

(I)

**INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE
BAJA CALIFORNIA
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA Y VINCULACIÓN
HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**



TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:

**“FACTORES PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUMONÍA
ATÍPICA EN HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA: ESTUDIO DE COHORTE
PROSPECTIVO”**

**TRABAJO TERMINAL PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A:

DR- CHRISTIAN BUELNA CANO

MEXICALI, B.C. FEBRERO DEL 2016

(II)

(III)

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI
COORDINACION DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



TÍTULO DE INVESTIGACIÓN

**“FACTORES PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUMONÍA
ATÍPICA EN HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA: ESTUDIO DE COHORTE
PROSPECTIVO”**

**TRABAJO TERMINAL PARA OBTNER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A:

DR- CHRISTIAN BUELNA CANO

MEXICALI, B.C. FEBRERO DEL 2016

(IV)

(V)

**INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE
BAJA CALIFORNIA
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA Y VINCULACIÓN
HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**



TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:

**“FACTORES PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUMONÍA ATÍPICA EN
HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA: ESTUDIO DE COHORTE PROSPECTIVO”**

**TRABAJO TERMINAL PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A:

DR- CHRISTIAN BUELNA CANO

DIRECTOR DE TESIS Y ASESORES

DR. SAMUEL NAVARRO ALVÁREZ

DR. CLEMENTE HUMBERTO ZÚNIGA GIL

DR. RUFINO MENCHACA DÍAZ

MEXICALI, B.C. FEBRERO DEL 2016

(VI)

(VII)

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI
COORDINACION DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**



TÍTULO DE INVESTIGACIÓN

**“FACTORES PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUMONÍA ATÍPICA EN
HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA: ESTUDIO DE COHORTE PROSPECTIVO”**

**TRABAJO TERMINAL PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A:

DR- CHRISTIAN BUELNA CANO

DIRECTOR DE TESIS Y ASESORES

DR. SAMUEL NAVARRO ALVÁREZ

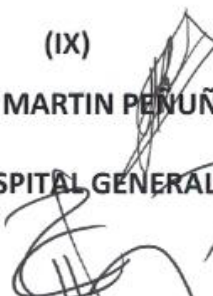
DR. CLEMENTE HUMBERTO ZÚNIGA GIL

DR. RUFINO MENCHACA DÍAZ

MEXICALI, B.C. FEBRERO DEL 2016

(VIII)

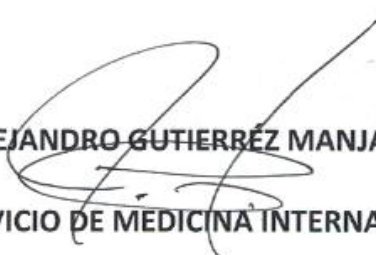
(IX)


DR. FERNANDO MARTIN PENUÑURI YEPÍZ

DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA


DR. CLEMENTE HUMBERTO ZUNIGA GIL

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN


DR. FRANCISCO ALEJANDRO GUTIERREZ MANJARREZ

JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA


DR. GUILLERMO ESTOLANO HERNÁNDEZ

PROFESOR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA


DR. SAMUEL NAVARRO ALVÁREZ

ASESOR DE LA INVESTIGACIÓN


DR. CHRISTIAN BUELNA CANO

SUSTENTANTE DEL EXAMEN PARA OBTENER EL DIPLOMA DE

ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

(x)

(XI)

ÍNDICE

• Resumen.....	XII
• Antecedentes.....	14
• Planteamiento del problema.....	33
• Justificación.....	34
• Objetivos.....	35
• Hipótesis.....	36
• Diseño del estudio.....	37
• Características de los sujetos.....	38
• Criterios de selección.....	41
• Variables.....	42
• Análisis estadístico.....	43
• Resultados.....	45
• Conclusión.....	48
• Discusión.....	49
• Referencias.....	51
• Anexos.....	55
• Índice de tablas y figuras	

(XII)

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: A partir del año 2009, se han suscitado varios brotes de influenza con alta letalidad en nuestro país. En el Hospital General de Tijuana se atienden con frecuencia cada vez mayor, pacientes con influenza complicada, con desenlaces fatales en muchos casos. Esta investigación permitirá identificar factores pronóstico relacionados a desenlaces fatales en pacientes con neumonía atípica ocasionada por el virus de la influenza.

OBJETIVOS: Identificar factores pronósticos asociados a letalidad por neumonía atípica en pacientes atendidos en el Hospital General de Tijuana que pueden ser reconocidos desde el ingreso.

MATERIAL Y MÉTODOS: Es un estudio cohorte prospectivo, longitudinal y analítico. El universo de estudio fueron todos los pacientes ingresados por neumonía atípica del 1º de Diciembre del 2013 al 28 de Febrero del 2014 en el Hospital General de Tijuana.

RESULTADOS: De noviembre del 2013 a febrero del 2014 se seleccionaron 83 pacientes presentaron el diagnóstico de neumonía atípica en el Hospital General de Tijuana. De los 67 pacientes incluidos en el presente análisis, 27 (40.3%) alcanzaron su alta hospitalaria por mejoría y 40 (59.7%) se egresaron por defunción.

En el análisis bivariado se identificaron como predictores de supervivencia la edad, el índice de SOFA, el índice de Kirby, la trombocitopenia, la coagulopatía, la insuficiencia renal y el infiltrado a cuatro cuadrantes.

En el análisis multivariado se observa que se mantienen con significancia estadística el índice de Kirby, la trombocitopenia, el número de cuadrantes infiltrados y el índice de SOFA.

CONCLUSIONES: Los factores de riesgo que incrementan el riesgo de morir en el paciente hospitalizado al ingreso por neumonía atípica al ingreso fueron pacientes mayores de 65 años de edad, SOFA mayor 9, índice de Kirby menor a 100, trombocitopenia, coagulopatía, insuficiencia renal e infiltrado en 4 cuadrantes en la radiografía de tórax inicial.

En el análisis multivariado se observa que se mantienen con significancia estadística el índice de Kirby, la trombocitopenia, el número de cuadrantes infiltrados y el índice de SOFA.

ANTECEDENTES

Introducción

El 21 de abril de 2009, el Centro de Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) informaron la detección de 2 casos de infección humana con influenza 2009 A (H1N1) en California. El mayor número de casos con enfermedad crítica y de muerte se produjo en México entre el 18 de marzo de 2009 al 1 de junio de 2009, con 5.029 casos y 97 muertes documentadas. Para el 30 de agosto del 2009, había más de 116 046 casos con 2.234 muertes en las Américas y 277 607 casos documentados y al menos 3.205 muertes en todo el mundo. Domínguez et al reportaron 58 casos en México de pacientes quienes desarrollaron enfermedad crítica de casos confirmados, probable o sospechosos de influenza A (H1N1). Enfermos críticos ocurrieron en 58 de 899 pacientes (6.5%) admitidos por influenza A (H1N1). Características clínicas eran de edad media de 44 años, sexo femenino 53%, 21% eran obesos, todos presentaron fiebre con 1 síntoma respiratorio y todos los pacientes requieren ventilación mecánica invasiva (VMI) y una media de ventilación de 15 días en sobrevivientes y 7.5 días en no sobrevivientes con una mortalidad de 41.4%. Los factores de riesgo de mortalidad fueron los pacientes que al inicio presentaron hipoxemia severa, aumento de niveles séricos de creatina kinasa, aumento de creatinina y disfunción orgánica. Pacientes con tratamiento con inhibidores de neuroaminidasa vs no tratamiento fue asociada a mejoría en sobrevida (Domí et al., 2015).

Pérez E et al, analizaron 2 bases de datos de pacientes afiliados al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) del periodo abril 2009 a febrero 2010 de pacientes con infección por influenza A (H1N1). En abril 2010, el IMSS reportó 173,392 casos de sospecha de infección de influenza, 20,000 casos confirmados y 15,606 pacientes hospitalizados con 754 defunciones, mortalidad hospitalaria 20% (54% hombres). Factores de riesgo de mortalidad con 42.2% sin factores, 23% hipertensión y diabetes mellitus (DM) 5.7% (Domí et al., 2015). La pandemia influenza A (H1N1) fue asociada con un exceso de mortalidad por todas las causas de 11.1 por 100,000 personas y una pérdida de años de vida de

445,000 años durante los 3 brotes en México, de abril a diciembre 2009 (Pérez-Flores et al., 2014).

Kumar et al, realizaron un estudio observacional prospectivo de 168 pacientes críticos con infección por influenza A (H1N1) en Canadá del 16 de abril al 12 de agosto del 2009. Características clínicas fueron pacientes con edad media de 32.3 años, 67% sexo femenino, 30% niños y obesidad 33%. Pacientes con VMI fue 81% con una media de ventilación de 12 días. Terapia de rescate pulmonar con bloqueo neuromuscular (28% pacientes), ventilación oscilatoria de alta frecuencia (11.9%), oxigenación de membrana extracorporea (4.2%) y ventilación en pronación (3.0%). Mortalidad a los 28 días de 14.3% y a los 90 días de 17.3% (Infection et al., 2014).

Louice J et al describieron las características clínicas y epidemiológicas de la pandemia de influenza entre 23 de abril al 11 de agosto del 2009 en residentes de California. Durante este periodo 1088 casos de hospitalización debido a infección por influenza A (H1N1), con media de 27 años y 68% con un factor de riesgo para complicaciones de influenza estacional (obesidad 48%, enfermedad pulmonar crónica 37%, enfermedad cardíaca 15%, HTA 17%, DM 11% y embarazo 10%). Los síntomas más comunes fue fiebre, tos y dificultad respiratoria en mas del 80%. 66% con lesiones en radiografía de tórax y 31% requirió ingreso a cuidados intensivos. Mortalidad fue 11% (118 casos) con un aumento de mortalidad en personas de mayores de 50 años (18-20%) y la etiología más común fue neumonía viral, además de síndrome de dificultad respiratoria agudo (Louie et al., 2009).

Debido a la pandemia de influenza A (H1N1) 2009, en Marzo 2010 las muertes de casos confirmados por OMS fueron 17,700 personas. En Estados Unidos se estimo del 2009 al febrero 2010 59 millones de infecciones, 265,000 hospitalizaciones y 12,000 muertes por infección por influenza A (H1N1). Aproximadamente 9 a 31% de los pacientes hospitalizados se admitieron a UCI, mientras el 14 a 46% fallecieron (Bautista, 2010). Dawood F et al estimaron la mortalidad global asociada a los primeros 12 meses de la circulación de influenza A (H1N1). Se reportaron del periodo abril 2009-agosto 2010 18500 muertes confirmadas por la OMS, se cree que fue solo una fracción de las muertes asociadas a influenza A (H1N1). Estos investigadores calcularon el rango de mortalidad

respiratoria usando el tasa de ataque sintomático asociada al virus y tasa de mortalidad de casos sintomáticos. Se estimó una mortalidad global debido a causa respiratoria de 201,000 muertes (rango 107,700-395,600) con un adicional de 83,300 muertes cardiovasculares (46,000-179,000) asociadas a la pandemia influenza A (H1N1). 80% de las muertes respiratorias y cardiovasculares son en pacientes menores de 65 años y 51% ocurrió en el suroeste de Asia y África (Dawood et al., 2012).

Dávila J et al compararon características demográficas y geográficas de pacientes con infección respiratoria severa aguda (SARI) con influenza confirmada durante la temporada de influenza octubre 2013-marzo 2014 en IMSS. Se reportó un total 14,236 hospitalizaciones y una mortalidad de 1,163 pacientes (8.2%). La localización geográfica de hospitalizaciones fue 41% en estados del centro, 14.4% en sureste y 44.3 % en otros estados. El rango de hospitalizaciones y mortalidad fueron mayor en pacientes entre 30 y 59 años (54.7%) (Dávila-Torres et al., 2015).

En el 2014 más del 60% de las hospitalizaciones y muertes confirmadas por laboratorio asociadas a infección por influenza en pacientes menores de 65 años se atribuyen a influenza A (H1N1). No hay cambios significativos en antígenos comparados con 2009. La relación con adultos jóvenes puede deberse con la baja inmunización en este grupo de edad y la inmunidad cruzada a H1N1 pdm09 de los adultos mayores con las exposiciones previas a los antígenos del virus (Napolitano, Angus, & Uyeki, 2014).

Fisiopatología

La mayoría de las personas infectadas con el virus de la influenza presentan cuadros autolimitados y sin complicaciones, síntomas agudos febriles respiratorios o son asintomáticos. Sin embargo, la enfermedad severa y complicaciones debido a la infección, incluida la hospitalización y la muerte, puede ocurrir en personas de edad avanzada, en personas muy jóvenes, en las personas con condiciones médicas subyacentes (incluyendo pulmonar y la enfermedad cardíaca, la diabetes y la inmunosupresión), y en personas previamente sanas. El tratamiento temprano con medicamentos antivirales puede reducir

la gravedad y duración de los síntomas, hospitalizaciones y complicaciones (otitis media, bronquitis, neumonía), y puede reducir el uso de los servicios de consulta externa y antibióticos, la extensión y cantidad de la replicación viral, y posiblemente de mortalidad en ciertas poblaciones. La vacunación es el mejor método para prevenir la influenza, pero los antivirales también pueden ser utilizados como medio primario o secundario de la prevención de la transmisión de la influenza en ciertos escenarios (Harper et al., 2009).

Los virus de influenza pertenecen a la familia de Orthomyxoviridae, con una cubierta lípida con contenido de ARN. De los 3 serotipos conocidos de influenza (A, B, y C), sólo los tipos A y B causan enfermedades frecuentes y en ocasiones graves en los seres humanos. Sólo hay 1 tipo de influenza B, mientras que la gripe A tiene varios subtipos, que se caracteriza por una combinación de 16 genes de hemaglutinina (HA) y 9 de neuraminidasa (NA) que codifican para la envoltura viral y proteínas de superficie. Estas proteínas juegan un papel en la entrada y la salida del virus de las células epiteliales respiratorias humanas dentro de la cual los virus se replican. Generalmente la respuesta inmune humana se dirige principalmente a la proteína HA del virus, por lo que la vacuna contra la influenza estacional se caracteriza principalmente por su HA. De estos 16 subtipos de HA, 6 se han encontrado en infecciones humanas (H1, H2, H3, H5, H7 y H9). Sólo 3 subtipos de HA (H1, H2, H3) y 2 subtipos de NA (N1, N2) han causado pandemias en humanos (Tang, Shetty, Lam, & Hon, 2010).

El ciclo de vida del virus de influenza es iniciado por fijación de la hemaglutinina viral a receptores de la célula huésped. Posterior a la fusión viral a la membrana celular del huésped mediada por la hemaglutinina viral y endocitosis, el complejo ribonucleoproteico viral es liberado en el citoplasma y transportado hacia el núcleo donde es replicado y transcrito por el complejo polimerasa del virus. El nuevo complejo ribonucleoproteico formado y las proteínas estructurales son transportada a la membrana, donde el nuevo virus es formado.

El virus de influenza se unen a ácidos siálicos unidos a oligosacáridos de glucoproteínas o glucolípidos en la superficie de células huésped. Los ácidos siálicos se pueden vincular a la penúltima galactosa a través de diferentes enlaces, tales como un enlace $\alpha 2,3$ - o un

enlace $\alpha 2,6$ -(Sia $\alpha 2,3$ Gal o Sia $\alpha 2,6$ Gal). Las células epiteliales en la tráquea humana contienen predominantemente Sia $\alpha 2,6$ Gal, mientras Sia $\alpha 2,3$ Gal se encuentra en determinadas células alveolares. La hemaglutinina media la unión y neuroaminidasa media la liberación de ácidos siálicos por lo tanto deben ser balanceados para la replicación eficiente del virus. La proteína neuroaminidasa codifica una sialidasa que escinde los ácidos siálicos de los ácidos siálicos unidos a oligosacáridos; esta actividad enzimática es vital para la infección y la liberación de los virus de las células huésped, sino el virus de otro modo quedaría atrapado por los ácidos siálicos en el moco o permanecerían unidos a los ácidos siálicos de la célula huésped. La replicación y transcripción viral es catalizada por el complejo polimerasa, compuesto por proteína PB2, PB1 y PA. Aunque estas tres subunidades influyen en su virulencia, PB2 es la principal polimerasa determinante de la virulencia y de la adaptación en la nueva célula huésped (Neumann & Kawaoka, 2015).

La detección de virus a partir de muestras clínicas generalmente se equipara a la infecciosidad del virus de influenza, la duración de detección depende de varios factores incluyendo la edad, la enfermedad clínica, el tratamiento con agentes antivirales y método de detección de virus. La duración media de eliminación viral fue 3-9 días en casos comunitarios, 7-10 días en casos hospitalarios y 13-18 días en casos que los pacientes fueron admitidos a cuidados intensivos con 80% o mas de los casos de eliminación viral a los 18 días en 2 a 3 estudios (Fielding, Kelly, Mercer, & Glass, 2014).

La pandemia de influenza española de 1918 fue resultado de una extraordinaria capacidad del virus a aumentar la susceptibilidad a infecciones bacterianas, particularmente en adultos de 20-40 años. Un análisis de mas de 8,000 autopsias mostró neumonía bacteriana en 92% de los casos fatales de influenza en 1918. Muestras de la pandemia de influenza en Asia 1956-57 y pandemia H1N1 2009 reporto neumonía bacteriana en 30-50% de los casos fatales. La infección con el virus de la influenza tiene efectos potentes sobre tanto la densidad y la duración de la carga bacteriana. La densidad bacteriana en la nasofaringe después de la infección por influenza se puede aumentar 100 000 veces en comparación con pacientes recién infectados. La duración de la carga se extiende dos

veces a cinco veces. Aunque los efectos pueden durar semanas después de la infección, la magnitud del efecto disminuye con el tiempo después de los primeros 7-10 días después de la inoculación viral. La transmisión bacteriana se incrementa por infecciones por influenza y es impulsado por el aumento de la densidad bacteriana en la vía aérea. La susceptibilidad para una enfermedad bacteriana invasiva y neumonía son mas pronunciada en los primeros 7 días posterior a la infección particularmente del 3ro al 7mo día, donde el pico concentración bacteriana en pulmón y sangre es mayor (Mina & Klugman, 2014).

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda provocado por infección por influenza involucra el daño de la barrera epitelio-endotelial, edema alveolar e insuficiencia respiratoria. La parte más importante de la barrera epitelio-endotelial es el epitelio alveolar, reforzada por uniones estrechas. Virus de la influenza se dirige a estas células epiteliales, lo que reduce la actividad de la bomba de sodio, dañan las uniones estrechas y provocando muerte de las células infectadas. Células epiteliales infectadas producen citocinas que atraen leucocitos y activan las células endoteliales adyacentes. Leucocitos activados de las células endoteliales e infiltradas estimulan aún más la infiltración y leucocitos inducen la producción de especies reactivas de oxígeno y óxido nítrico que dañan la barrera. Los macrófagos activados también causan apoptosis directa de las células epiteliales (Short, Kroeze, Fouchier, & Kuiken, 2014).

Factores de riesgo

Los virus de influenza pueden ser detectados en la población en general durante todo el año, pero el pico en los meses de invierno. En el hemisferio norte, la temporada de la gripe estacional humana pico es en febrero, mientras que en el hemisferio sur, donde se producen los meses de invierno, entre mayo y agosto, la gripe por lo general alcanza su máximo en junio o julio. Influenza tiene un periodo corto de incubación aproximadamente 2 días (rango 1-5 días), durante la fase inicial de la enfermedad, hay una concentración

alta del virus en secreciones respiratorias responsable de la transmisión por vía aérea (Cunha, 2010).

Las personas de alto de riesgo de complicaciones quienes son consideradas para tratamiento antiviral son infantes no vacunados de 12-24 meses, pacientes con asma o EPOC, enfermedad cardíaca significativa, enfermedades inmunosupresoras o con tratamiento recibiendo inmunosupresor, infectadas con VIH, anemia de células falciformes o hemoglobinopatías, disfunción renal crónica, cáncer, enfermedad metabólica crónica como diabetes mellitus, enfermedad neuromuscular, epilepsia o deterioro cognitivo, mayores de 65 años o trabajador de la salud (Bautista, 2010).

La obesidad se asocia a un estado proinflamatorio y resistencia a la insulina que podría aumentar la morbimortalidad en los pacientes infectados por influenza A H1N1, además de la frecuente asociación entre obesidad y otras enfermedades crónicas. En las primeras series publicadas de pacientes infectados por influenza A H1N1, los pacientes con índice de masa corporal ≥ 30 kg/m² representaban un alto porcentaje de los que requirieron hospitalización e ingreso en UCI, y muerte. En series posteriores, y tras el avance de la pandemia, la presencia de obesidad sigue siendo el factor de riesgo más frecuentemente descrito, y la segunda en los pacientes adultos ingresados en UCI, con una prevalencia significativamente superior en los pacientes fallecidos (27,6%) en el registro español CCAES. Sin embargo, otros estudios no han podido encontrar una asociación entre mortalidad y obesidad. En las mujeres gestantes se ha documentado un aumento de la morbimortalidad durante la pandemia de influenza. Los cambios inmunológicos que se producen durante el embarazo, el aumento de los requerimientos ventilatorios, la disminución de la capacidad residual funcional y de la presión oncótica predisponen a las gestantes y púerperas a enfermedad pulmonar grave por virus de la gripe.

Diagnóstico

El diagnóstico de gripe es fundamentalmente clínico para la mayoría de los pacientes, sobre todo durante los picos de la gripe estacional y en brotes epidémicos. La

combinación de fiebre y tos en las 48 h previas al inicio del resto de los síntomas respiratorios tiene un valor predictivo positivo del 79%, con buena correlación con los resultados de la reacción en cadena de la polimerasa en transcripción reversa (rt-PCR) en tiempo real. Incluso en estos periodos es frecuente la aparición de presentaciones atípicas (ancianos, niños pequeños, inmunocomprometidos y alguna otra condición crónica previa) en las que puede faltar el cuadro febril, predominar los síntomas digestivos o carecer de síntomas respiratorios (Rodríguez et al., 2012).

Influenza es asociada con una gran variedad de signos y síntomas que varía con la edad, enfermedades crónicas, complicaciones y estado inmunológico. Infantes pueden presentar fiebre y sospecha de sepsis. Diarrea puede ocurrir en mas 28% de los infantes y niños. Aunque los síntomas respiratorios superiores con síntomas sistémicos constituyen la presentación más común, manifestaciones severas no pulmonares y coinfección bacteriana pueden ocurrir (Harper et al., 2009).

Clínicamente, la gripe suele ser una enfermedad autolimitada. Después de un período de incubación promedio de alrededor de 2 días, inicio de la enfermedad se caracteriza por la aparición repentina de fiebre y escalofríos acompañados de dolor de cabeza, mialgia generalizada, rinorrea, dolor de garganta y tos. Los síntomas gastrointestinales como vómitos, dolor abdominal y diarrea¹¹. Manifestaciones que involucran el sistema nervioso central pueden ser observadas, incluyendo la encefalopatía, encefalitis postinfluenza, mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré y encefalitis aguda necrotizante. Miositis a menudo se produce en 3 días (rango 0-18 días) después de la aparición de la enfermedad. La miocarditis es una complicación poco frecuente (Tang et al., 2010).

Cinco presentaciones clínicas con la gripe H1N1 2009 se observaron comúnmente: neumonitis viral, las exacerbaciones de asma o EPOC, las exacerbaciones de otra enfermedad subyacente (como insuficiencia cardíaca crónica o enfermedad renal crónica), la neumonía bacteriana secundaria, y croup / bronquiolitis en la población pediátrica. La presentación clínica más frecuente de ingreso en la UCI fue el de neumonitis viral, y la mayoría de estos pacientes presentó con hipoxemia rápidamente progresiva y refractaria e infiltrado alveolar bilateral en la radiografía de tórax¹⁹. La radiografía de tórax inicial se

encuentra sin o mínimo infiltrados. Posterior a las 48 horas aparecen infiltrados intersticiales bilaterales. Presencia de infiltrados focales o lobares en la radiografía de tórax inicial indica neumonía bacteriana simultánea (Cunha, 2010).

Se le debe realizar pruebas para confirmar la infección de influenza durante la temporada de influenza a todo paciente ambulatorio inmunocompetente de cualquier edad con alto riesgo de complicaciones por influenza presentando síntomas respiratorios febriles agudos en los primeros 5 días de inicio de la enfermedad. En los pacientes inmunocomprometido de cualquier edad con síntomas respiratorios febriles independientemente del inicio del cuadro clínico. Paciente hospitalizado de cualquier edad con síntomas respiratorios y febriles, independientemente del tiempo de inicio. Anciano o infantes con sospecha de sepsis o fiebre de origen desconocido. El personal de salud, residentes o visitantes de una institución que experimentan un brote de influenza que se presentan con síntomas respiratorios febriles, dentro de los 5 días después del inicio de la enfermedad (Harper et al., 2009).

Las muestras para el diagnóstico deben ser tomadas en cuanto se establezca el diagnóstico clínico de sospecha de gripe, en pacientes que requieran hospitalización o ingreso en UCI. Las muestras respiratorias deben ser tomadas lo más precozmente posible después del inicio de los síntomas (idealmente en las primeras 48-72 h), para maximizar la sensibilidad de las técnicas. En pacientes hospitalizados, las muestras pueden ser tomadas de distintos puntos del tracto respiratorio superior o inferior. En los pacientes ventilados se deben tomar muestras respiratorias del tracto superior, mediante frotis o aspirado nasofaríngeo, y del tracto inferior. Hasta en el 20% de los pacientes con neumonía viral, que tienen muestras respiratorias altas negativas, pueden detectarse virus en las muestras obtenidas de las vías respiratorias inferiores. Por ello se deben realizar tomar muestra de tracto respiratorio inferior, en aquellos pacientes graves con sospecha de neumonía viral y, en caso de negatividad, repetir la prueba en las 48-72 h siguientes. El virus de la gripe persiste en las secreciones de pacientes inmunocompetentes de 5 a 7 días de media, pero este periodo de eliminación puede prolongarse en los mismos y sobre todo en ancianos, niños pequeños, pacientes crónicos, inmunocomprometidos, pacientes

más graves y los que desarrollan síndrome de insuficiencia respiratorio agudo (Rodríguez et al., 2012).

Los métodos de prueba para influenza son PCR en tiempo real, inmunofluorescencia, prueba rápida de diagnóstica de influenza, cultivo viral y pruebas serológicas. PCR en tiempo real es actualmente las más sensibles y específicas de modalidades de prueba para la gripe, con resultados disponibles dentro de 4-6 horas después de la entrega de la muestra. PCR en tiempo real muestra mayor sensibilidad que el cultivo viral, se puede utilizar como prueba de confirmación, y es útil para diferenciar rápidamente entre tipos y subtipos de influenza. Tinción de anticuerpos fluorescentes directa o de inmunofluorescencia indirecta para la detección de antígeno de la gripe se utilizan como pruebas de detección. Inmunofluorescencia expone una sensibilidad y especificidad ligeramente menor que el aislamiento viral en cultivo celular, pero los resultados están disponibles en cuestión de horas después de la entrega de la muestra. Las pruebas de detección de antígenos disponibles en la actualidad proveen resultados en 10 a 30 minutos, pero muestran disminución de la sensibilidad (70% -90% en niños y del 40% al 60% en los adultos), en comparación con la PCR en tiempo real y el cultivo viral (Harper et al., 2009).

La carga viral en el tracto respiratorio superior alcanza su pico durante los 2 primeros días después del comienzo de los síntomas y decrece rápidamente con el tiempo, en relación directa con el incremento de anticuerpos neutralizantes locales y sistémicos, cuantificables mediante procedimientos de seroneutralización. En los casos no complicados lo habitual es que no se detecte ARN viral en el tracto respiratorio superior al final de la primera semana después del inicio de los síntomas. Los niños y los pacientes inmunodeprimidos pueden sin embargo excretar virus infectivo durante un periodo de tiempo más prolongado. Teniendo presente estas variables se deberá así realizar la toma de muestra respiratoria lo más precozmente posible a partir de la aparición de los síntomas, sin descartar muestras en momentos posteriores en función del tipo de paciente, como ocurre en los casos complicados con sintomatología grave respiratoria en pacientes con ingreso en UCI. El aspirado nasofaríngeo ofrece un mayor rendimiento

diagnóstico que el exudado nasofaríngeo, orofaríngeo o nasal, si bien un estudio reciente demuestra que el uso combinado del exudado nasal y el faríngeo permite alcanzar la misma rentabilidad diagnóstica que cuando se emplea el aspirado nasofaríngeo. Siguiendo la metodología recomendada, el uso de escobillones de nailon en cepillo es preferible al de hisopos convencionales, por cuanto aquellos arrastran células epiteliales con mayor eficacia. En los casos de pacientes intubados en UCI puede resultar ventajoso, por su mayor carga viral, el procesar especímenes del tracto respiratorio inferior. Incluso ante la habitual imposibilidad de intubación por la gravedad del cuadro en ingresos en UCI se podría combinar el exudado o aspirado nasofaríngeo inicial con resultado negativo con el procesamiento de muestras de aspirado traqueal, para así llegar a un diagnóstico de confirmación en su caso (Rodríguez et al., 2012).

Complicaciones

Personas con influenza pueden desarrollar complicaciones que resultan en su hospitalización o muerte. La causa mas común de complicación relacionada a influenza es pulmonar, especialmente neumonía, pero pueden estar afectados diferentes sistemas (Ramsey & Kumar, 2013). Reed et al analizaron pacientes adultos hospitalizados confirmados con influenza estacional versus influenza A H1N1 pdm09 por laboratorio durante el periodo de 2005-2010 en Estados Unidos. Pacientes hospitalizados con influenza A H1N1 pdm09 fueron mas jóvenes (media de 47 años) en comparación con influenza estacional (media de 68 años). Durante el periodo de influenza estacional, el mayor grupo de edad fueron mayores de 80 años (29%), mientras este grupo represento una minoría en la pandemia de influenza (4%) y solo 21% de los pacientes hospitalizados fueron mayores de 60 años. Los pacientes hospitalizados admitidos en UCI con influenza A H1N1 pdm09 fueron 23% o requirieron ventilación mecánica 13% con diferencia significativa comparando los adultos hospitalizados con influenza estacional que fueron admitidos en UCI (15%) o ventilación mecánica (9%). Ambos grupos con una mortalidad similar (4%). Aunque los pacientes con influenza estacional 64% tuvieron al menos 1

complicación comparado con 71% en el grupo de influenza A H1N1 pdm09 ($P < .01$). Las complicaciones pulmonares fueron las mas frecuentes en los dos grupos, con una diferencia significativa con al menos una complicación pulmonar de 55% en influenza estacional y 64% en pacientes con influenza A H1N1 pdm09. Otras complicaciones con diferencia significativa fueron complicaciones cardiovasculares, sépticas y hepáticas (Reed et al., 2014).

México ha experimentado una mortalidad desproporcionada debido a la pandemia de influenza. Fajardo-Dolci G et al evaluaron los primeros 100 muertes confirmadas por la secretaría de salud en México entre 10 de abril al 28 de mayo 2009. La mayoría de los pacientes tuvieron edad entre 30 a 79 años, 53% sexo femenino y 40% fueron residente de la ciudad de México. Al ingreso, 50% tuvieron uno o más comorbilidades incluyendo síndrome metabólico (40%), enfermedad cardiovascular (21%), diabetes (20%), hipertensión (20%) y enfermedad respiratoria (8%). 38% de las mujeres y 26% de los hombres presentaron obesidad. Los síntomas principales fueron fiebre (84%), tos (85%), disnea (75%) y mialgias (30%). La mayoría de los pacientes presentaron síntomas (82%) previo a la alerta por parte de la secretaría de salud el 24 de abril del 2009. Basado en estudios de imagen, 94% de los pacientes presentaron múltiples focos neumónicos y 84% requirieron ventilación mecánica. El tratamiento para la infección incluyo antibióticos (94%), esteroide (59%) y terapia antiviral con oseltamivir o zanamivir (56%). Estancia intrahospitalaria media de 4 días con un rango de 0 a 58 días (Fajardo-Dolci et al., 2010).

En el Hospital General de Tijuana el servicio de epidemiología reporto a partir de enero a agosto del 2009 359 casos con probable Influenza. Entre Agosto y Diciembre se reportaron 267 casos de los cuales 98 requirieron de hospitalización. El servicio de epidemiología del Hospital general de Tijuana realizo un estudio retrospectivo de pacientes hospitalizados por neumonía por influenza del 1 de agosto al 31 diciembre del 2009. Los objetivos de estudio fueron: describir los factores de riesgo, cuadro clínico y desenlace de los sujetos que requirieron hospitalización. La muestra del estudio fueron 98 pacientes de los cuales se analizaron de forma retrospectiva dos grupos: pacientes hospitalizados por neumonía por influenza que al egreso se dieron de alta hospitalaria vivos o muertos. Las

características clínicas de los pacientes fueron edad media de 36.5 años (14-73 años), sexo femenino 53%, factores de riesgo 1 (0-3 factores de riesgo) siendo obesidad y diabetes mellitus los mas frecuentes, días de evolución previo al ingreso 7 días (1-33 días). El cuadro clínico de los pacientes fueron tos (80%), disnea (62%) y artralgias-mialgias (42%). Los resultados de PCR para virus de influenza de los pacientes hospitalizados por neumonía fueron influenza A (3%), influenza AH1N1 (54%), negativo (31%), sin reporte (1%), no se tomo muestra (2%). De los 97 pacientes hospitalizados al ingreso 54 requirieron ventilación mecánica asistida, 37 aminas presoras, índice de oxigenación de 156. La mortalidad en este estudio fue de 45 pacientes con una mortalidad de 47% (Navarro, 2009).

Las complicaciones mas graves y frecuentes son las pulmonares y se engloban en 4 categorías: neumonía primaria por influenza, neumonía bacteriana secundaria, neumonía debido a patógenos inusuales o inmunocomprometidos y exacerbación de una enfermedad pulmonar crónica (Rothberg, Haessler, & Brown, 2008).

Miositis debido a influenza fue clínicamente descrita en 1950 y fue probada que se debe a influenza virus en 1970. Es caracterizada por un inicio súbito de dolor en pantorillas acompañada de dificultad para la deambulaci3n. Miositis es distinta a los sntomas iniciales de mialgia debido a que estos son mas tardíos. La afecci3n muscular es más com3n en infecci3n por influenza B, ya que cuenta con la presencia de una proteína (NB) que hace que el virus B se mas miotrófico que el virus de influenza A. Los laboratorios usuales revelan una elevaci3n de creatina kinasa, deshidrogenasa láctica y aspartato aminotransferasa. Si un electromiograma es realizado, hay cambios miopáticos. El diagnóstico se realiza basado en historia clínica y la detecci3n de influenza virus en muestra nasofaríngea. La biopsia muscular de rutina no es recomendada, sin embargo el virus puede ser aislado en tejido muscular, encontrando hallazgos histopatológicos de inflamaci3n o necrosis. El tratamiento es sintomático, ya que es autolimitada generalmente, usualmente se resuelve en 3 días (rango 1 a 30 días) (Crum-Cianflone, 2008). Rabdomiolisis asociada a neumonía viral no esta clara, una serie de casos de 63 pacientes mostraron rabdomiolisis en 9.5%. Un reciente reporte mostr3 leve a moderada

elevación de creatina kinasa en 62% pacientes con neumonía y falla respiratoria por influenza A H1N1. Sin embargo, la incidencia de rabdomiolisis en 2009 y el mecanismo subyacente no está claro, se presume que se debe por invasión viral, toxinas virales o citocinas que inducen mionecrosis (French, Thorne, Tariq, & Tookey, 2014).

Tratamiento

Hay dos agentes antivirales aprobados para la prevención y tratamiento de la influenza: el M2 inhibidores (amantadina y rimantadina) y los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir, laninamivir, peramivir y zanamivir).

Los inhibidores M2 actúan en el canal M2 viral inhibiendo así la replicación de virus de influenza A susceptibles a bajas concentraciones. Amantadina es predominantemente excretada sin cambios por la orina con vida media de eliminación de 11-15 horas, con prolongación de vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia renal. Rimantadina presenta extenso metabolismo hepático antes de ser excretada por la orina, vida media de 24-36 horas con ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Ambos fármacos son clase C en embarazo, esto es que muestran en estudios en animales que producen efectos adversos en el feto, sin estudios bien controlados en humanos. Presentan efectos adversos confusión, desorientación, mareos, temblor y efectos antimuscarínicos (Ison, 2013). La resistencia a los adamantanos se ha demostrado que se desarrollan rápidamente, es decir, el plazo de 3-5 días en el 30-50% de los tratados inmunocompetentes y pacientes inmunocomprometidos (Boivin, 2013)(Baranovich et al., 2015).

Los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir) obtuvieron su licencia en 1999 en Gran Bretaña, con el objetivo de reducir la duración de los síntomas y/o severidad en pacientes sanos con infección por influenza (Beck et al., 2013). Oseltamivir es rápidamente absorbido y convertido por esterasas en tracto gastrointestinal, hígado y sangre a su metabolito activo carboxilato de oseltamivir alcanzando concentraciones pico 3-4 horas posterior a la administración. Se elimina vía renal y se requiere de ajuste de

dosis en pacientes con insuficiencia renal. Aunque es activo contra influenza A es menos efectivo contra influenza B. Presenta efectos adversos gastrointestinales como náusea y vómito ocurriendo en 10-15% de los pacientes y es aminorado cuando se ingiere con alimento. Pueden presentar efectos adversos en sistema nervioso central en 1%. La dosis habitual en adultos es 75 mg vía oral cada 12 hrs por 5 días. Zanamivir está disponible en un dispositivo para inhalar. Posterior a la inhalación, aproximadamente 15% es depositado en la vía aérea inferior y el resto en la orofaringe, donde se detecta resto del medicamento por más de 24 horas. La biodisponibilidad oral es baja con un rango de 4-17%. Zanamivir generalmente es bien tolerado, puede causar tos, con una disminución reversible de la función pulmonar, broncoespasmo en algunos pacientes particularmente los que presentan comorbilidad pulmonar. Ha mostrado una efectividad de 69-81% en prevenir influenza posterior a una exposición y se asocia a una reducción significativa (1-3 días) de duración de enfermedad cuando se inicia el medicamento 48 horas posterior al inicio de síntomas. Se ha asociado a una reducción significativa en el uso de antibiótico para complicaciones de tracto respiratorio inferior o sinusitis (Ison, 2013). La mayoría de los virus A (H1N1) pdm09, virus A (H3N2) y B siguen siendo susceptibles a oseltamivir con <1.5% de las cepas analizadas exhibiendo fenotípica o genotípica pruebas de resistencia en 2011-2012. Durante el primer brote de la pandemia de gripe de 2009, hasta un 25-30% de los casos resistentes al oseltamivir se informó en diversos individuos inmunocomprometidos, y por lo tanto, la inmunosupresión representa el valor más importante que se puede desarrollar resistencia (Boivin, 2013). De los 4 inhibidores de neuroaminidasa autorizados, varían en su estructura química y resistencia. La mutación H275Y confiere resistencia a oseltamivir y peramivir, pero no a zanamivir. Aproximadamente 0.5-1% de los virus de influenza A H1N1 pdm09 son resistentes a oseltamivir (McKimm-Breschkin, 2013). Zanamivir es la mejor opción en casos sospechados o confirmados de resistencia a oseltamivir. Para pacientes con ventilación mecánica, si zanamivir intravenoso no está disponible, otra opción terapéutica incluye rivotril o parenteral peramivir, actualmente aprobado en Japón y Corea del Sur (Boivin, 2013).

Las personas de alto de riesgo de complicaciones quienes son consideradas para tratamiento antiviral son infantes no vacunados de 12-24 meses, pacientes con asma o EPOC, enfermedad cardiaca significativa, enfermedades inmunosupresoras o con tratamiento recibiendo inmunosupresor, infectadas con VIH, anemia de células falciformes o hemoglobinopatías, disfunción renal crónica, cáncer, enfermedad metabólica crónica como diabetes mellitus, enfermedad neuromuscular, epilepsia o deterioro cognitivo, mayores de 65 años o trabajador de la salud (Harper et al., 2009).

Muthuri et al realizaron una revisión sistemática de 11 bases de datos, donde encontraron que el inicio temprano de tratamiento al menos de 48 horas iniciado los síntomas con inhibidores de neuroaminidasa versus tardía en pacientes hospitalizados reduce el riesgo de complicaciones severas (Muthuri et al., 2014).

Hsu J. et al realizaron una revisión de 74 estudios observacionales de antivirales (oseltamivir, zanamivir, amantadine y rimantadina) para el tratamiento de influenza, encontrando que el oseltamivir reduce mortalidad, duración de síntomas y complicaciones. Zanamivir disminuyo duración de síntomas y hospitalizaciones. Comparación directa de oseltamivir y zanamir no hay diferencias significativas (Hsu, Santesso, Mustafa, Brozek, & Chen, 2012).

Jefferson et al diseñaron una revisión sistemática de beneficios y daños de oseltamivir comparado con placebo, concluyendo que reduce el tiempo de alivio de los síntomas en 16.8 horas, incrementando el riesgo de nausea y vómito (Jefferson et al., 2014). Burch J et al concluyeron tras la revisión con tratamiento con inhibidores de neuroaminidasa en reducción general en alivio de los síntomas en adultos sanos por 0.57 días con zanamivir y 0.55 días con oseltamivir (Burch et al., 2009).

Dobson et al, realizaron un metanálisis donde incluyeron 4,328 pacientes con cuadro clínico menor a 36 horas de evolución para comparar oseltamivir versus placebo para tratamiento de influenza estacional, como objetivo de alivio de síntomas, complicaciones y seguridad. Se mostró un disminución en alivio de todos los síntomas en 21% en pacientes con oseltamivir versus placebo. La media de tiempo para el alivio fue 97.5 hrs con oseltamivir y 122.7 hrs con placebo, con menos complicaciones respiratorias que

requirieron antibióticos y menos ingresos hospitalarios. Oseltamivir incrementa el riesgo de náusea y vómitos (Dobson, Whitley, Pocock, & Monto, 2015).

Las mujeres embarazadas tienen mayor riesgo de complicaciones (mayor comorbilidad, estancia intrahospitalaria y mortalidad por influenza comparada con los pacientes de población general. Oseltamivir es actualmente la primera recomendación farmacéutica para tratamiento y profilaxis de influenza en mujeres embarazadas (Beigi, Venkataramanan, & Caritis, 2014).

Muthuri et al realizaron un metanálisis para asociar inhibidores de neuroaminidasa y mortalidad en pacientes hospitalizados por la pandemia de influenza de 2009-2010. Se incluyeron 29,234 pacientes, compararon pacientes con tratamiento con inhibidores de neuroaminidasa con no tratamiento con una reducción de mortalidad de una razón de momios de 0.81 (IC 95% 0.7-0.93; $p=0.0024$). Comparado tratamiento temprano (menos 48 horas) versus tratamiento tardío (48 horas o más) se asoció una reducción de mortalidad con una razón de momios de 0.48 (IC 95% 0.41-0.56; $p<0.0001$). Hay un incremento en mortalidad por retardo en tratamiento por cada día posterior al quinto del inicio de los síntomas comparada con el segundo día (razón de momios 1.23 IC 1.18-1.28; $p<0.0001$ por cada día de retraso) (Muthuri et al., 2014).

El valor de las terapias inmunomoduladoras adyuvantes en el tratamiento de la gripe severa y otras infecciones virales respiratorias sigue siendo incierto. Aunque se utiliza a menudo, los corticosteroides sistémicos pueden aumentar el riesgo de mortalidad y morbilidad en la gripe grave y otras infecciones virales, especialmente si hay retraso o falta de la terapia antiviral eficaz (Hui & Lee, 2013).

Vacunación

La vacunación de gripe anual es la medida más utilizada y efectiva para prevenir la aparición de la enfermedad y limitar su difusión entre colectivos con riesgo de complicaciones. La vacunación está asociada con una reducción de las enfermedades respiratorias relacionadas con la gripe así como de consultas médicas en todos los grupos

etarios. También reduce las hospitalizaciones y la muerte en personas de alto riesgo, la otitis media en niños y el absentismo laboral en adultos. En Estados Unidos existen recomendaciones oficiales de vacunación universal de gripe a partir de los 6 meses de edad y en Canadá son tan amplias que abarcan prácticamente a toda la población. En Europa los documentos de recomendaciones sobre vacunación gripal que se elaboran periódicamente utilizan 2 criterios principales para las poblaciones diana: la existencia de enfermedad crónica o de afecciones o estados que hagan más vulnerable al individuo ante una gripe y el criterio de edad, con recomendaciones específicas a partir de determinadas edades que son distintas para cada país. Las vacunas de gripe se clasifican de manera general en 2 grandes grupos: vacunas de virus inactivados (VVI) y de virus vivos atenuados (VVA), en la mayoría de los países tienen más aplicación clínica las vacunas de gripe inactivadas. Las VVI antigripales disponibles se pueden clasificar en distintas categorías en función de su composición antigénica y del sistema de preparación empleado. Las primeras desarrolladas fueron las vacunas con virus enteros compuestas por suspensiones purificadas de viriones completos inactivados. Posteriormente se desarrollaron las vacunas con virus fraccionados aprobadas por vez primera en 1968 en EUA. Estas vacunas contienen la HA, la NA y parte de la nucleoproteína y proteína M. Más tarde se obtuvieron las vacunas de subunidades o vacunas de antígenos superficiales. Son vacunas obtenidas por fraccionamiento y purificación diferencial zonal, que contienen solo los antígenos de superficie unidos por sus extremos lipófilos. Se acepta que estas últimas son menos reactógenas que las vacunas de virus fraccionados o las de virus enteros. En todas las VVI la valoración farmacológica se hace indicando los microgramos de HA del virus que contienen. La mayoría de las vacunas de gripe inactivadas contienen 15 µg de HA de cada cepa de virus de la vacuna. Por tanto, una vacuna trivalente contiene 45 µg de HA .

Debido a la deriva antigénica, la vacuna antigripal es de facto una nueva vacuna cada temporada con las incertidumbres consiguientes en términos de eficacia y efectividad. La eficacia vacunal global, con independencia de los factores expuestos anteriormente, se estima en el 65% (Tamames, 2015). La respuesta cruzada de la vacuna trivalente de la

influenza estacional es de 38% versus la efectividad de la vacuna monovalente A H1N1 es de 86% (Yin et al., 2012).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los factores pronóstico asociados a letalidad en los pacientes con neumonía atípica atendidos en el Hospital General de Tijuana que pudieran ser reconocidos desde el ingreso?

La neumonía por influenza es un problema de salud pública a nivel mundial con pandemias recurrentes de alta mortalidad, afectando particularmente a personas con reconocidos factores de riesgo, como la edad, el estado nutricional o estado el inmunológico. La vacunación contra el virus de la influenza sigue siendo el método más eficaz para la prevención de la enfermedad con una protección reportada de 65%. En la población mexicana, la vacunación de las personas contra el virus de la influenza sigue siendo deficiente, particularmente en aquellas personas con riesgo elevado de complicaciones. En la mayoría de los estudios retrospectivos y prospectivos reportados en México, se ha demostrado que las personas que fallecen por complicaciones de la influenza no cuentan con la administración de la vacuna.

Los factores de riesgo identificados en los estudios de cohorte realizados en diferentes países desarrollados y también en México son condiciones con alta prevalencia en nuestro estado. Además, existe una falta de información hacia los pacientes con riesgo de presentar complicaciones, condicionando que muchos de ellos busquen atención médica tardíamente, lo que puede influir directamente en su pronóstico.

JUSTIFICACIÓN

A partir del año 2009, se han suscitado varios brotes de influenza con alta letalidad en nuestro país. En el Hospital General de Tijuana se atienden con frecuencia cada vez mayor, pacientes con influenza complicada, con desenlaces fatales en muchos casos. Esta investigación permitirá identificar factores pronóstico relacionados a desenlaces fatales en pacientes con neumonía atípica ocasionada por el virus de la influenza. El conocimiento de estos factores permitirá categorizar desde su ingreso a aquellos pacientes con riesgo elevado de complicaciones y de muerte, para realizar un abordaje diagnóstico y terapéutico más temprano y completo, con el objetivo fundamental de lograr en una reducción en la fatalidad de estos pacientes.

OBJETIVO ESPECÍFICO

- **Objetivo general:** Identificar factores pronóstico asociados a letalidad por neumonía atípica en pacientes atendidos en el Hospital General de Tijuana que pueden ser reconocidos desde el ingreso.
- **Objetivo específico:**
 - o Describir las características generales de los pacientes hospitalizados por neumonía atípica.
 - o Determinar la tasa de letalidad de pacientes ingresados por neumonía atípica.
 - o Determinar el riesgo de desenlace fatal en los pacientes ingresados por neumonía atípica de acuerdo a la presencia o ausencia de los siguientes factores pronóstico identificados a su ingreso: edad, sexo, obesidad, días de evolución de padecimiento, escala de falla orgánica (SOFA: Secuential organ failure assesment), daño pulmonar (índice de oxigenación o Kirby), leucocitosis, leucopenia, trombocitopenia, coagulopatía, insuficiencia renal aguda, colestasis, y cuadrantes pulmonares involucrados.
 - o Determinar mediante análisis multivariado con regresión de Cox (hazard ratio), los principales factores independientes observados al ingreso del paciente asociados a desenlace fatal en pacientes hospitalizados por neumonía atípica.

HIPÓTESIS:

- Existen factores pronóstico asociados a letalidad en los pacientes con neumonía atípica atendidos en el Hospital General de Tijuana que pueden ser reconocidos desde su ingreso.

HIPÓTESIS NULA:

- No existen factores pronóstico asociados a letalidad en los pacientes con neumonía atípica atendidos en el Hospital General de Tijuana que pueden ser reconocidos desde su ingreso.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO

Es un estudio cohorte prospectivo, longitudinal y analítico.

Universo de estudio: El universo de estudio fueron todos los pacientes ingresados por neumonía atípica del 1º de Diciembre del 2013 al 28 de Febrero del 2014 (periodo que duró la temporada de influenza en la región de Baja California).

El estudio fue realizado en un solo centro, el Hospital General de Tijuana en los servicios de Medicina Interna, Unidad de Cuidados Intensivos y Urgencias.

El estudio fue diseñado en conjunto por el servicio de Medicina Interna y el servicio de Infectología del Hospital General de Tijuana.

Esta investigación se llevó a cabo apegada a los lineamientos de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización y la Ley General de Salud Mexicana para la investigación en seres humanos. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Tijuana.

La base de datos del protocolo fue realizada por el equipo del servicio de medicina interna, con posterior análisis de la base de datos por el investigador y tutor.

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Los pacientes hospitalizados por neumonía atípica en el Hospital General de Tijuana seguían un protocolo establecido:

- Nota ingreso al servicio de urgencias
 - Interrogatorio
 - Exploración: Signos vitales, habitus exterior y exploración de aparatos y sistemas
- Laboratorio: Muestras sanguíneas y exudado faringeo o nasofaríngeo
- Radiografía de tórax al ingreso hospitalario
- Gasometría arterial al ingreso hospitalario
- Historia clínica e ingreso al servicio de Medicina Interna o Unidad de Cuidados Intensivos
- Evolución clínica, laboratorio y radiológica diaria
- Nota de alta hospitalaria o de defunción
- Visita de seguimiento como externo.

Colección de muestras de laboratorio: La recolección de las variables demográficas y clínicas de los pacientes con neumonía atípica se tomaron en la valoración inicial que se les realizó a los pacientes al ingreso hospitalario a todo caso sospechoso de neumonía atípica en las máquinas Coutler LH 780 analizador (biometría hemática), Unicell Dx600 (química sanguínea) y SYSMEX CS 21001 (tiempos de coagulación).

La toma de muestras de laboratorio a los pacientes incluidos en el protocolo se realizó al ingreso con muestras sanguíneas solicitando biometría hemática, creatinina, nitrógeno ureico, electrolitos, pruebas de funcionamiento hepático, creatinina fosfoquinasa, tiempos de coagulación y gasometría arterial. Durante la estancia hospitalaria se le tomaron muestras de laboratorio de forma diaria hasta la alta hospitalaria por mejoría clínica o fallecimiento.

La toma de muestra de sangre para confirmar la presencia del virus de la influenza no se considero como parte del algoritmo de diagnóstico dado que no se cuenta aún con información confiable de la validez de la prueba rápida en México.

En los casos sospechoso de neumonía atípica, se tomó muestra de exudado faríngeo o nasofaríngeo, sin importar los días de padecimiento actual. Si el paciente está intubado, se tomó lavado bronquioalveolar sin importar los días de padecimiento actual, no menos de 2 ml.

En caso de defunción en la que se haya dictaminado como causa la neumonía aguda, se realizó biopsia de pulmón, aproximadamente 2cm del parénquima pulmonar visiblemente afectado, aún después de las 72 horas de iniciados los síntomas. Estos especímenes pueden ser biopsia de tejido fresco, el cual se pone en el medio de transporte viral.

Todas las muestras se colocaron en medio de transporte viral, y se conservaron de 4 a 8 °C. Las muestras se etiquetaron con el folio de la plataforma de información del SINAVE que corresponde al paciente, además del nombre completo.

El diagnóstico confirmatorio de influenza estacional e influenza pandémica A (H1N1) 2009 se realizó a través de RT-PCR. Todas las muestras con resultado positivo por RT-PCR punto final se enviaron al InDRE o al laboratorio regional correspondiente para aislamiento viral, y se envió también el 10% de muestras negativas al InDRE para control de calidad.

A los pacientes que egresaron por mejoría se les dio seguimiento en consulta externa. Se consideró la supervivencia a 30 días a partir del ingreso como indicador de interés.

Confirmación radiológica: A todos los pacientes con un cuadro clínico de neumonía atípica se les realizó una radiografía de tórax al ingreso hospitalario. Uno de los criterios diagnósticos de neumonía atípica son lesiones pulmonares inusuales como lesión intersticiales finas, consolidaciones difusas y consolidaciones multifocales.

Pacientes con neumonía y hallazgos radiológicos de lesiones reticulares finas se definió como lesiones radiopacas finas que en ambos hemitoraces con distribución anormal. Pacientes con neumonía y hallazgos radiológicos de una consolidación se definió como

con lesiones radiopacas homogéneas mal definidas, presencia de broncograma aéreo, extensión a la pleura o fisura sin cruzarla y sin pérdida de volumen.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Los pacientes elegibles en el protocolo son pacientes hospitalizados por neumonía atípica mayores de 18 años durante el periodo de Diciembre del 2013 a Febrero del 2014 en el Hospital General de Tijuana.
- Se define paciente con neumonía atípica como un cuadro agudo de lesión pulmonar causada por un microorganismo con una presentación clínica y epidemiológica inusual o ambas ya sea de características clínicas (fiebre, tos, disnea, mialgias, artralgias, astenia, adinamia, escalofríos y sin síndrome de consolidación pulmonar), radiológicas por radiografía de tórax con infiltrado pulmonar sin consolidación pulmonar o microbiológicas durante el brote de influenza (Murdoch & Chambers, 2009).

Criterios de exclusión:

- Pacientes con cuadro clínico de neumonía adquirida en la comunidad (síndrome de consolidación con consolidación en radiografía de tórax).
- Pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca congestiva.
- Pacientes con neumonía por mycobacterium tuberculosis.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que se desconoce su desenlace por alta voluntaria o porque no acudieron a su cita de control como externo.
- Muerte al arribo en urgencias.
- Pérdida del expediente por proceso administrativo.
- Traslado a otra institución para su atención médica.

VARIABLES

Variables independientes:

- Edad, considerando a los pacientes de 65 o más años como el grupo de riesgo, y expresada como una variable cualitativa nominal dicotómica.
- Sexo expresado en masculino y femenino como una variable cualitativa nominal dicotómica.
- Obesidad, considerando a los pacientes con un índice de masa corporal igual o mayor a 30 como el grupo de riesgo, y expresada como una variable cualitativa nominal dicotómica.
- Días de padecimiento actual hasta el ingreso hospitalario, considerando a los pacientes con 6 días o más de evolución como el grupo de riesgo y expresada como una variable cualitativa nominal dicotómica.
- Falla orgánica múltiple, considerando a los pacientes con un índice de SOFA igual o mayor a 9 como el grupo de riesgo y expresada como una variable cuantitativa nominal dicotómica.
- Daño pulmonar agudo al ingreso hospitalario, considerando a los pacientes con índice de oxigenación menor a 100 como el grupo de riesgo, y expresada como una variable cuantitativa nominal dicotómica.
- Leucocitosis al ingreso hospitalario, considerando a los pacientes con 12,000 o más células/mm³ como el grupo de riesgo, y expresada como una variable cualitativa nominal dicotómica.
- Leucopenia al ingreso hospitalario, considerando a los pacientes con menos de 4,000 células/mm³ como el grupo de riesgo y expresada como una variable cualitativa nominal dicotómica.
- Trombocitopenia al ingreso hospitalario, considerando a los pacientes con menos de 100,000 células/mm³ como el grupo de riesgo y expresada como una variable cualitativa nominal dicotómica.

- Coagulopatía al ingreso hospitalario, considerando a los pacientes con un INR igual o mayor a 1.5 como el grupo de riesgo, y expresada como una variable cualitativa nominal dicotómica.
- Insuficiencia renal aguda, considerando a los pacientes con creatinina mayor a 2.0 mg/dL como el grupo de riesgo y expresada como una variable cualitativa nominal dicotómica.
- Colestasis al ingreso hospitalario, considerando a los pacientes con hiperbilirrubinemia mayor a 2 mg/dL como el grupo de riesgo y expresada como una variable cualitativa nominal dicotómica.
- Infiltrado pulmonar en la radiografía de pulmón al ingreso, considerando a los pacientes con infiltración a 4 cuadrantes como grupo de riesgo, y expresada como una variable cualitativa nominal dicotómica.

Variable dependientes:

- Muerte, definida como la defunción del paciente hospitalizado por neumonía atípica y expresada como una variable cualitativa nominal dicotómica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis exploratorio univariado en donde las variables dicotómicas se expresaron en porcentajes y las variables continuas en medidas de tendencia central y dispersión. Para el análisis bivariado se utilizó el método de Kaplan-Meier, observándose las medianas de supervivencia de acuerdo a la presencia o ausencia de las variables independientes de interés, obteniéndose el valor de p mediante la comparación del Log Rank (Mantel-Cox). Se estableció como valor estadísticamente significativo una p menor a 0.05. Al final se realizó un modelo de regresión de Cox para obtener el hazard ratio con sus intervalos de confianza al 95% y el correspondiente valor de p en el que se incluyeron las variables con significancia estadística y plausibilidad biológica. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS no.20.

RESULTADOS

De noviembre del 2013 a febrero del 2014 se seleccionaron 83 pacientes presentaron el diagnóstico de neumonía atípica en el Hospital General de Tijuana. Se eliminaron 4 pacientes por muerte al arribo al servicio de urgencias, 3 pacientes con traslado a otra institución médica para tratamiento médico, 8 expedientes se extraviaron en procesos administrativos y 1 paciente solicitó alta hospitalaria voluntaria. De los 67 pacientes incluidos en el presente análisis, 27 (40.3%) alcanzaron su alta hospitalaria por mejoría y 40 (59.7%) se egresaron por defunción (Figura 1).

Características generales de los pacientes ingresados por neumonía atípica.

Se incluyeron 67 pacientes, con edades comprendidas entre 19 y 86 años, con una media de 45.6 años y desviación estándar de 11.3; veintinueve varones (43.3%) y 38 mujeres (56.7%). La escolaridad observada fue de primaria en 29 pacientes (43.3%), secundaria en 19 pacientes (28.4%), preparatoria en 18 pacientes (26.9%) y licenciatura en 1 paciente (1.5%); el estado civil encontrando fue de soltero en 23 pacientes (34.3%), casado en 40 pacientes (59.7%), divorciado en 3 pacientes (4.5%) y viudo en 1 paciente (1.5%).

Una alta proporción (52.2%, n=35) presentaba obesidad con IMC igual o mayor a 30.

Existió el antecedente de tabaquismo en 21 pacientes (31.3%), y antecedente de alguna toxicomanía en 9 pacientes (13.4%). Una paciente se encontraba embarazada (1.5%). Tenían antecedente de diabetes mellitus 15 pacientes (22.4%), hipertensión arterial sistémica 22 pacientes (32.4%), asma 3 pacientes (4.5%). No se encontró EPOC en la muestra estudiada. Presentaban infección por VIH 3 pacientes (4.5%), insuficiencia renal crónica 2 pacientes (3.0%), hepatopatía 2 pacientes (3.0%), cáncer 1 paciente (1.5%). Sesenta y seis pacientes (68.5%) no se tenían la vacuna contra la influenza (98.5%) (Tabla 1).

Los pacientes presentaban a su ingreso hospitalario un padecimiento actual promedio de 5 días de evolución, con una desviación estándar de 3.32. El índice de oxigenación

observado en los pacientes a su ingreso fue de rango 66 a 419, con una mediana de 224. La presencia de leucocitosis fue encontrada en 18 pacientes (26.9%); leucopenia en 8 pacientes (11.9%); trombocitopenia en 9 pacientes (13.4%); coagulopatía en 5 pacientes (7.5%); y datos de insuficiencia renal en 7 pacientes (10.4%); colestasis 1 paciente (1.5%); patrón de infiltrado pulmonar en la radiografía de tórax inicial con afección de 2 cuadrantes en 26 pacientes (38.8%) y a 4 cuadrantes en 41 pacientes (61.2%). El índice de SOFA al ingreso con una media de 4.04 DE y desviación estándar de 2.54 (Tabla 2).

Los pacientes desarrollaron en su evolución intrahospitalaria las siguientes complicaciones: choque séptico en 28 pacientes (41.8%); SIRA severo en 30 pacientes (44.8%), SIRA moderado en 9 pacientes (13.4%); 20 pacientes con SIRA leve (29.9%); rabdomiolisis observada en 14 pacientes (20.9%); insuficiencia renal aguda en 23 pacientes (34.3%); acidemia en 12 pacientes (17.9%).

El resultado del PCR para el virus de la influenza fue identificado como A H1N1 en 22 pacientes (32.8%), no subtipificado en 9 pacientes (13.4%), A H3N1 (1.5%), negativo en 14 pacientes (20.9%) y desconocido en 21 pacientes (31.3%). Recibieron tratamiento antiviral 66 pacientes (98.5%). Los pacientes tuvieron una estancia intrahospitalaria promedio de 6.24 días con una desviación estándar de 4.34. La mortalidad observada en la muestra fue de 40 pacientes (59.7%) con las siguientes causas de muerte: choque séptico 14 pacientes (35%), SIRA 18 pacientes (45%), choque hipovolémico 2 pacientes (5%), obstrucción de vía aérea 4 pacientes (10%) y síndrome coronario agudo 2 pacientes (5%) (Tabla 3).

Análisis bivariado.

En la tabla 4 se compara la mediana de supervivencia según la presencia o ausencia del factor de riesgo y el valor de p observado de acuerdo al método de Log Rank (Mantel-Cox). Se identifican como predictores de supervivencia la edad, el índice de SOFA, el índice de Kirby, la trombocitopenia, la coagulopatía, la insuficiencia renal y el infiltrado a cuatro cuadrantes. En las Figuras 2 a 8 se presentan las curvas de supervivencia en presencia o ausencia de estos factores.

Análisis Multivariado.

El análisis multivariado se realizó mediante el método de regresión de Cox, calculando el hazard ratio con intervalos de confianza al 95% y el valor de p. En la Tabla 5 se presentan estos resultados. Se observa que se mantienen con significancia estadística el índice de Kirby, la trombocitopenia, el número de cuadrantes infiltrados y el índice de SOFA.

CONCLUSIÓN

En este estudio cohorte del brote de neumonía atípica en el Hospital General de Tijuana en la temporada del 01 de diciembre del 2013 al 28 de febrero del 2014 se presentaron 67 pacientes con una mortalidad de 59.7%.

Las características clínicas de los pacientes fueron del género masculino (56.7%), edad (mediana) de 46 años, sobrepeso y obesidad (94%), vacunación contra influenza (1.5%). Los factores de riesgo para complicación presentado fueron embarazo (1.5%), diabetes mellitus (22.4%), asma (4.5%), infección por virus de inmunodeficiencia humana (4.5%), insuficiencia renal crónica (3.0%), hepatopatía (3.0%), cáncer (1.5%) e infección nosocomial (1.5%).

Los días de evolución de la neumonía atípica fueron 5.73 +/- 3.32 días, resultado de PCR de virus de influenza fue A H1N1 32.8%, no subtipificado 13.4%, A H3 (1.5%), negativo (20.9%) y desconocido (31.3%); tratamiento antiviral (98.5%), estancia intrahospitalaria fue 6.24 +/- 4.34 días y las causas de muerte presentadas fueron SIRA (45%), choque séptico (35%), obstrucción de la vía aérea (10%), choque hipovolémico (5%) y síndrome coronario agudo (5%).

Los factores de riesgo que incrementan el riesgo de morir en el paciente hospitalizado al ingreso por neumonía atípica al ingreso fueron pacientes mayores de 65 años de edad, SOFA mayor 9, índice de Kirby menor a 100, trombocitopenia, coagulopatía, insuficiencia renal e infiltrado en 4 cuadrantes en la radiografía de tórax inicial.

En el análisis multivariado se observa que se mantienen con significancia estadística el índice de Kirby, la trombocitopenia, el número de cuadrantes infiltrados y el índice de SOFA.

DISCUSIÓN

En la cohorte realizada de los pacientes con neumonía atípica de los pacientes en el Hospital General de Tijuana de 01 de diciembre del 2013 al 28 de febrero del 2014 se presento una alta mortalidad de 59.7%. En los brotes previos reportados en el 2009 en Canadá se presento una mortalidad de 17.3% en pacientes críticamente enfermos de casos confirmados, probables y sospechoso por influenza A H1N1, concluimos que la diferencia en la mortalidad presentada es multifactorial, en el ámbito hospitalario el Hospital General de Tijuana cuenta con una unidad de cuidados intensivos de 7 camas, motivo por el cual la mayoría de los pacientes en estado crítico se manejaron en una unidad de intermedios con personal con falta de capacitación en manejo de paciente crítico. Comparando las características clínicas de los pacientes, en la cohorte analizada presentaron una mayor tiempo de padecimiento y desarrollo de mayor complicaciones de sepsis severa concluyendo la mortalidad presentada.

En la cohorte analizada en el 2009 en la Ciudad de México se presento una mortalidad de 41.4% de pacientes con neumonía por influenza A H1N1 las características clínicas eran similares, con una menor presentación de complicaciones de sepsis severa. Comparando la cohorte con el brote analizado, influye los factores de mortalidad presentado por los pacientes críticamente enfermos en el ingreso a una unidad de cuidados intensivos y el manejo de paciente crítico.

Existe el antecedente del brote de neumonía atípica en el 2009 en el Hospital General de Tijuana con una mortalidad presentada de 47%, siendo una enfermedad con una alta mortalidad en nuestra población. La vacuna contra la influenza es la medida de prevención mas eficaz, la cual continua siendo deficiente en su aplicación a pacientes con alto riesgo de complicación. No existe una educación en la atención de salud en datos de alarma de pacientes con infección por el virus de influenza para identificar pacientes con complicaciones por la enfermedad y acuden a atención médica con un estado de salud grave que requiere hospitalización con un pronóstico malo y un mayor costo hospitalario.

La atención médica de pacientes con complicaciones por la infección de influenza A H1N1 sobrepasa los recursos y el personal de los diferentes servicios del Hospital General de Tijuana influyendo en su manejo integral y pronóstico.

REFERENCIAS

- Baranovich, T., Bahl, J., Marathe, B. M., Culhane, M., Stigger-Rosser, E., Darnell, D., ... Govorkova, E. A. (2015). Influenza A viruses of swine circulating in the United States during 2009-2014 are susceptible to neuraminidase inhibitors but show lineage-dependent resistance to adamantanes. *Antiviral Research*, 117, 10–9. <http://doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.02.004>
- Bautista, E. (2010). Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza. *New England Journal of Medicine*, 362, 1708–19. Retrieved from <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra1000449>
- Beck, C. R., Sokal, R., Arunachalam, N., Puleston, R., Cichowska, A., Kessel, A., ... Nguyen-Van-Tam, J. S. (2013). Neuraminidase inhibitors for influenza: a review and public health perspective in the aftermath of the 2009 pandemic. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 7 Suppl 1, 14–24. <http://doi.org/10.1111/irv.12048>
- Beigi, R. H., Venkataramanan, R., & Caritis, S. N. (2014). Oseltamivir for influenza in pregnancy. *Seminars in Perinatology*, 38(8), 503–7. <http://doi.org/10.1053/j.semperi.2014.08.015>
- Boivin, G. (2013). Detection and management of antiviral resistance for influenza viruses. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 7, 18–23. <http://doi.org/10.1111/irv.12176>
- Burch, J., Corbett, M., Stock, C., Nicholson, K., Elliot, A. J., Duffy, S., ... Stewart, L. (2009). Prescription of anti-influenza drugs for healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 9(9), 537–545. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70199-9](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70199-9)
- Crum-Cianflone, N. F. (2008). Bacterial, fungal, parasitic, and viral myositis. *Clinical Microbiology Reviews*, 21(3), 473–494. <http://doi.org/10.1128/CMR.00001-08>
- Cunha, B. a. (2010). Swine Influenza (H1N1) pneumonia: clinical considerations. *Infectious Disease Clinics of North America*, 24(1), 203–28. <http://doi.org/10.1016/j.idc.2009.10.001>
- Dávila-Torres, J., Chowell, G., Borja-Aburto, V. H., Viboud, C., Grajalez-Muñiz, C., & Miller, M. A. (2015). Intense seasonal A/H1N1 influenza in Mexico, winter 2013-2014. *Archives of Medical Research*, 46(1), 63–70. <http://doi.org/10.1016/j.arcmed.2014.11.005>
- Dawood, F. S., Iuliano, a. D., Reed, C., Meltzer, M. I., Shay, D. K., Cheng, P. Y., ... Widdowson, M. A. (2012). Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: A modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*, 12(9), 687–695. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70121-4](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70121-4)
- Dobson, J., Whitley, R. J., Pocock, S., & Monto, A. S. (2015). Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*, 385(9979), 1729–37. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62449-1](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62449-1)

- Domí, G., Lapinsky, S. E., Macías, A. E., Torre, A. De, Poblano-morales, M., Baltazar-torres, J. A., ... Epi, M. S. (2015). 2009 Influenza A (H1N1) in Mexico, *302*(17).
- Fajardo-Dolci, G., Gutierrez-Vega, R., Arboleya-Casanova, H., Villalobos, A., Wilson, K. S., Garcia, S. G., ... Diaz-Olavarrieta, C. (2010). Clinical characteristics of fatalities due to influenza A (H1N1) virus in Mexico. *Thorax*, *65*(6), 505–509. <http://doi.org/10.1136/thx.2009.126953>
- Fielding, J. E., Kelly, H. a., Mercer, G. N., & Glass, K. (2014). Systematic review of influenza A(H1N1)pdm09 virus shedding: Duration is affected by severity, but not age. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, *8*(2), 142–150. <http://doi.org/10.1111/irv.12216>
- French, C. E., Thorne, C., Tariq, S., & Tookey, P. A. (2014). Research Letter, *302*(17), 1369–1372. <http://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000282>
- Harper, S. A., Bradley, J. S., Englund, J. A., File, T. M., Gravenstein, S., Hayden, F. G., ... Zimmerman, R. K. (2009). Seasonal Influenza in Adults and Children—Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, *48*(8), 1003–1032. <http://doi.org/10.1086/598513>
- Hsu, J., Santesso, N., Mustafa, R., Brozek, J., & Chen, Y. L. (2012). Review antivirals for treatment of influenza. *Annals of Internal Medicine*, *156*, 512– 524. <http://doi.org/10.7326/0003-4819-157-5-201209040-00016>
- Hui, D. S. C., & Lee, N. (2013). Adjunctive therapies and immunomodulating agents for severe influenza. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, *7*(SUPPL.3), 52–59. <http://doi.org/10.1111/irv.12171>
- Infection, I. a H. N., Marshall, J., Lacroix, J., Meade, M., Hall, R., & Fowler, R. a. (2014). Critically Ill Patients With 2009, *302*(17), 1872–1879.
- Ison, M. G. (2013). Clinical use of approved influenza antivirals: Therapy and prophylaxis. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, *7*, 7–13. <http://doi.org/10.1111/irv.12046>
- Jefferson, T., Jones, M., Doshi, P., Spencer, E. A., Onakpoya, I., & Heneghan, C. J. (2014). Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *348*(apr09_2), g2545. <http://doi.org/10.1136/bmj.g2545>
- Louie, J. K., Acosta, M., Winter, K., Jean, C., Gavali, S., Schechter, R., ... Hatch, D. (2009). Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, *302*(17), 1896–1902. <http://doi.org/10.1001/jama.2009.1583>
- McKimm-Breschkin, J. L. (2013). Influenza neuraminidase inhibitors: antiviral action and mechanisms of resistance. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, *7*, 25–36.

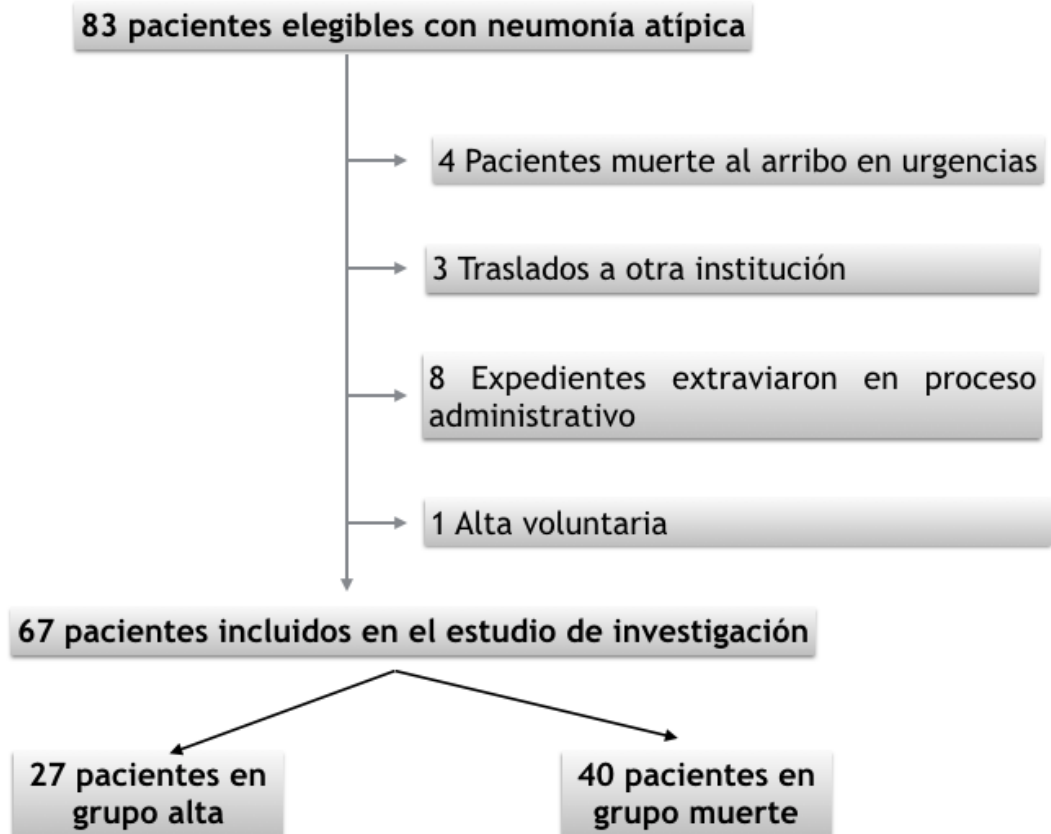
<http://doi.org/10.1111/irv.12047>

- Mina, M. J., & Klugman, K. P. (2014). The role of influenza in the severity and transmission of respiratory bacterial disease. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 2(9), 750–63. [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70131-6](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70131-6)
- Murdoch, D. R., & Chambers, S. T. (2009). Atypical pneumonia—time to breathe new life into a useful term? *The Lancet Infectious Diseases*, 9(8), 512–519. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70148-3](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70148-3)
- Muthuri, S. G., Venkatesan, S., Myles, P. R., Leonardi-Bee, J., Al Khuwaitir, T. S., Al Mamun, A., ... Zarogoulidis, P. (2014). Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *The Lancet Respiratory*, 2, 395–404. [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70041-4](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70041-4)
- Napolitano, L., Angus, D., & Uyeki, T. (2014). Critically Ill Patients With Influenza A (H1N1) pdm09 Virus Infection in 2014. *Jama*, 5033, 1–2. <http://doi.org/10.1001/jama.2014.2116>. Conflict
- Navarro S, Complicaciones Influenza AH1N1 2009. Experiencia del Hospital General Tijuana.
- Neumann, G., & Kawaoka, Y. (2015). Transmission of influenza A viruses. *Virology*, 479-480C, 234–246. <http://doi.org/10.1016/j.virol.2015.03.009>
- Pérez-Flores, E., Izquierdo-Puente, J. C., Castillo-Pérez, J. J., Ramírez-Rosales, G., Grijalva-Otero, I., López-Macías, C., ... Mejía-Arangur, J. M. (2014). Quantifying the mortality caused by the H1N1 influenza virus during the 2009 pandemic in Mexico. *Journal of Infection in Developing Countries*, 8(6), 742–748. <http://doi.org/10.3855/jidc.3622>
- Ramsey, C. D., & Kumar, A. (2013). Influenza and endemic viral pneumonia. *Critical Care Clinics*, 29(4), 1069–1086. <http://doi.org/10.1016/j.ccc.2013.06.003>
- Reed, C., Chaves, S. S., Perez, A., D’Mello, T., Daily Kirley, P., Aragon, D., ... Finelli, L. (2014). Complications among adults hospitalized with influenza: A comparison of seasonal influenza and the 2009 H1N1 pandemic. *Clinical Infectious Diseases*, 59(2), 166–174. <http://doi.org/10.1093/cid/ciu285>
- Rodríguez, A., Alvarez-Rocha, L., Sirvent, J. M., Zaragoza, R., Nieto, M., Arenzana, A., ... León, C. (2012). Recomendaciones del Grupo de Trabajo Enfermedades Infecciosas (GTEI) de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) y el Grupo de Estudio de Infecciones en el Paciente Crítico (GEIPC) de la Sociedad Española de. *Medicina Intensiva*, 36(2), 103–37. <http://doi.org/10.1016/j.medin.2011.11.020>
- Rothberg, M. B., Haessler, S. D., & Brown, R. B. (2008). Complications of Viral Influenza. *American Journal of Medicine*, 121(4), 258–264. <http://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.10.040>

- Short, K. R., Kroeze, E. J. B. V., Fouchier, R. A. M., & Kuiken, T. (2014). Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome. *Lancet Infect Dis*, 14(1), 57–69. [http://doi.org/10.1016/s1473-3099\(13\)70286-x](http://doi.org/10.1016/s1473-3099(13)70286-x)
- Tamames, S. (2015). Vacunación antigripal. Efectividad de las vacunas actuales y retos de futuro. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*, 33(7), 480–490. <http://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.06.011>
- Tang, J. W., Shetty, N., Lam, T. T. Y., & Hon, K. L. E. (2010). Emerging, Novel, and Known Influenza Virus Infections in Humans. *Infectious Disease Clinics of North America*, 24(3), 603–617. <http://doi.org/10.1016/j.idc.2010.04.001>
- Yin, J. K., Chow, M. Y. K., Khandaker, G., King, C., Richmond, P., Heron, L., & Booy, R. (2012). Impacts on influenza A(H1N1)pdm09 infection from cross-protection of seasonal trivalent influenza vaccines and A(H1N1)pdm09 vaccines: systematic review and meta-analyses. *Vaccine*, 30(21), 3209–22. <http://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.02.048>

ANEXOS

Figura 1



Característica clínicas de los pacientes (Tabla 1)			
Sexo (masculino)	38 (56.7%)	-Obesidad moderada	8 (11.9%)
Edad (mediana)	46 (19-86)	-Obesidad severa	11 (16.4%)
Escolaridad		-Desnutrición	1 (1.5%)
-Primaria	29 (43.3%)	Tabaquismo	21 (31.3%)
-Secundaria	19 (28.4%)	Toxicomanía	9 (13.4%)
-Preparatoria	18 (26.9%)	Diabetes mellitus	15 (22.4%)
-Licenciatura	1 (1.5%)	Hipertensión arterial	22 (32.8%)
Estado Civil		Asma	3 (4.5%)
-Soltero	23 (34.3%)	EPOC	0
-Casado	40 (59.7%)	Infección VIH	3 (4.5%)
-Divorciado	2 (4.5%)	Insuficiencia renal crónica	2 (3.0%)
-Viudo	1 (1.5%)	Hepatopatía	2 (3.0%)
Índice de masa corporal (Kg/M²)		Cáncer	1 (1.5%)
-Normal	3 (4.5%)	Infección nosocomial	1 (1.5%)
-Sobrepeso	28 (41.8%)	Vacunación contra influenza	1 (1.5%)
-Obesidad leve	16 (23.9%)	Embarazo	1 (1.5%)

Características clínicas de pacientes al ingreso hospitalario (Tabla 2)	
Días de padecimiento actual	5.73 +/-3.32
Índice de oxigenación (IK) mediana	224 (66-419)
Leucocitosis	18 (26.9%)
Leucopenia	8 (11.9%)
Trombocitopenia	9 (13.4%)
Coagulopatía	5 (7.5%)
Insuficiencia renal	7 (10.4%)
Colestasis	1 (1.5%)
Patrón de afección radiográfica	
-2 cuadrantes	26 (38.8%)
-4 cuadrantes	41 (61.2%)
SOFA	4.04 +/-2.54

Características clínicas durante estancia intrahospitalaria (Tabla 3)	
Choque séptico	42 (62.7%)
SIRA Severo	30 (44.8%)
SIRA Moderado	9 (13.4%)
SIRA Leve	20 (29.9%)
Rabdomiolisis	14 (20.9%)
Insuficiencia renal	23 (43.3%)
Acidemia	12 (17.9%)
PCR de virus de influenza	
-A H1N1	22 (32.8%)
-No subtipificado	9 (13.4%)
-A H3	1 (1.5%)
-Negativo	14 (20.9%)
-Desconocido	21 (31.3%)
Tratamiento antiviral	66 (98.5%)
Estancia intrahospitalaria (días)	6.24 +/- 4.34
Mortalidad	40 (59.7%)
-Choque séptico	14 (35%)
-SIRA	18 (45%)
-Choque hipovolémico	2 (5%)
-Obstrucción de vía aérea	4 (10%)
-Síndrome coronario agudo	2 (5%)

Tabla 4. Análisis de mediana de supervivencia de acuerdo a variables independientes.				
Variable		Mediana de supervivencia (días)	I.C. 95% para la mediana (días)	p*
Edad	65 y más	3	0 a 6.2	0.016
	Menos de 65	10	4.7 a 15.2	
Sexo	Femenino	14	8.7 a 19.2	0.331
	Masculino	8	1.3 a 5.4	
Obesidad	No	25	NC	0.120
	Si	8	5.1 a 10.8	
Días de evolución	6 o más	10	7.8 a 12	0.890
	Menos de 6	11	0 a 31	
SOFA	Igual o mayor a 9	1	NC	<0.001
	Menos de 9	11	0 a 25	
Indice de Kirby	Menos de 100	6	4.4 a 7.5	<0.001
	Igual-mayor a 100	10	5.4 a 14.5	
Leucocitosis	Si	8	5.2 a 10.7	0.488
	No	12	5.1 a 18.5	
Leucopenia	Si	10	0 a 22	0.874
	No	10	6.2 a 13.7	
Trombocitopenia	Si	5	1.7 a 8.2	<0.001
	No	14	NC	
Coagulopatía	Si	5	0 a 13	0.005
	No	11	0 a 26	
Insuficiencia renal	Si	5	2.4 a 7.5	0.001
	No	12	0 a 27	
Colestasis	Si	NC	NC	0.331
	No	NC	NC	
Infiltrado	4 cuadrantes	7	5.4 a 8.5	<0.001
	2 cuadrantes	NC	NC	
Abreviaciones: I.C. 95%, intervalo de confianza al 95%; p, valor de p; NC, no calculado.				
*Valor de p obtenido con el método Log Rank (Mantel-Cox)				

Tabla 5. Análisis multivariado con regresión de Cox.

Variable	Estimador	E.E. del estimador	Hazard ratio	I.C. 95% para el Hazard ratio	p*
Edad	0.915	0.705	2.49	0.62 a 9.93	0.194
Índice de Kirby	0.983	0.360	2.67	1.32 a 5.40	0.006
Trombocitopenia	1.082	0.501	2.95	1.10 a 7.87	0.031
Coagulopatía	-0.372	0.623	0.689	0.20 a 2.33	0.550
Insuf. renal	0.639	0.513	1.89	0.69 a 5.18	0.213
Cuadrantes	1.914	0.557	6.77	2.27 a 20.19	0.001
Índice de SOFA	1.139	0.572	3.12	1.01 a 9.58	0.046
Abreviaciones: E.E., error estándar; I.C. 95%, intervalo de confianza al 95%; p, valor de p.					

Figura 2

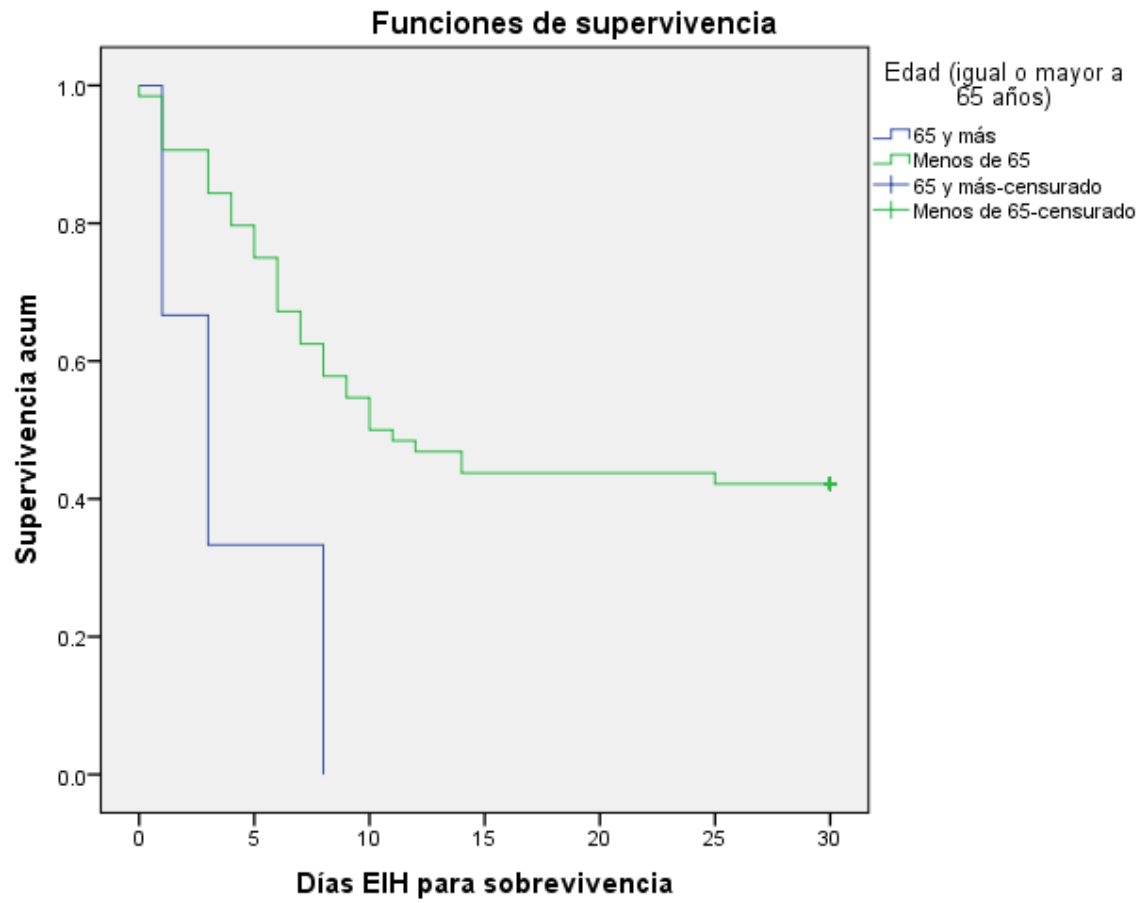


Figura 2. Curva de supervivencia de pacientes con edad igual o mayor a 65 y pacientes menores de 65 años.

Figura 3

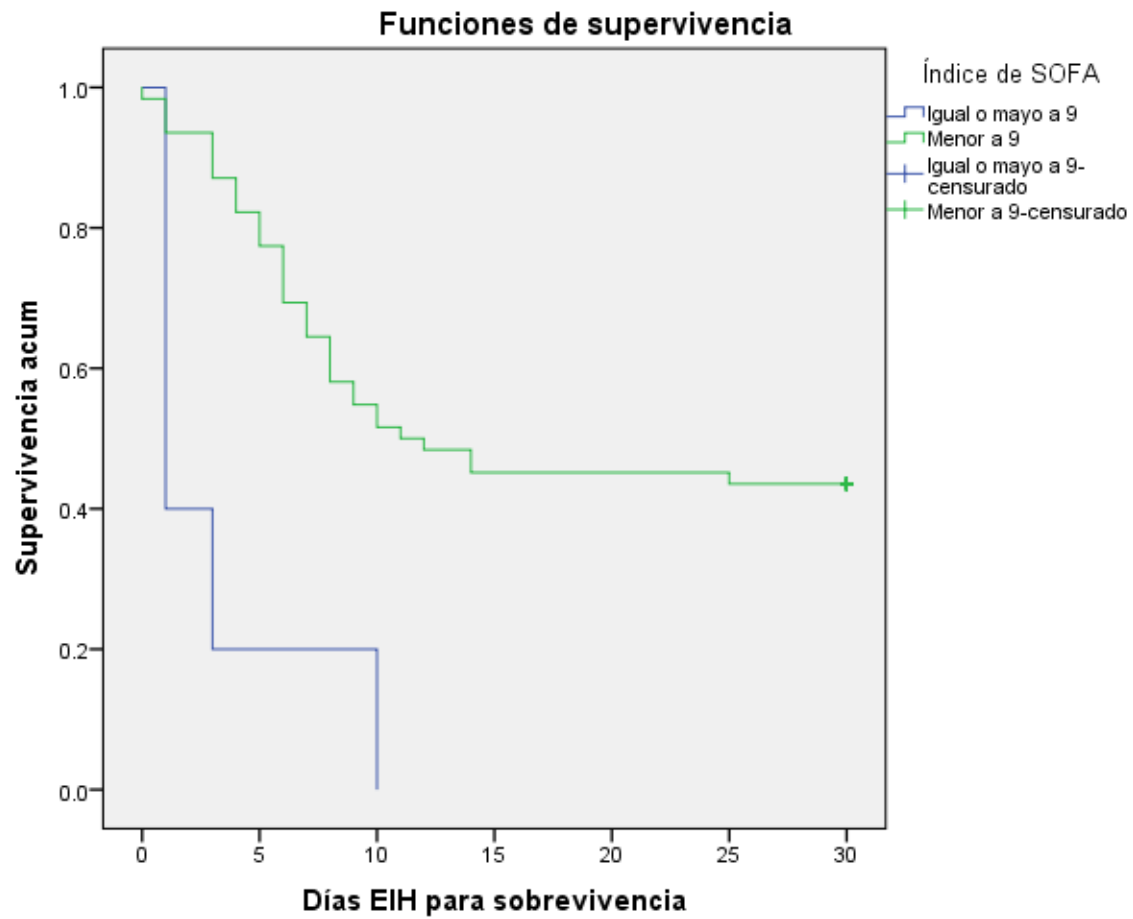


Figura 3. Curva de supervivencia de acuerdo a Índice de SOFA igual o mayor a 9 y menor de 9.

Figura 4

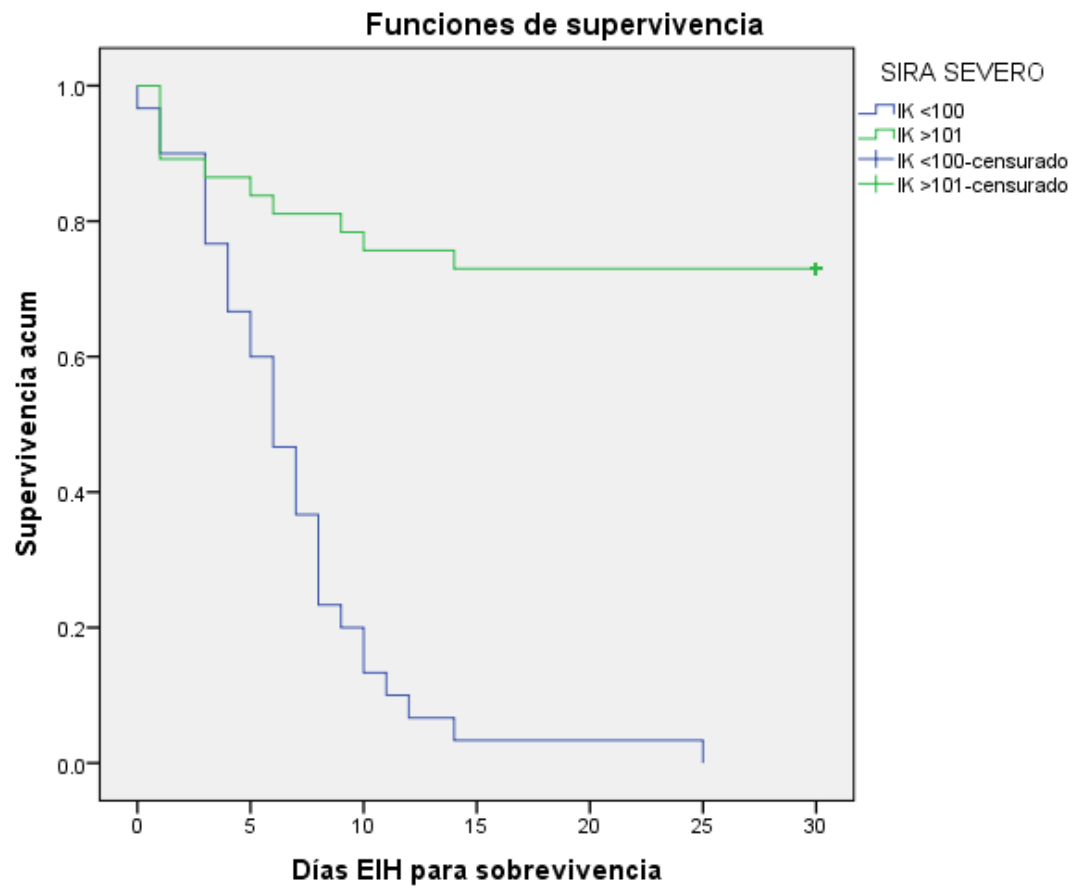


Figura 4. Curva de supervivencia de acuerdo a Índice de Kirby menor a 100 o igual o mayor a 100.

Figura 5

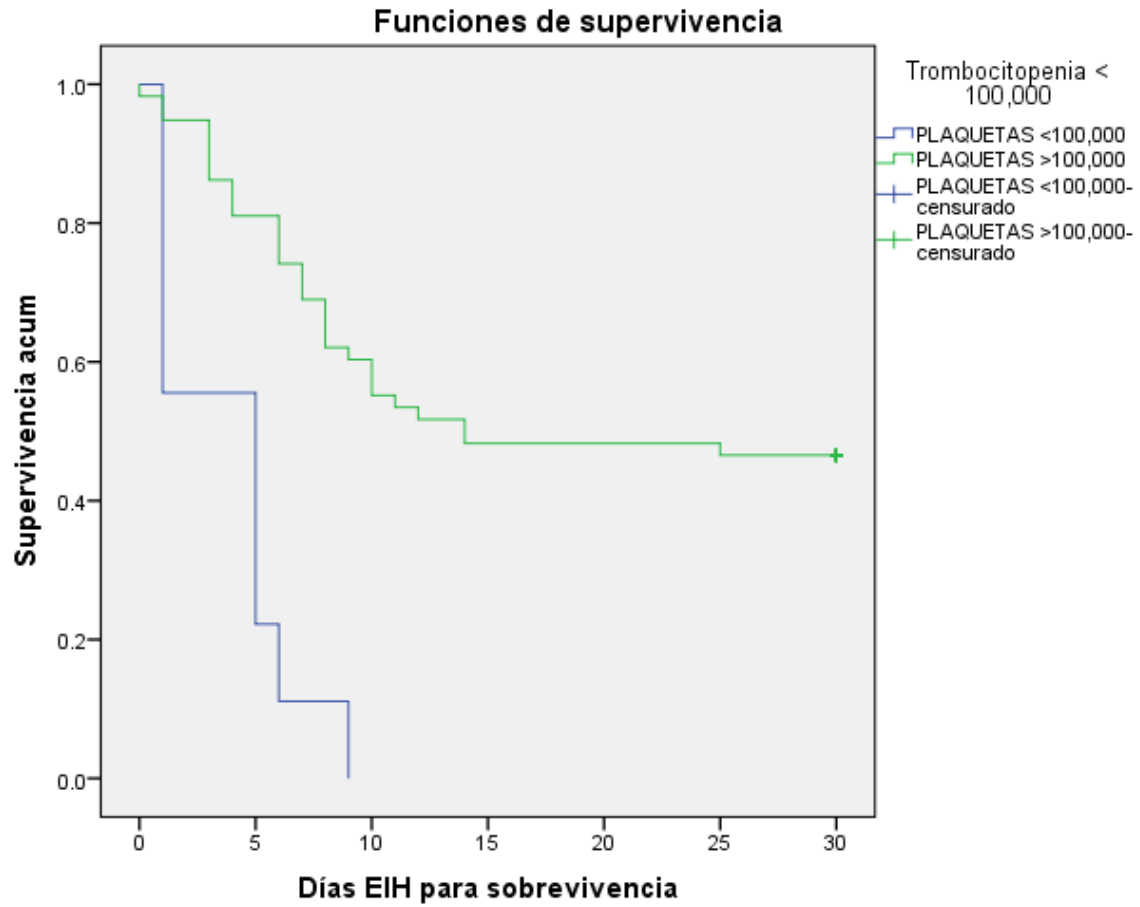


Figura 5. Curva de supervivencia de acuerdo a la presencia o ausencia de trombocitopenia.

Figura 6

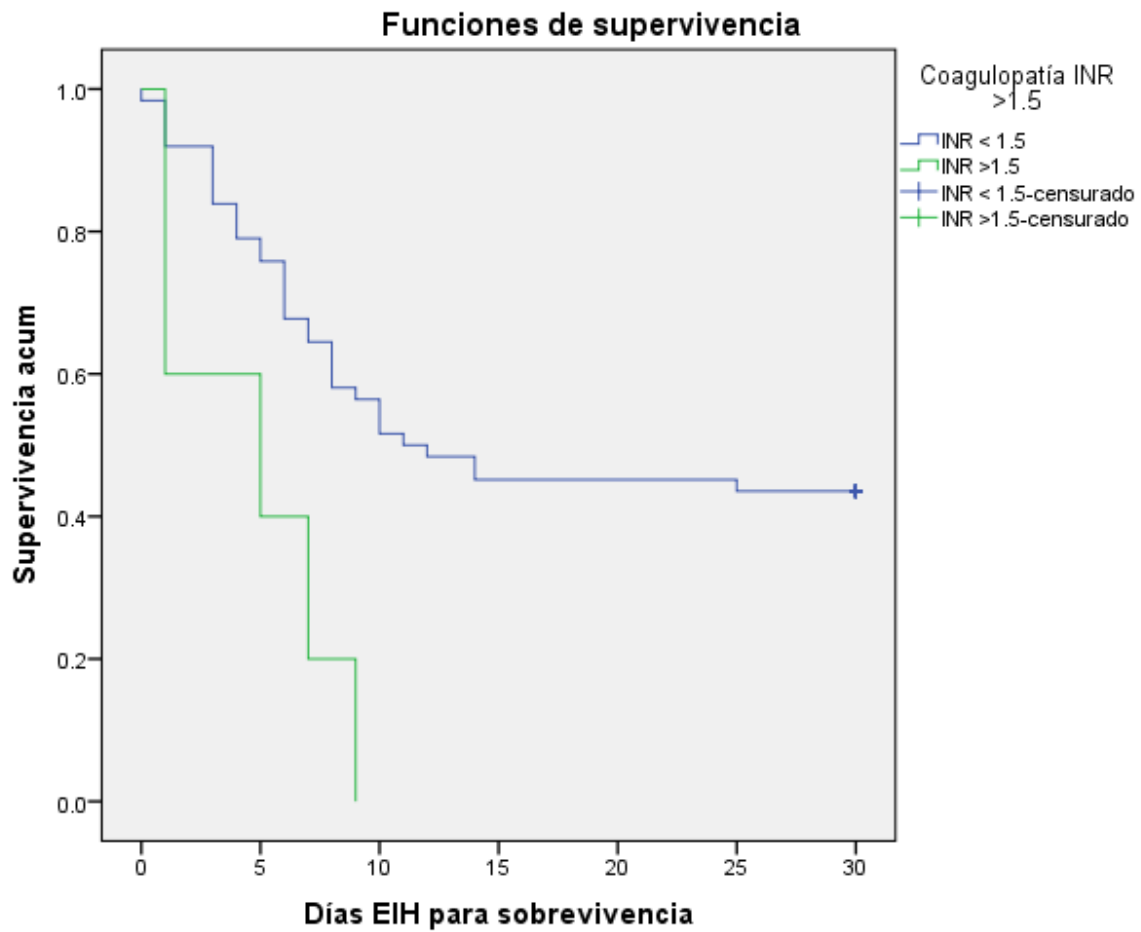


Figura 6. Curva de supervivencia de acuerdo a la presencia o ausencia de coagulopatía.

Figura 7

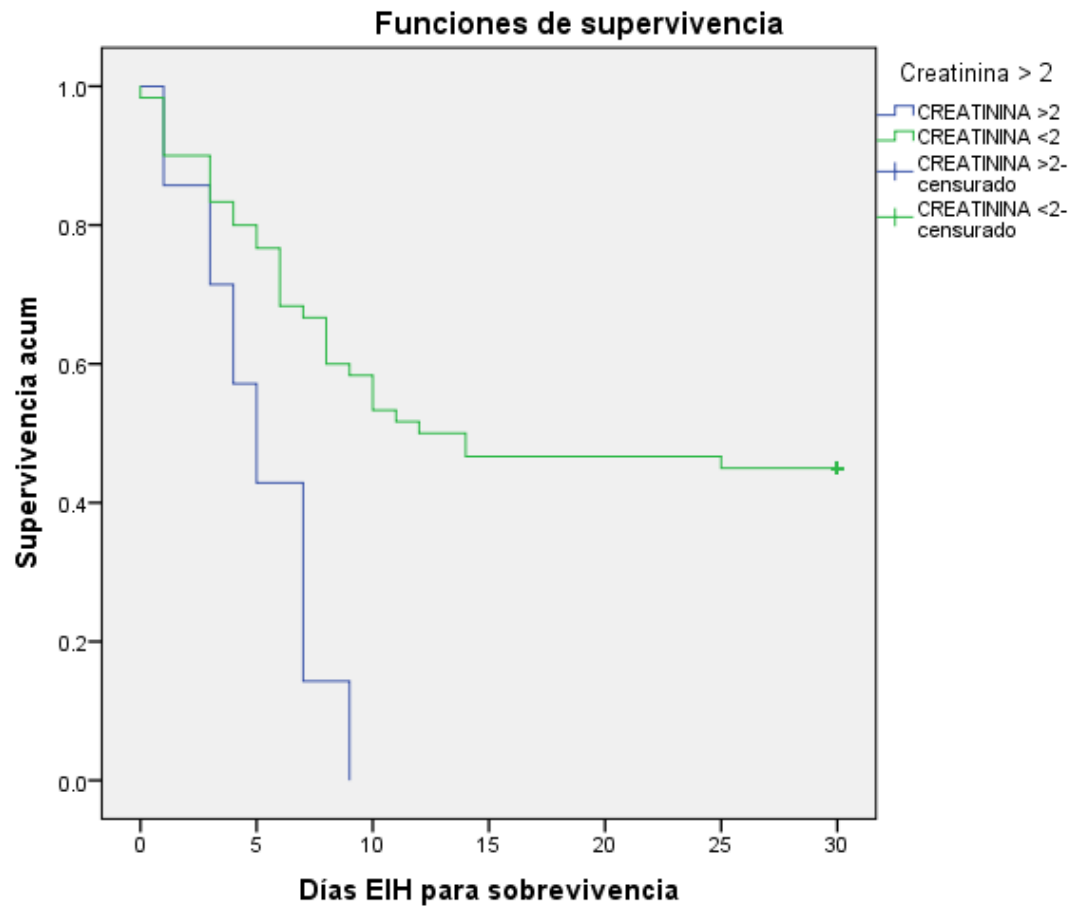


Figura 7. Curva de supervivencia de acuerdo a la presencia o ausencia de insuficiencia renal.

Figura 8

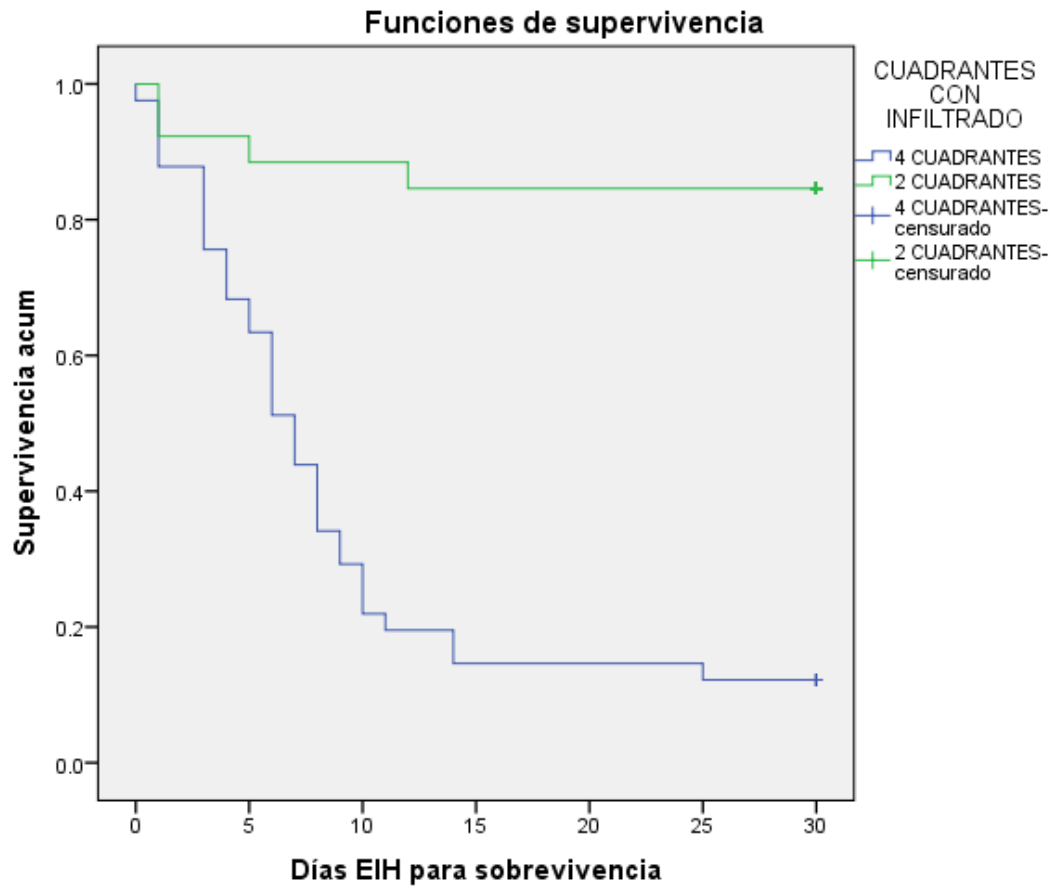


Figura 8. Curva de supervivencia de acuerdo a lóbulos infiltrados (4 vs 2)