3 | S4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MARCO TEORICO* Realizar, revisar, corrección | | | | | | | | | S1 | S2 | S3 | S4 | S1 | S2 | S3 | S4 | S1 | S2 | S3 | S4 | S1 | S2 | S3 | S4 | | | | | | | | |
| METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION Planear, realizar, modificar, plan piloto | | | | | | | | | | | | | | | | | S1 | S2 | S3 | S4 | S1 | S2 | S3 | S4 | S1 | S2 | S3 | S4 | S1 | S2 | S3 | S4 |
| ANALISIS DE RESULTADOS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | S1 | S2 | S3 | S4 |
| CONCLUSION | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | S1 | S2 | S3 | S4 |

