

---

---

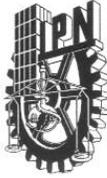
**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL  
ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA  
SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LA  
MORTALIDAD POR INFLUENZA TIPO A H1N1 EN EL  
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No.1 DEL I. M. S. S.  
“VICENTE GUERRERO “ DE ACAPULCO GUERRERO.**

**TESIS PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN  
URGENCIAS MÉDICO QUIRÚRGICAS**

**PRESENTA  
MARIO CARRASCO CARBAJAL**

**DIRECTORES DE TESIS  
M. EN C. EMMA CARMONA GONZÁLEZ  
DR. ELEAZAR LARA PADILLA**



# INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

## ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la Ciudad de México, D. F. siendo las 12:00 horas del día 23 del mes de enero del 2012 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de la Tesis, designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de la Escuela Superior de Medicina para examinar la tesis titulada:

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LA MORTALIDAD POR  
INFLUENZA TIPO A H1N1 EN EL HOSPITAL GENERAL REGIONAL  
No. 1 DEL I. M. S. S VICENTE GUERRO DE ACAPULCO GUERRERO”**

Presentada por el alumno:

Carrasco  
Apellido paterno

Carbajal  
Apellido materno

Mario  
Nombre(s)

Con registro:

A	0	9	0	8	6	3
---	---	---	---	---	---	---

aspirante de:

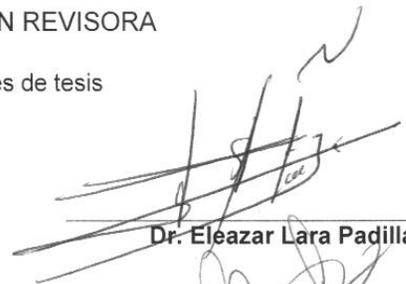
**Especialidad en Urgencias Médico Quirúrgicas**

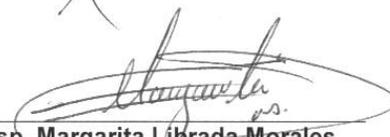
Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **APROBAR LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

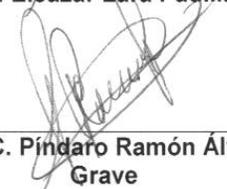
### LA COMISIÓN REVISORA

Directores de tesis

  
M. en C. Emma Carmona González

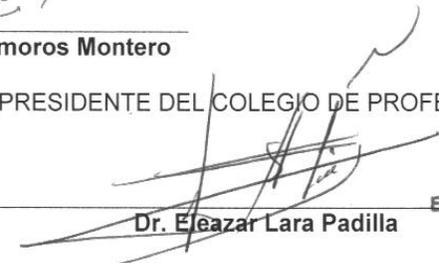
  
Dr. Eleazar Lara Padilla

  
Esp. Margarita Librada Morales Sumano

  
M. en C. Pindaro Ramon Alvarez Grave

  
Esp. Rogelio Matamoros Montero

PRESIDENTE DEL COLEGIO DE PROFESORES

  
Dr. Eleazar Lara Padilla



SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA  
ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA  
I. P. N.  
SECCION DE ESTUDIOS DE  
POSGRADO E INVESTIGACION



**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**  
**SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**

*CARTA CESIÓN DE DERECHOS*

En la Ciudad de México, D. F. el día 23 del mes enero del año 2012, el que suscribe **Mario Carrasco Carbajal** alumno del Programa de **Especialidad en Urgencias Médico Quirúrgicas** con número de registro **A090863**, adscrito a la Escuela Superior de Medicina, manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección de la **M. en C. Emma Carmona González y del Dr. Eleazar Lara Padilla** y cede los derechos del trabajo intitulado “**CARACTERÍSTICAS CLINICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE LA MORTALIDAD POR INFLUENZA TIPO A H1N1 EN EL HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 1 DEL I. M. S. S VICENTE GUERRO DE ACAPULCO GUERRERO**”, al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección **mariocar\_78@yahoo.com**. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

  
\_\_\_\_\_  
**Mario Carrasco Carbajal**  
Nombre y firma



Índice	
	<b>Página</b>
Acta de revisión de tesis	2
Carta de sesión de derechos	3
Índice	5
Glosario	6
Relación de cuadros y gráficos	8
Abreviaturas	10
Resumen	11
Summary	13
Introducción	15
Justificación	36
Objetivos	38
Material y métodos	39
Resultados	40
Discusión	54
Conclusiones	58
Limitaciones del estudio	59
Recomendaciones y sugerencias para trabajos futuros	60
Anexos	61
Bibliografía	47

## **Glosario.**

**Caso confirmado de influenza H1N1.**- Se considera caso confirmado de influenza a todo sujeto de quien se tenga una muestra con resultado de laboratorio positivo mediante PCR en tiempo real.

**Hemaglutinina.**- Proteína que se encuentra en la capa exterior de los paramixovirus. Esta proteína ayuda a las partículas del virus a unirse a las células.

**Neuraminidasa.**- Enzima que se encuentra en la capa exterior de los paramixovirus junto con la hemaglutina.

**Leucopenia.**- Disminución de leucocitos totales por debajo de la cifra normal 5000.

**Fiebre.**- Elevación de la temperatura corporal por arriba de 38° C.

**Astenia.**- Síntoma caracterizado por una sensación generalizada de cansancio, fatiga , debilidad física y psíquica.

**Adinamia.**- La adinamia es la ausencia de movimiento o reacción, lo que puede llevar a un estado de postración. Las causas pueden ser físicas o psicológica.

**Artralgias.**- Dolor de las articulaciones.

**Cefalea.**- La cefalea es un síntoma que se refiere como dolor originado en la bóveda craneana.

**Mialgias**.- Dolor muscular difuso acompañado generalmente por malestar que aparece en enfermedades infecciosas.

**Cianosis**.- Coloración azulada de la piel y mucosas, debido al exceso de hemoglobina no oxigenada en la sangre o a un defecto estructural de la molécula de hemoglobina.

**Disnea**.- Dificultad para respirar que puede deberse a ciertas enfermedades cardiacas, respiratorias, ejercicio extenuante o ansiedad.

**Vómito**.- Expulsión violenta y espasmódica del contenido del estómago a través de la boca, secundaria a la contracción de músculo del diafragma.

**Rinorrea Hialina**.- Secreción de una fina mucosidad nasal.

**Tos**.- Es el resultado de una compleja serie de reflejos fisiológicos que protegen al pulmón de la aspiración.

## Relación de cuadros y gráficos.

<b>Índice de Tablas y Gráficos</b>	<b>Página</b>
<b>Figura No. 1</b>	17
<b>Figura No. 2</b>	26
<b>Figura No. 3</b>	29
<b>Figura No. 4</b>	31
<b>Figura No. 5</b>	31
<b>Figura No. 6</b>	35
<b>Tabla y Gráfica 1. Sexo</b>	40
<b>Tabla y Gráfica 2. Grupo de edad</b>	41
<b>Tabla y Gráfica 3. Ocupación</b>	42
<b>Tabla y Gráfica 4. Lugar de residencia</b>	43
<b>Tabla y Gráfica 5. Estado Civil</b>	44
<b>Tabla y Gráfica 6. Escolaridad</b>	45
<b>Tabla y Gráfica 7. Enfermedades preexistentes</b>	46
<b>Tabla y Gráfica 8. Sintomatología</b>	47
<b>Tabla y Gráfica 9. Reporte radiológico</b>	48
<b>Tabla y Gráfica 10. Días de estancia intrahospitalaria</b>	49
<b>Tabla 11. Laboratorios de ingreso</b>	50

<b>Tabla 12. Tiempo de inicio de síntomas y 1era valoración médica</b>	<b>51</b>
<b>Tabla 13. . Tiempo de inicio de sintomatología y diagnóstico</b>	<b>51</b>
<b>Tabla 14. Tiempo transcurrido entre el ingreso y el diagnóstico</b>	<b>52</b>
<b>Tabla 15. Tiempo transcurrido entre el ingreso y la defunción.</b>	<b>52</b>
<b>Tratamiento oportuno dentro de las 1eras 72 horas</b>	<b>53</b>

## Abreviaturas

ADN	Acido desoxirribonucleico
CDC	Centro de control de Enfermedades
CMH20	Centímetros de agua
ARN	Acido ribonucleico
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
KG	Kilogramo
IRC	Insuficiencia Renal Crónica
LDH	Lactato Deshidrogenasa
ML	Mililitro
RX	Radiografía
VIH	Virus de inmunodeficiencia adquirida
PCR	Reacción en cadena de polimerasa

## **RESUMEN.**

**Título:** Características Clínicas y Epidemiológicas de la mortalidad por Influenza humana tipo A H1N1 en el H.G.R. N° 1 del IMSS “Vicente Guerrero”, Acapulco, Guerrero.

**Objetivo general.-** Describir las características clínicas y epidemiológicas de mortalidad por influenza A (H1N1) en el Hospital General Regional No. 1 “ Vicente Guerrero”.

**Material y métodos.-** Se realizó un estudio de serie de casos, descriptivo y retrospectivo, para analizar las características clínicas y epidemiológicas de 8 defunciones por influenza tipo A H1N1, en el Hospital General Regional No. 1 del IMSS utilizándose expedientes clínicos, del 01 de Enero al 31 de diciembre del 2009. Se realizó un análisis descriptivo e inferencial en el programa SPSS17.

**Resultados.** De las 8 defunciones por Influenza Humana tipo A H1n1 todos presentaron fiebre, astenia, adinamia, rinorrea hialina, tos, diaforesis y cianosis, siendo estos dos últimos los relacionados con mayor mortalidad.

Las enfermedades preexistentes se presentaron en 5 pacientes (62.5%). La mayor proporción fueron hombres 6 defunciones (75%) y jóvenes adultos. De los 8 fallecidos 4 pacientes (50%) eran residentes del puerto de Acapulco.

Se realizó radiografía de tórax obteniéndose en 7 pacientes (87%) infiltrados bilaterales. El promedio de estancia intrahospitalaria en este hospital fue de 10.5 días. La Biometría Hemática de ingreso fue normal en 4 pacientes (50%) . En 7 pacientes (87.5%) el inicio de la sintomatología y la primera valoración médica fue posterior a las 72 horas. En todos los pacientes el tiempo de inicio de los síntomas y el diagnóstico fue mayor a 72 horas. En 7 defunciones (87.5%) el tiempo transcurrido entre el internamiento y el diagnóstico fue mayor de 72 horas. La defunción se presentó 72 horas posteriores a su ingreso hospitalario en 7 pacientes (87.5%) . En todas las defunciones, el tratamiento fue inoportuno.

**Conclusiones.** Las principales características clínicas de la mortalidad por influenza tipo A H1N1 fue la presentación en todos los casos de: fiebre, astenia, adinamia, rinorrea hialina, tos, diaforesis y cianosis. La comorbilidad se relacionó con enfermedades autoinmunes. En mayor proporción fueron afectados los pacientes del sexo masculino y jóvenes adultos menores de 40 años.

Los pacientes fallecidos acudieron tardíamente a la atención médica una vez que presentaron los primeros síntomas, condicionando retraso en el diagnóstico y tratamiento oportuno.

**Palabras clave.** Influenza tipo A H1N1, mortalidad, tratamiento oportuno.

## **Summary.**

**Title:** Clinical and epidemiological characteristics of mortality from human influenza A H1N1 in the HGR No. 1 IMSS "Vicente Guerrero", Acapulco, Guerrero.

**General Objective** - To describe the clinical and epidemiological characteristics of mortality from influenza A (H1N1) Regional General Hospital No. 1 "Vicente Guerrero".

**Material and methods** .- A study of case series, descriptive and retrospective study to analyze the clinical and epidemiological characteristics of 8 deaths from influenza A H1N1, Regional General Hospital No. 1 IMSS using medical records, 01 January to December 31, 2009. We performed a descriptive analysis and inferential SPSS17 in the program.

**Results.** Of the 8 deaths from human influenza A H1N1 all had fever, fatigue, weakness, hyaline rhinorrhea, cough, diaphoresis, and cyanosis, with the latter two associated with increased mortality. Preexisting conditions were presented in 5 patients (62.5%). The highest proportion were men, 6 deaths (75%) and young adults. In relation to place of residence 4 patients (50%) were residents of the port of Acapulco. Chest radiography was performed in 7 patients were obtained (87%) bilateral infiltrates. The average hospital stay in this hospital was 10.5 days. The blood count was normal income in 4 patients (50%). In 7 patients (87.5%) the onset of symptoms and first medical evaluation was after 72 hours. In all patients the time of onset of symptoms and diagnosis was longer than 72 hours. In 7 deaths (87.5%) the time between the placement and diagnosis was greater than 72 hours. The death came 72 hours after hospital admission in 7 patients (87.5%) hospitals. In all the deaths, the treatment was inappropriate.

**Conclusions.** The main clinical features of mortality from influenza A H1N1 was the presentation in all cases of fever, fatigue, weakness, hyaline rhinorrhea, cough, diaphoresis, and cianosis. La comorbidity was associated with autoimmune diseases. A greater proportion were affected male patients and young adults under 40 years. The patients who died came late to care after the first symptoms, conditioning delay in diagnosis and treatment.

**Keywords.** Influenza type A H1N1, mortality, early treatment.

## **Introducción.**

El término influenza fue acuñado por médicos-astrólogos italianos en la Edad Media y refleja lo que se creía ocasionaba (influentia coeli, influencia de los astros) una entidad nosológica parecida al resfriado común, cuyo origen es básicamente eurasiático; antes del siglo XV d. C. era desconocida en América y África (1).

La influenza es una enfermedad de las vías respiratorias causada por cierto tipo de virus, a los que nos referiremos como "virus de influenza" considerado dentro de la familia de Orthomyxoviridae y que para mayor claridad se clasifican en tres grandes categorías: A,B y C (2). Los virus de influenza tipo A infectan una amplia variedad de aves y mamíferos y han sido responsables de tres pandemias ocurridas el siglo pasado. Un problema complejo es el hecho de que dentro de los virus tipo A existen muchas variantes que obligan a clasificarlos en "subtipos" a los que nos referiremos más adelante. Los virus de influenza tipo B sólo infectan humanos, pero como sólo existe un subtipo de ellos, tienen un bajo potencial de causar pandemias, y de hecho hasta ahora no han causado ninguna, aunque si provocan enfermedades respiratorias serias. Los virus de influenza tipo C, al igual que el tipo B, sólo infectan humanos, pero causan enfermedades respiratorias moderadas y han sido poco estudiados (3).

Cuando observamos a los virus de la influenza en el microscopio parecen esferas con una cobertura en su superficie. Se ha podido determinar que la cubierta está constituida por dos tipos de proteínas diferentes: la Hemaglutinina y la Neuraminidasa, a las que para mayor facilidad se describe simplemente como H y N, respectivamente. Es gracias a estas dos proteínas que el virus de la influenza es altamente infeccioso (3).

Hasta ahora se han encontrado en la naturaleza 16 subtipos diferentes de H que se denominan simplemente como H1 a H16 y 9 variantes de N (de N1 a N9) (3).

Todos los virus influenza comparten características estructurales como el diámetro de 50 a 120nm; la forma esférica; la presencia de la envoltura o manto y el tipo de genoma. El manto corresponde a una bicapa de lípidos derivados de la membrana celular, de la cuál sobresalen alrededor de 500 espículas, conformadas por las glicoproteínas hemaglutinina y neuraminidasa.

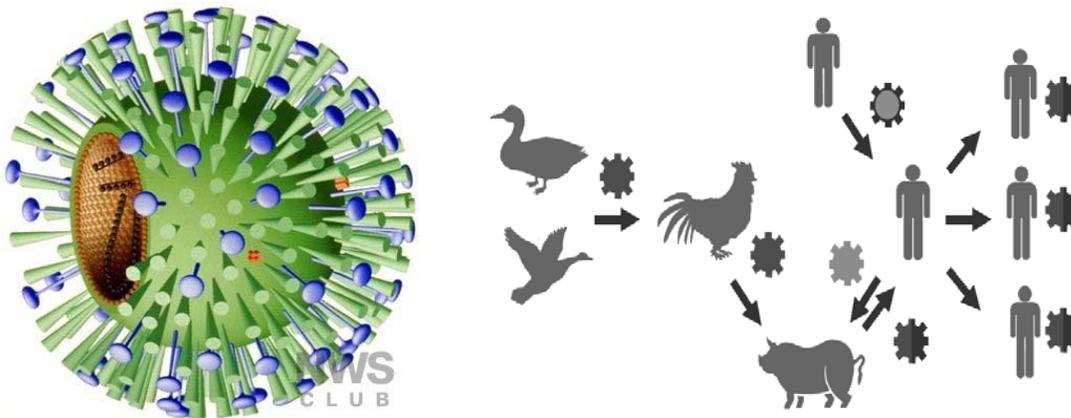
Hacia el interior de la partícula viral, existe una capa formada por la proteína matriz (M) y más al interior, está la nucleocápsula de simetría helicoidal, constituida por los complejos polimerasa y nucleoprotéico que incluye el genoma viral. Este es una hebra de ácido ribonucleico (ARN) de polaridad negativa, formada por 12,000 a 15,000 nucleótidos y segmentada en 7 (influenza C) u 8 fragmentos (influenza A y B)(4).

Los diferentes subtipos de virus influenza se originan por los cambios en los antígenos de superficie H y/o N. Estas variaciones antigénicas ocurren por recombinaciones genéticas o por mutaciones puntuales, fenómenos frecuentes en estos virus debido a la fragmentación del ARN y a la baja fidelidad de la replicación viral. Esta enzima comete errores durante la síntesis de las nuevas hebras de ARN que no se corrigen por la ausencia de un sistema de reparación, por lo que los virus ARN tienden a tener 10,000 veces más mutaciones que los ADN, lo que en el caso de la HA del virus influenza A ocasionan cambios de 2 a 3 de sus 250 aminoácidos por año(4).

Estos cambios puntuales (drifts) se acumulan geográficamente y temporalmente, disminuyendo la similitud antigénica entre las antiguas y las nuevas cepas circulantes, ocasionando brotes epidémicos aunque a menor cuantía. Por otra parte, la recombinación de genes pueden generar cambios mayores (shift) en los antígenos H o N, creando un nuevo subtipo viral capaz de producir epidemias y pandemias. Este proceso ocurre entre cepas de virus de influenza de diversas especies (humanos, aves marítimas y domésticas, cerdos, equinos, ballenas, focas) durante una doble infección(4).

Es así como a partir de la coinfección del cerdo con cepas de aves y humanas, se han producido cepas recombinantes de Flu A. Como la inmunidad que inducen los virus Flu es subtipo específica, los anticuerpos que produce el hospedero están dirigidos contra los antígenos de superficie (H y N) del virus que infecta, y sólo reaccionan en forma cruzada con cepas del mismo subtipo. (4)

Entre los virus influenza la virulencia y variación antigénica del A son mayores que las de los tipos B y C. Así, cuando se habla de un virus de influenza tipo A, es importante definir el subtipo al que pertenece, que podrá ser por ejemplo H1N1, H3N2, H15N9, etc.(4). (Figura No.1)



*Figura 1. Eventos de recombinación genética entre aves, cerdos y humanos probable mecanismo de génesis del actual virus AH1N1 de la influenza*

Aunque existen referencias históricas mucho más remotas, no fue sino hasta principios del siglo XV, durante el inicio del Renacimiento, que comenzó a utilizarse en Italia el nombre de influenza para caracterizar esta enfermedad respiratoria, por atribuirle a la influencia de los astros y del frío. Después, junto con el descubrimiento de América, la enfermedad llegó a nuestro continente (5).

La primera descripción clara de la influenza se atribuye a Robert Johnson, un médico de la ciudad de Filadelfia, quien describió una epidemia en 1793.

Según Ghendon, durante el siglo XVIII se registraron 13 grandes epidemias a nivel mundial y 12 durante el siglo XIX; posiblemente 8 ó 9 de ellas fueron debidas a la influenza. Sin embargo, el episodio más importante de la historia con respecto a este virus fue la pandemia de gripe española de 1918, que causó de 20 a 40 millones de muertes en todo el mundo (Ghendon 1994) (5).

La etiología viral de la enfermedad se estableció hasta 1933, cuando Smith, siguiendo los trabajos que realizó Shope en 1931 con el virus porcino, pudo lograr la identificación del virus humano. Posteriormente en 1946, 1957, 1968 y 1977 se registraron otras epidemias de influenza, que causaron varios millones adicionales de muertes. Actualmente, cada año, durante la temporada de clima más frío, se registran incrementos de la frecuencia de esta enfermedad en todo el mundo (5).

Quizá uno de los antecedentes en el siglo XX fue la pandemia de “gripe española” ocurrida en 1918-1919, que afectó una vasta región del mundo, causada por la cepa de virus de influenza Hsw1N1 para el que los seres humanos tenían poca o ninguna inmunidad, mató entre 40 y 50 millones de personas e infectó a aproximadamente mil millones – cerca de la mitad de la población del planeta en esa época afectando principalmente a personas de edad reproductiva.<sup>8</sup>

La historia acerca de la primera pandemia del siglo XXI inició el 21 de abril de 2009, cuando se publicó un comunicado especial en la *revista Informe Semanal de Morbilidad y Mortalidad* (MMWR, por sus siglas en inglés), a través del cual se dio a conocer la aparición de dos casos de enfermedad respiratoria febril. Éstos correspondieron a un niño de 10 años y una niña de 9 años, residentes de los condados de San Diego e Imperial, respectivamente, en el estado de California (MMWR, 2009b). El niño acudió a consulta el 13 de abril por presentar fiebre, tos y vómito, se tomó una muestra para análisis de laboratorio, se le indicó tratamiento sintomático y se recuperó por completo en una semana; la niña fue vista cuatro días después por presentar tos y catarro, se le tomó muestra para laboratorio, se le prescribió tratamiento sintomático más antibióticos y también se curó en el plazo

de una semana. Ninguno de los dos pacientes había sido vacunado contra la influenza en fechas recientes (5).

Las muestras tomadas en los pacientes de California evidenciaron que se trataba de un virus de Influenza A negativo a los subtipos conocidos —H1N1 (estacional), H3N2 y H5N1—, por lo que se enviaron a los Centros para el Control de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) en Atlanta (5).

El 17 de abril se determinó que se trataba de un virus de Influenza A de origen porcino con dos genes de linaje eurasiático. Las pruebas de sensibilidad mostraron que el nuevo virus era resistente a los antivirales amantadina y rimantadina, pero sensible al oseltamivir y al zanamivir (5).

Dos días después de la publicación del MMWR, el 23 de abril, en México se dio a conocer la noticia de que el mismo virus, descrito en California, había sido encontrado en muestras provenientes de pacientes mexicanos, procesadas en los laboratorios de Winnipeg en Canadá y de los CDC en Atlanta, EUA. Además, se habían registrado al menos 20 muertes en pacientes atendidos en hospitales mexicanos con cuadros clínicos de neumonía viral. Con base en esta información, se decidió el cierre inmediato de escuelas públicas y privadas en todos los niveles educativos, desde preescolar hasta las universidades, y se implementaron diversas medidas para propiciar el aislamiento social (5).

Durante los días siguientes, se informó acerca de la presencia de casos en otras entidades del país, como Oaxaca, San Luis Potosí y el Estado de México. Entonces se creyó que el primer caso de la nueva enfermedad había sido el de una mujer que se internó y murió en un hospital de la ciudad de Oaxaca el 13 de abril (7).

Sin embargo, dos días después, se publicó la noticia de que un niño residente de la comunidad La Gloria, en el municipio de Perote, Veracruz, era el primer caso de la nueva influenza, pues había enfermado durante la primera semana de abril y su prueba de laboratorio había resultado positiva (5).

Mientras tanto, la enfermedad se diseminó en Estados Unidos y Canadá, y cruzó los océanos Atlántico y Pacífico para llegar a España, Inglaterra y Nueva Zelanda y propagarse a nivel mundial, iniciándose la primera pandemia de gripe con la aparición fuera de temporada habitual (6).

A partir de marzo del 2010 casi todos los países habían presentando casos y más de 17,700 muertes entre los casos confirmados por laboratorio, se había informado a la Organización Mundial de la Salud. El número de casos confirmados subestima significativamente el impacto de la pandemia.

En los Estados Unidos se estima que 59,000,000 de enfermos, 265,000 hospitalizados y 12,000 muertes había sido causada por el virus de la gripe por influenza tipo A H1N1 en 2009 y mediados de febrero del 2010 (6).

La tasa de letalidad global ha sido menor tan solo el 0.5% y el gran rango de estimaciones (0.0004 a 1.47%) refleja la incertidumbre con respecto a la verificación de los casos y número de de infecciones. La tasa de letalidad sintomática se estimó en 0.48% en los Estados Unidos y 0.026% en el reino Unido (6).

En contraste con la gripe estacional, la mayoría de las enfermedades graves causada por el virus de la pandemia se ha producido entre los niños y adultos jóvenes y aproximadamente el 90% de las muertes se han producido en los menores de 65 años(6).

Las tasas de de hospitalización y muerte ha variado de acuerdo a cada país. Las tasas más altas de hospitalizaciones han sido para los niños menos de 5 años, especialmente en los niños menores a 1 año de edad y el más bajo para los pacientes de 65 años o mayores.

En los Estados Unidos entre los pacientes que fueron hospitalizados por la pandemia de influenza el 32 al 45% fueron menores a 18 años. Aproximadamente el 9 al 31% de los pacientes hospitalizados fueron ingresados a la unidad de cuidados intensivos donde fallecieron entre el 14 al 46% de los pacientes. En general la tasa de letalidad entre los pacientes hospitalizados parece haber sido en mayores de 50 años de edad y menor en los niños (6).

No se sabe con exactitud cuándo se presentó en México el caso índice o primer enfermo de influenza A H1N1. El análisis retrospectivo de los casos con síntomas de influenza, posteriormente confirmados con la prueba PCR en tiempo real, permite ubicar el primer caso sintomático el 11 de marzo de 2009, por lo cuál se tomo esa fecha como punto de partida de la epidemia (7).

Hasta el 9 de julio de 2009 se habían confirmado 12645 casos por influenza A H1N1 en el país el mayor porcentaje de casos se presentó en el grupo de 10 a 19 con 33.9% del total, seguido del grupo de 0 a 9 años con el 27.9%. A partir del grupo de 20 a 29 años el porcentaje por grupo de edad desciende en forma constante hasta llegar a ser sólo 1.5% en el de 60 años y más. El total de casos confirmados entre el 11 de marzo y el 9 de julio corresponde a 0.012% de la población nacional y en ese periodo la tasa de ataque general fue de 11.8 casos por 100.000 habitantes. La morbilidad por grupos de edad tiene un comportamiento similar al de la distribución porcentual antes descrita, ya que tiende a disminuir a medida que aumenta la edad de las personas (8).

La experiencia acumulada en México sirvió para hacer una valiosa aportación a la comunidad médica mundial, realizando una Guía de práctica clínica preliminar para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la Influenza tipo A H1N1. En tal documento se refieren, entre otros los principales signos y síntomas encontrados en los pacientes sospechosos y confirmados, así como las definiciones operacionales que condujeron a mejorar el diagnóstico (7).

En cuanto a la mortalidad se observó que el pico se alcanzó en sólo dos semanas y el descenso fue más lento y con duración de un mes. De manera convencional, se ubicó el fin de la curva el 31 de mayo, ya que a partir de esa fecha se empiezan a presentar defunciones aisladas (9).

En el periodo del 10 de abril al 31 de mayo, 45.1% de las defunciones se presentó en personas de 20 a 39 años es decir, jóvenes y adultos jóvenes. La tasa de mortalidad por influenza A H1N1 en el periodo ya mencionado fue de 1.1 defunciones por millón de habitantes; sin embargo es tasa muestra diferencias notorias por grupo de edad, ya que en el grupo de 10 a 19 se encontró la tasa más baja con 0.2 defunciones por millón y el grupo de 50 a 59 la tasa más alta con 1.9 defunciones por millón, lo que equivale a una y 10 defunciones por cada 5 millones de personas, respectivamente (9).

La proporción general de personas fallecidas fue similar en ambos sexos, ya que del total de 122 defunciones en hombres en relación a mujeres)1 contra 8 y 6 contra 1, respectivamente), en los grupos de 10 a 19 y 20 a 29, las defunciones son similares en ambos sexos, y entre los 30 y los 59 años predominaron las defunciones en mujeres (9).

En relación con antecedentes patológicos en 83% existía alguna afección diagnosticada con anterioridad, de esa proporción 36.1% presentaban algún trastorno metabólico, 30.3% padecía tabaquismo, 17.2% tenía alteraciones cardiovasculares y 7.4% mostraba problemas respiratorios y en menor grado, padecimientos infecciosos, autoinmunitarios y neoplásicos (9).

Existió un claro predominio de dos entidades federativas: 43% de estas defunciones correspondió a personas residentes en el Distrito Federal y 19% con domicilio en el Estado de México.

De forma adicional, 18 entidades federativas tuvieron defunciones en el siguiente orden de frecuencia: Oaxaca, San Luis Potosí, Hidalgo, Zacatecas, Aguascalientes, Tamaulipas, Tlaxcala, Baja California, Jalisco, Michoacán, Chiapas, Guanajuato, Guerrero, Nuevo León, Puebla, Sinaloa, Tabasco y Veracruz(9).

Las instituciones donde fallecieron estas personas fueron: 51% en instituciones de seguridad social: 50 en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), 10 en el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE) y dos de Petróleos Mexicanos (PEMEX). Por otro lado, 56 defunciones (43%) ocurrieron en establecimientos de la Secretaría de Salud (SSA): 11 en Hospitales de Referencia, 11 en Institutos Nacionales de Salud y 34 en los Servicios Estatales de Salud (Distrito Federal, Oaxaca, San Luis Potosí, Estado de México, Guerrero, Tamaulipas, ). Con una defunción figuran Aguascalientes, Hidalgo, Jalisco, Michoacán, Tabasco y Tlaxcala. Tres defunciones corresponden al sector privado y una a otro tipo de institución (9).

En relación con el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la hospitalización, se encontró que el promedio de días entre el inicio del cuadro clínico y el inicio de la atención hospitalaria fue de 6.2 días, la mediana de seis días y el rango entre 1 y 29 días. Un total de 44 fallecidos, 33%, recibió atención médica hospitalaria por arriba de la mediana y cuatro de ellos incluso a partir del día 16. Sólo 21 de los fallecidos, 17%, recibió atención hospitalaria en los primeros tres días (primeras 72 horas) después de iniciar con síntomas de influenza, lo que significa que 83% se hospitalizó después de las 72 horas (9).

En cuanto al periodo transcurrido entre la hospitalización y el fallecimiento, la mediana fue de cinco días y el rango de 1 a 58 días. Cabe destacar que 51 de las defunciones (42%) ocurrieron dentro de los tres primeros días, es decir, dentro de las 72 horas e incluso 12 de ellas sucedieron antes de cumplir 24 horas de hospitalización (9).

En cuanto al tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el fallecimiento, la mediana fue de 10 días y el rango de 2 a 71 días. En los primeros ocho días ocurrieron 44 defunciones, lo que corresponde a 36.6%.

Si se resta la mediana del tiempo entre el inicio de los síntomas y la hospitalización, que fue de seis días, y de la mediana entre el inicio de los síntomas y la defunción, que fue de 10 días, la diferencia de cuatro días correspondería a la mediana del tiempo que estuvieron hospitalizados los 122 pacientes fallecidos(9).

La influenza se transmite de persona a persona, principalmente cuando las personas enfermas de influenza A (H1N1) expulsan gotas de flugge al estornudar o toser frente a otra sin cubrirse la boca y nariz; o al compartir utensilios o alimentos de una persona enferma; o al saludar de mano, beso o abrazo a una persona enferma de una infección respiratoria (3).

El virus de influenza puede viajar a través de la saliva que se expulsa hasta 1.5 metros y sobrevive hasta 3 horas en las manos y de 24 a 48 horas en diversas superficies como manijas, barandales, mesas, teclados, etc; manteniendo durante período su capacidad de contagio (3).

Las tasas secundarias de los brotes de la enfermedad varían según el grado de exposición, pero el rango de estimación oscila entre 4 al 28%. La transmisión en los hogares es más alta entre los niños y menor entre los adultos de más de 50 años. En el reino Unido y los estados Unidos los focos secundarios en los hogares fue de entre 7% y el 13%, respectivamente en los niños aumentó el factor de riesgo de dos a cuatro. Muchos brotes se han producido en escuelas, guarderías, campamentos y hospitales (6).

Aproximadamente un cuarto de los pacientes que fueron hospitalizados o que murieron, por el virus de influenza H1N1 de 2009 no se reportaron enfermedades preexistentes.

Las mujeres embarazadas (especialmente las que se encontraban en el 2do o 3er trimestre), mujeres dos semanas al postparto y pacientes con inmunosupresión o trastornos neurológicos, han presentado un cuadro grave por el virus de Influenza tipo A H1N1. Aunque las mujeres embarazadas representan solo el 1 al 2% de la población con infección por el virus H1N1, estas han representando del 7 al 10% aproximadamente de todas las hospitalizaciones, el 6 al 9% ingresaron a la unidad de cuidados intensivos y el 6 al 10% murieron. Parece un riesgo elevado aquellas pacientes que se encontraban en el 3er trimestre del embarazo, especialmente que presentaban coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (6) (9) (10).

Entre los pacientes que presentaron casos graves o fatales durante la infección por el virus H1N1 en 2009 la obesidad severa con índice de masa corporal igual o mayor a 35 (el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros) y la obesidad mórbida con IMC mayor o igual 40 fue reportado como un factor de riesgo de 5 a 15, de la tasa en comparación con la población en general (6).

Además de otros factores asociados fueron enfermedades cardiovasculares, diabetes, pacientes inmunocomprometidos, órgano transplantados, enfermedades malignas y quimioterapia, corticoesteroides sistémicos, hemodiálisis (10).

Otros de los grupos desfavorecidos por la pandemia fueron las poblaciones indígenas de América del Norte, Oceanía y el Pacífico debido a otros factores de riesgo como hacinamiento, trastornos médicos agregados, alcoholismo, tabaquismo y posiblemente factores genéticos no identificados (6). (Figura No.2)

Característica	Grupos
Edad	>60 años <2 años
Enfermedad crónica o debilitante	Cardiopatías (excepto hipertensión arterial aislada) Enfermedad respiratoria crónica (incluye asma) Diabetes mellitus Obesidad mórbida Cáncer Condiciones con depresión inmunológica, enfermedad renal crónica
Otras condiciones	Embarazo y primeros 6 meses postparto Personas con difícil acceso a los servicios de salud Pacientes que acudan a una segunda consulta por deterioro o sin mejoría clínica

*Figura 2. Guía de Manejo Clínico de Influenza A(H1N1)  
Temporada Otoño-Invierno 2009. Secretaría Nacional de Salud*

Existe poca información relacionada con las determinantes genéticas del huésped y su susceptibilidad o resistencia a la infección viral, pero de seguro esta interacción es fundamental de acuerdo con los diferentes patrones de presentación y respuesta individual observados durante la epidemia, que van de casos asintomáticos a la forma fulminante y grave. Estudios realizados en animales, en humanos y epidemiológicos sugieren que existe cierta predisposición genética para el desarrollo y patrón de presentación de la infección por influenza (10).

Se ha demostrado en un modelo animal que la patogenicidad del virus de la influenza depende de su arreglo genómico y la interacción del ARN viral con receptores Toll (inmunidad innata) lo que determina la expresión genética en las regiones infectadas por el virus de la influenza y que ésta determina estrechamente la regulación leucocitaria y la inflamación del tejido muscular (11).

En otro modelo animal en macacos que las lesiones bronquiales y alveolares, en especial en neumocitos tipo II por virus de la influenza H5N1, están en estrecha relación con la sobreexpresión de genes de inmunidad innata, sobreproducción de interferón tipo I, marginación de linfocitos T, apoptosis de células dendríticas activadas, hipercitocinemia y alteración inmunológica(11).

La interacción entre los receptores Toll, en especial TLR-4 con los virus de la influenza, favorecen la activación de factores de transcripción citosólicos que a su vez activan a genes de respuesta inflamatoria. El virus de la influenza A se replican en células epiteliales de la vía respiratoria y en leucocitos, lo que da como resultado la producción de citocinas inflamatorias.

Las citocinas, como producto humoral de la inmunidad innata, favorecen una respuesta antiviral e inmunológica mediada por células YH-1. También se induce a síntesis de citocinas proinflamatorias, entre las que destacan RANTES, proteínas quimioatrayentes de monocitos, proteína alfa 1 inflamatoria derivada de macrófagos, interferón gamma, interleucinas 8, 6, y 18 y factor de necrosis tumoral (11).

Esta “tormenta de citocinas” media en buena parte la lesión tisular y es semejante a la descrita en la influenza aviar H5N1. Cada subtipo de virus de la influenza se caracteriza por tener diferente potencial inmunopatogénico y una capacidad de alteración inmunológica variable, como por ejemplo los subtipos H7 y H9 que a diferencia del aviar inducen una respuesta inflamatoria moderada y autorregulable cuando se comparan con la variante H5N1, que induce como parte de la tormenta de citocinas, leucopenia, linfopenia, infiltración masiva de macrófagos al pulmón y una alteración inmunológica grave.

Este patrón diferencial de respuesta fue corroborado en células dendríticas plasmocitoides infectadas por diferentes subtipos virales. Se demostró una expresión diferencial en la respuesta de células mononucleares al virus de la influenza en la producción de citocinas entre las obtenidas de neonatos versus de adultos, que fue significativamente más intensa en las de adultos (11).

Se demostró que la inducción de citocinas proinflamatorias en los alvéolos y bronquios está relacionada directamente con la letalidad del virus de influenza, lo que se amplifica por un retardo en la apoptosis de células mononucleares; fenómeno que amplifica el proceso inflamatorio y la lesión tisular.

Los virus de la influenza H1N1 y H5N1 inducen en las células de microglia y en los astrocitos apoptosis, citopatía y una respuesta proinflamatoria, con incremento de citocinas, en especial interleucina 1 beta, interleucina 6 y factor de necrosis tumoral. Se observó que en 39 enfermos portadores de la forma grave de influenza tipo A, la hipercitocinemia que correlaciona con la gravedad de la enfermedad y la lesión pulmonar y con la hiperactivación de la proteína C cinasa activada por mitógeno p-38 en linfocitos CD4, evento molecular que puede atenuarse al disminuir la carga viral con antivirales (11).

La inflamación induce la activación de la coagulación lo que traduce clínicamente en un estado protrombótico. Observándose en un modelo murino de influenza, un estado procoagulable y antifibrinolítico intenso caracterizado por incremento en la generación de trombina, depósito de fibrina en la microcirculación, fibrinólisis y disminución en la capacidad para generar proteína C, hallazgos semejantes a los que presentan en sepsis (11). (Figura No.3)

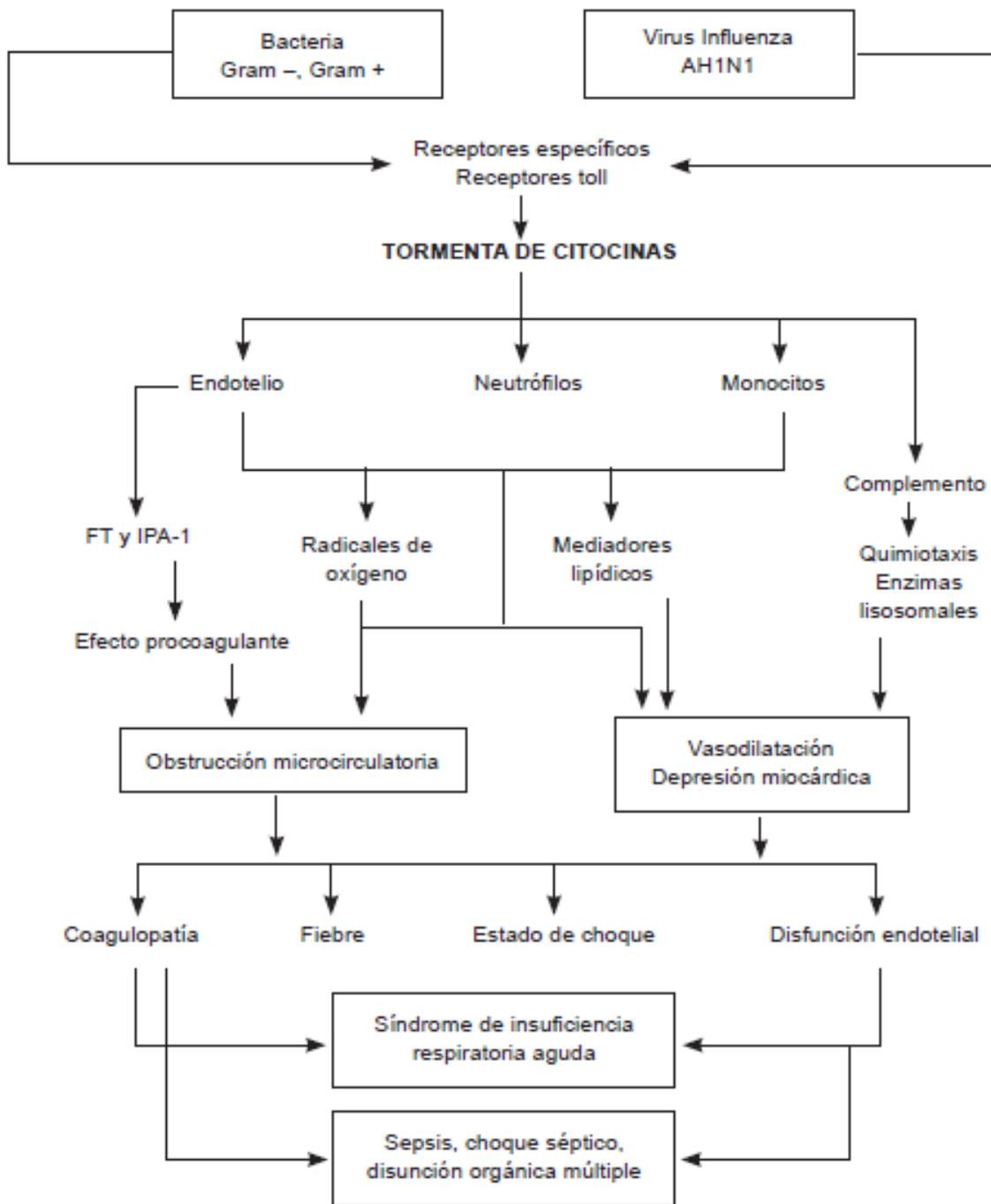


Figura 3. Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova CA, Carrillo-Córdova LD, Carrillo-Córdova JR. Choque séptico y disfunción orgánica múltiple secundaria a infección por virus de influenza humana A H1N1. *Med Int Mex* 2010;26(5):501-507

El período de incubación es de aproximadamente 1.5 a 3 días, similar a la influenza estacional, sin embargo en algunos pacientes el período puede extenderse hasta 7 días y el período infeccioso, de 7 a 10 días (12).

Clínicamente, la enfermedad se caracteriza por la presencia de fiebre de más de 38° C, dolor de cabeza, tos, dolor muscular y/o articular, cansancio, escurrimiento nasal, dolor de garganta y, en ocasiones, diarrea. En el caso de los pacientes que presentaban disnea y diaforesis fueron asociados a mayor mortalidad (18). (Figura No.5)

La tos generalmente es intensa y duradera, aunque el paciente suele recuperarse en el transcurso de 2 a 7 días. Algunos pacientes evolucionan hacia formas más graves de la enfermedad, con un intenso ataque al estado general y signos de insuficiencia respiratoria, hasta que se instala un cuadro de neumonía atípica que puede conducir a la muerte (12). (Figura No.4)

La sospecha clínica y la precisión del diagnóstico varían sustancialmente en función de si el caso se presenta esporádicamente o durante un brote reconocido, como en el caso de influenza tipo A H1N1 del 2009. Sin embargo el amplio espectro clínico del virus H1n1 superponen a otras infecciones comunes potencialmente tratables como legionelosis, leptospirosis, dengue, virus de parainfluenza, entre otras, ocasionando errores en el diagnóstico (12).



Figura 4. Guía de Manejo Clínico de Influenza A(H1N1) Temporada Otoño-Invierno 2009. Secretaría Nacional de Salud

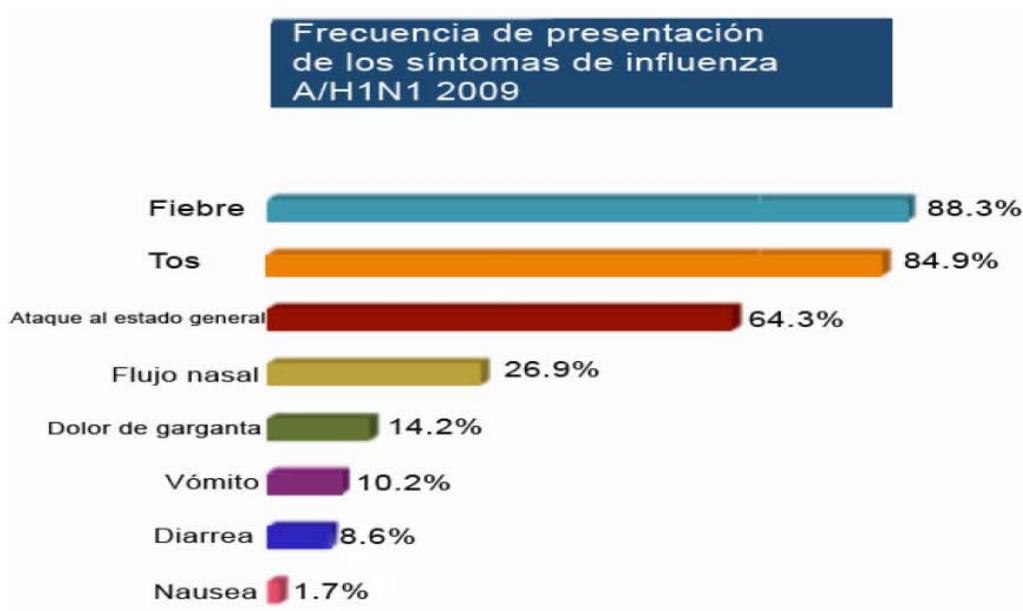


Figura 5. La influenza A/H1N1 2009. Una crónica de la primera pandemia del siglo XXI. Revista de la facultad de Medicina, UNAM. 2010; 26: 129-133

La detección de esta enfermedad siguen siendo los métodos convencionales como la PCR, realizándose aspirados nasofaríngeos de forma temprana cuando se inicia la sintomatología, pero se ha demostrado que la muestra obtenida del aspirado endotraqueal o por broncoscopia han tenido mejores resultados para el diagnóstico, a diferencia de la prueba rápida, la cual tiene una especificidad mucho menor que oscila desde el 11 al 70%(13).

Dentro de las complicaciones secundarias que se presentan a la Influenza Tipo A son: en primer lugar las neumonías y en menor frecuencia exacerbaciones de enfermedades respiratorias crónicas, miosistis, rabdomiólisis, encefalopatía (síndrome de Reye), encefalomiелitis, meningitis, síndrome Guillian Barré y enfermedades cardiacas (13).

La neumonía como complicación del virus de influenza se divide en cuatro categorías: Neumonía primaria por influenza, neumonía secundaria bacteriana, neumonía por patógenos inusuales por presencia de inmunocompromiso y exacerbaciones de enfermedades pulmonares(13).

La primera ocasión donde se encontró evidencia de neumonía por influenza fue en la pandemia durante el periodo de 1958 a 1959 (13).

Los pacientes con neumonía primaria representaron el 18% de los ingresados en los hospitales, mayores de 45 años con enfermedades cardiacas subyacentes e iniciaron el cuadro clínico con síntomas clásicos como fiebre, tos seca, artralgias y mialgias y posteriormente se presentaron disnea y cianosis extrema.

A la exploración física presentaron estertores y sibilancias bilaterales, además de leucocitosis y rx de tórax con infiltrados difusos que imitaba datos de congestión pulmonar (13, 14).

La mortalidad fue del 80%. Los hallazgos patológicos en la neumonía por influenza pura incluyen bronquitis necrosante, membranas hialinas, hemorragia intraalveolar y edema, inflamación intersticial (13, En esta pandemia, en México, se observó un

aumento en la tasa de ataque de las formas graves de influenza en escolares y adultos jóvenes. Las formas graves y neumonía asociadas en adultos se reconocen por persistencia de fiebre alta, dificultad respiratoria importante y alteraciones del estado de alerta y su manejo es siempre en las unidades de cuidados intensivos ya que el principal tratamiento es el monitoreo y el soporte multiorgánico vital (15).

Los pacientes que presentaron neumonía, eran previamente sanos, con un síndrome gripal que evolucionó durante un periodo de 5 a 7 días, presentando durante su primer día de ingreso criterios de lesión pulmonar aguda (15).

Las características más consistentes de laboratorio eran el incremento de lactato deshidrogenasa, leucocitos dentro de parámetros normales, linfopenia y elevación de la creatinquinasa. Los resultados de radiografía de tórax eran opacidades alveolares bilaterales (16).

Los criterios de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) son: infiltrados pulmonares en más de dos cuadrantes, índice de oxigenación  $PaO_2/FiO_2$  menor de 200 o hipoxemia refractaria y distensibilidades pulmonares disminuidas.

Se enfatiza que el tratamiento es de soporte, con normovolemia, terapia vasopresora, terapia sustitutiva renal en caso de progresión hacia la falla orgánica múltiple y nutrición enteral temprana. Las estrategias ventilatorias recomendadas son las medidas de protección pulmonar como lo son: volumen corriente bajo (4-6 ml/ kg), presión pico menor a 35 cmH<sub>2</sub>O y plateau menor a 30 cmH<sub>2</sub>O.(14)

La ventilación no invasiva no se recomienda debido a que se utilizan procedimientos con alto riesgo de esparcimiento de aerosoles (nebulizaciones, intubación, broncoscopía, oxígeno suplementario humidificado) y la rápida progresión de neumonía a síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS). Está indicada la intubación temprana (14).

El tratamiento de el actual virus d e la influenza tipo A H1N1que circula es susceptible a los inhibidores de la neuromidasa como el oseltamivir (Tamiflu) y el zanamivir ( Relaza) y resistente a otros fármacos como la amantadina y la rimantadina(15).

El tratamiento temprano con oseltamivir reduce el tiempo de hospitalización así como la progresión de la enfermedad en pacientes con factores de riesgo. La administración de oseltamivir incluso después de un intervalo de más de 48 horas desde la aparición de la enfermedad se ha asociado con una reducción de la tasa de mortalidad entre los pacientes hospitalizados con el virus H1N1 (17).

En la enfermedad no complicada, la utilización temprana de oseltamivir se asocia generalmente con la disminución del proceso infeccioso en las vías respiratorias , altas, sin embargo se ha detectado el virus aun después de la resolución de la fiebre y algunas veces después del término del tratamiento Una mutación en la neuraminidasa viral confiere alto nivel de resistencia al oseltamivir, pero no al zanamivir (17).

Se han reportado caso aislados de pacientes tratados con oseltamivir en particular aquellos con inmunosupresión que recibieron terapia prolongada con oseltamivir (17,22). (Figura No.6)



Figura 6. Guía de Manejo de influenza A H1N1, Secretaría de Salud, Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM Vol 53, No.2, Marzo-Abril, 2010.

## **Justificación.**

Los virus de la influenza A y B son de relevancia médica en México y en el mundo por causar infecciones respiratorias severas que pueden ocurrir en forma epidémica estacional o interpandémica casi todos los inviernos en el hemisferio norte; o que se presentan periódicamente tras la aparición de un nuevo virus de influenza A en forma pandémica, por afectar a todos los continentes, y que con frecuencia están asociadas con un aumento significativo en los índices de hospitalización y mortalidad. Estas variaciones se deben al comportamiento biológico de los virus ARN de influenza, conformados por genomas inestables, los cuales sufren frecuentes variaciones antigénicas y crean una fuente constante de poblaciones susceptibles a estos virus (13).

En ocasiones pueden ocurrir cambios antigénicos mayores en el caso de la influenza A con la aparición de combinaciones de hemaglutinina y neuraminidasa que no han afectado previamente a las poblaciones, lo cual se ha asociado a pandemias, como fue el caso durante la pandemia de la “influenza española” en 1918-1919, o las de 1957 y 1968, con resultados catastróficos(19). Los virus de la influenza pueden causar pandemias durante las cuales las tasas de infección y muerte por complicaciones relacionadas con la enfermedad se incrementan considerablemente a nivel mundial (21) .

La influenza tiende a afectar gravemente a todos los grupos etarios durante estos episodios. Es por ello que en anticipación a la aparición de una pandemia de influenza y su potencial para desencadenar graves consecuencias de salud, sociales y económicas, es imprescindible el establecimiento de planes de preparación y respuesta (21).

En una pandemia de esta índole, se rebasa rápidamente la capacidad de respuesta de los servicios de salud el número de enfermos que demandan la atención, por lo que se deben realizar estrategias para expandir la capacidad de las instituciones de atención médica, tales como áreas habitualmente no empleadas, suspensión de actividades no indispensables ( cirugía electiva, procedimientos menores, etc (21).

Así mismo aplicación de un esquema de triage para distribuir de manera racional los pacientes entre las distintas unidades de atención de manera que ésta se proporcione de acuerdo con el nivel de gravedad, e identificar todos los factores clínicos y epidemiológicos que influyan en la historia natural de la enfermedad a fin de disminuir la mortalidad y efectuar acciones preventivas y tratamiento adecuado (21).

El número de casos presentados en el Estado de Guerrero fue de 2064, cifra que en ningún otro año anterior se había presentado, siendo en en Instituto Mexicano del Seguro Social donde se presentaron la mayoría de los casos a nivel nacional (23).

Es por ello que se realizó esta investigación, donde se determinó analizar las características clínicas y epidemiológicas, de la mortalidad en este hospital, a fin de sentar precedentes para la actuación ante una pandemia futura de estas características.

### **Objetivo General.**

Describir las características clínicas y epidemiológicas de mortalidad por influenza A (H1N1) en el Hospital General Regional No. 1 “Vicente Guerrero”.

### **Objetivos específicos.**

Identificar factores de riesgo que se relacionaron con la muerte en pacientes con Influenza tipo A N1H1.

Medir la oportunidad de atención hospitalaria en pacientes que fallecieron por influenza tipo A H1N1.

Identificar el lapso de tiempo transcurrido entre la sintomatología y el internamiento, en las defunciones con influenza H1N1.

Medir el lapso tiempo transcurrido entre la sintomatología y el diagnóstico en las defunciones con influenza H1N1.

Medir el lapso de tiempo transcurrido entre la el internamiento y la defunción en las defunciones con influenza H1N1.

Identificar las enfermedades concomitantes que presentaban las defunciones por Influenza H1N1.

## **Material y métodos.**

Previa autorización del Comité Local de Investigación de Salud (CLIS), del HGR No. 1 “Vicente Guerrero”. Se realizó un estudio serie de casos, descriptivo y retrospectivo para analizar las características clínicas y epidemiológicas de 8 defunciones por influenza tipo A H1N1, utilizándose como fuente primaria de datos, la información de los expedientes clínicos, estudios de laboratorio, rayos x, en un periodo de 1 año, del 01 de enero al 31 de diciembre del 2009.

Se recabó la información en hoja de recolección donde se asentó la información relacionada con edad, sexo, estado civil, escolaridad, profesión, enfermedades preexistentes, días de estancia intrahospitalaria, tiempo transcurrido entre el inicio de sintomatología y la primera valoración médica, tiempo transcurrido entre el inicio de sintomatología y el diagnóstico, tiempo transcurrido entre el internamiento y el diagnóstico, tiempo transcurrido entre el internamiento y la defunción.

Al recabar esta información se realizó un análisis descriptivo con frecuencias simples y porcentajes, realizándose prueba estadística con programa SPSS17, realizándose tablas y gráficas mediante Excel.

Los criterios de inclusión. Todos los expedientes clínicos con dos criterios: que pertenecieran a personas fallecidas con el diagnóstico de Influenza AH1N1 y que el diagnóstico hubiera sido confirmado con la prueba de reacción en cadena de polimerasa conocida como PCR en tiempo real.

Los criterios de exclusión. Todos los expedientes clínicos incompletos.

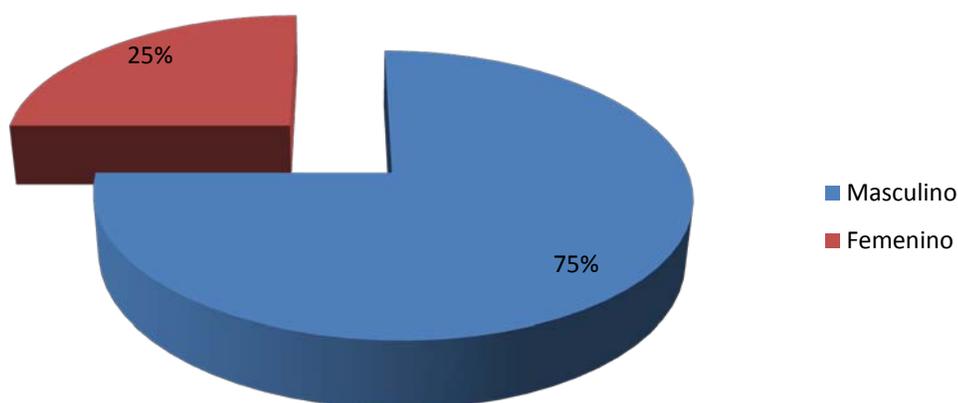
## Resultados.

En cuanto al género predominó el sexo masculino con 6 casos (75%) y sexo femenino 2 casos (25%).

Tabla 1.

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	6	75%
Femenino	2	25%
Total	8	100%

### Defunciones por sexo



Fuente: Expediente clínico

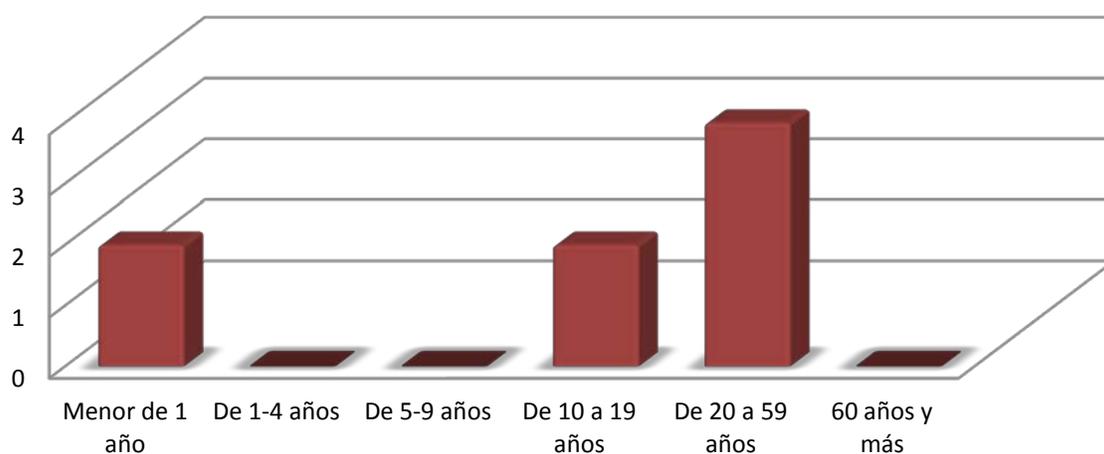
Grupo de edad.

Tomando en cuenta los grupos de edad utilizados en PREVENIMSS, la mayor mortalidad se registro en el grupo de 20-59 años con un total de 4 casos (50%), entre 10-19, 2 casos (25%) y en menores de 1 año 2 casos 25% .

Tabla 2.

Grupo de edad	Masculino	Femenino	Total	Porcentaje
Menor de 1 año	2	0	2	25%
De 1-4 años	0	0	0	0
De 5-9 años	0	0	0	0
De 10 a 19 años	1	1	2	25%
De 20 a 59 años	3	1	4	50%
60 años y más	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>8</b>	<b>100%</b>

### Grupo de edad.



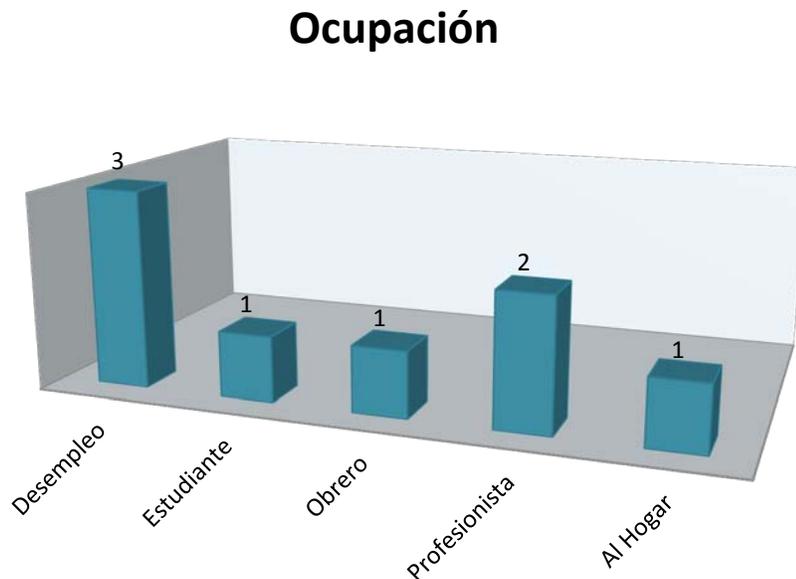
Fuente: Expediente clínico

Ocupación.

En el rubro de ocupación el mayor porcentaje obtenido con 2 profesionistas (25%) y 2 (25%) en la categoría de otros ya que eran menores de 1 año.

Tabla 3.

Ocupación	Frecuencia	Porcentaje
Desempleo	1	12.5%
Profesionista	2	25%
Obrero	1	12.5%
Estudiante	1	12.5%
Al Hogar	1	12.5%
Otros	2	25%
Total	8	100%



Fuente: Expediente clínico

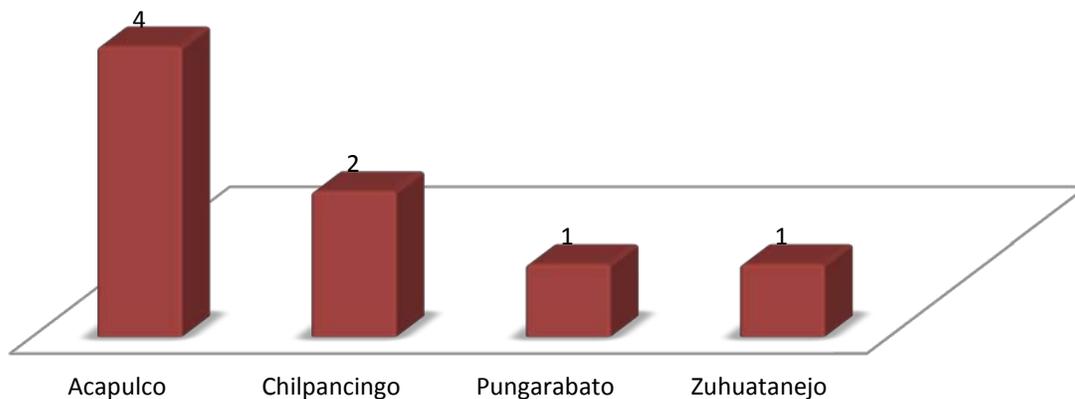
Lugar de residencia.

En la siguiente tabla se observa que 4 casos (50%) de los pacientes fallecidos fueron residentes de Acapulco y 4 casos (50%) de residencia foránea de las cuáles fueron: 2 pacientes de Chilpancingo, 1 de Pungarabato y 1 de Zihuatanejo.

Tabla 4.

Lugar de residencia	Número
Acapulco	4
Chilpancingo	2
Zihuatanejo	1
Pungarabato	1

### Lugar de residencia



Fuente: Expediente clínico

## Estado Civil

Se presentó el mismo porcentaje en relación al estado civil.

Tabla 5.

Estado Civil	Total	Porcentaje
Soltero	4	50%
Casado	4	50%
Total	8	100%



*Fuente: Expediente clínico*

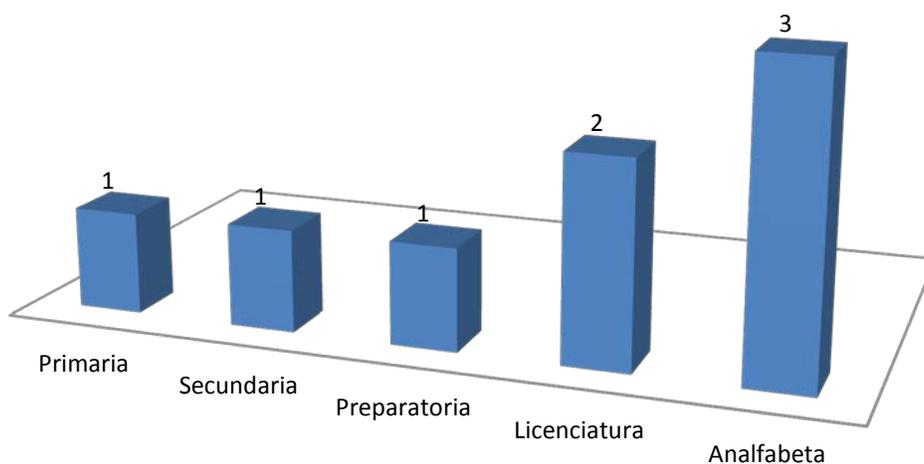
Escolaridad.

Se presentaron en el rubro de escolaridad, 2 pacientes con licenciatura (25%), 2 pacientes (25%) eran pacientes menores de 1 año y un paciente en primaria, secundaria, preparatoria, con el 12.5% respectivamente .

Tabla 6.

<b>Escolaridad</b>	<b>Total</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Analfabeta</b>	1	12.5%
<b>Licenciatura</b>	2	25%
<b>Preparatoria</b>	1	12.5%
<b>Secundaria</b>	1	12.5%
<b>Primaria</b>	1	12.5%
<b>Otros</b>	2	25%
<b>Total</b>	8	100%

### Escolaridad



*Fuente: Expediente clínico*

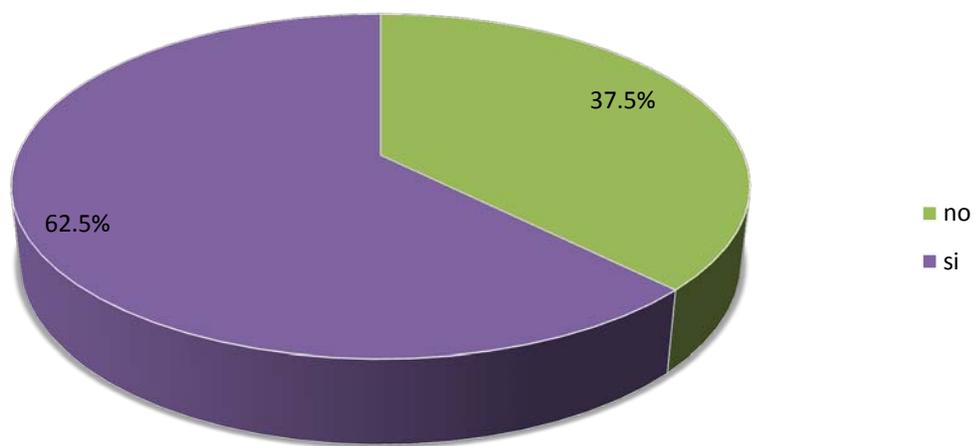
## Enfermedades preexistentes.

Una de las características importantes que se observó en las defunciones fue que en 5 pacientes (62.5%) enfermedades preexistentes, siendo estas, Leucemia, Sx de Down, VIH, Retraso psicomotor.

Tabla 7.

Enfermedades preexistentes	Total	Porcentaje
Sí	5	62.5%
No	3	37.5%
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100%</b>

### Enfermedades preexistentes



Fuente: Expediente clínico

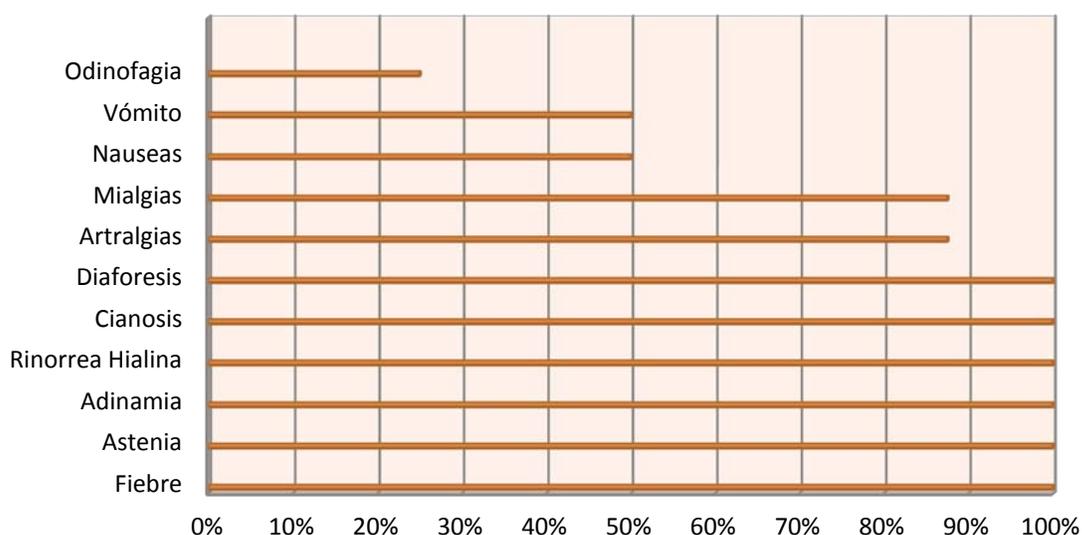
Principales síntomas en las defunciones.

Dentro de los síntomas más frecuentes que presentaron los pacientes fallecidos por influenza se presentaron en todos los pacientes 6 de los síntomas cardinales de la enfermedad, entre los que destacan fiebre, astenia, adinamia, diaforesis, cianosis y tos siendo la odinofagia el síntoma menos frecuente.

Tabla 8.

Síntomas	No de pacientes en los que se presentaron	Porcentaje de aparición
Fiebre	8	100%
Astenia	8	100%
Adinamia	8	100%
Rinorrea Hialina	8	100%
Tos	8	100%
Diaforesis	8	100%
Cianosis	8	100%
Mialgias	7	87.5%
Artralgias	7	87.5%
Nauseas	4	50%
Vómito	4	50%
Odinofagia	2	25%

### Síntomas



Fuente: Expediente clínico

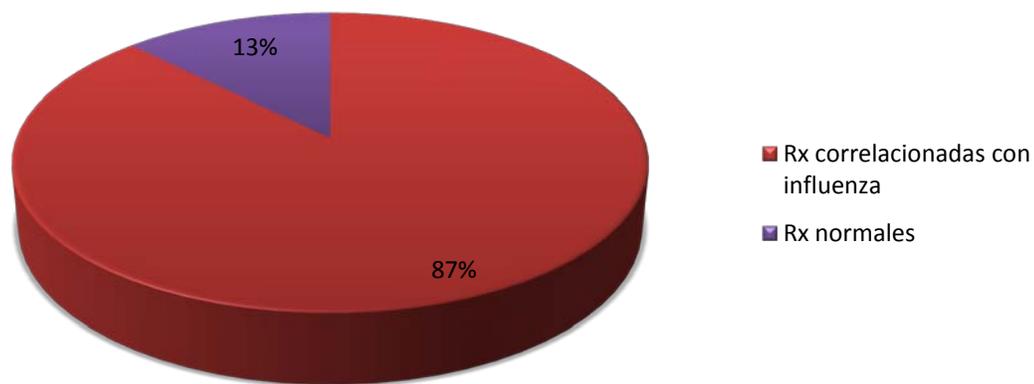
El reporte radiológico se obtuvieron imágenes correlacionadas con influenza H1N1.

En todos los paciente fallecidos por influenza H1 N1 se realizó radiografía de tórax y en el 87.5% de los casos se observó un infiltrado bilateral el cuál está correlacionado con la clínica y el diagnóstico , contando sólo en uno de los casos una radiografía de tórax normal.

Tabla 9.

Rx correlacionadas con influenza H1N1	Total	Porcentaje
Sí	7	87.5%
No	1	12.5%
Total	8	100%

### Reporte radiológico



Fuente: Expediente clínico

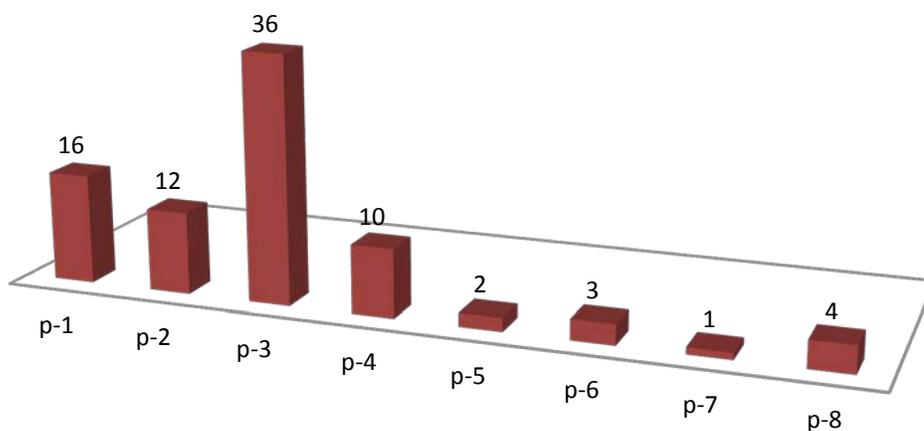
Días de estancia intrahospitalaria.

Los días de estancia intrahospitalaria de los pacientes fallecidos por influenza H1 N1 en el hospital fue de 36 días el máximo y 1 día el de menor estancia con promedio de estancia intrahospitalaria de 10.5 días

Tabla 10.

Paciente	Días de estancia intrahospitalaria	Total
1	16	16
2	12	12
3	36	36
4	10	10
5	2	2
6	3	3
7	1	1
8	4	4
<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>84</b>
<b>Promedio</b>	<b>10.5</b>	<b>10.5</b>

### Días de estancia intrahospitalaria



Fuente: Expediente clínico

## Laboratorios de Ingreso.

Se tomaron en cuenta 5 parámetros de la Biometría Hemática al ingreso de los paciente, observándose que los leucocitos el rango máximo fue de 17.000 , el mínimo de 4940 con una media de 7008. La hemoglobina se estableció como máximo 16.8 y el mínimo 10.4 teniendo como media 13.1, Hematocrito con cifras máximas de 49.8 y mínimas de 32.2, siendo la media 39, las plaquetas de 305.000 como mínimo 40.000, y la media 158.571y finalmente la hemoconcentración se mantuvo en parámetros normales con un máximo de 3.0 y mínimo 2.9,obteniéndose como media 2.95.

Tabla 11.

<b>Laboratorios</b>	<b>Máximo</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Media</b>
<b>Leucocitos</b>	17000	4940	7008
<b>Hemoglobina</b>	16.8	10.4	13.1
<b>Hematocrito</b>	49.8	32.2	39
<b>Plaquetas</b>	305.000	40.000	158.5
<b>Hemoconcentración</b>	3.0	2.9	2.95

*Fuente: Expediente clínico*

Tiempo de inicio de sintomatología y 1era valoración médica.

Observamos que 7 pacientes tardaron más de 72 horas en tener la primera valoración médica y solamente 1 paciente la obtuvo dentro de las primeras 24 horas.

Tabla 12.

<b>Tiempo de inicio de sintomatología y 1ª valoración médica</b>	<b>No. de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Menos de 24 horas</b>	1	12.5%
<b>De 24 a 48 horas</b>	0	0
<b>De 48 a 72 horas</b>	0	0
<b>Más de 72 horas</b>	7	87.5%
<b>Total</b>	8	100%

*Fuente: Expediente clínico*

Tiempo de inicio de sintomatología y diagnóstico.

En la siguiente tabla se observa que el tiempo de inicio de la sintomatología y el diagnóstico fue mayor de 72 horas en todos los pacientes.

Tabla 13.

<b>Tiempo de inicio de sintomatología y diagnóstico</b>	<b>No. de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Menos de 24 horas</b>	0	0
<b>De 24 a 48 horas</b>	0	0
<b>De 48 a 72 horas</b>	0	0
<b>Más de 72 horas</b>	8	100%
<b>Total</b>	8	100%

*Fuente: Expediente clínico*

Tiempo transcurrido entre el ingreso y el diagnóstico.

El tiempo transcurrido entre el internamiento y el diagnóstico en los pacientes que ingresaron en este hospital fue mayor de 72 horas lo que favoreció que no se llevara a cabo tratamiento oportuno, siendo que en la mayoría de los casos los pacientes llegaron complicados.

Tabla 14.

<b>Tratamiento transcurrido entre el ingreso y el diagnóstico</b>	<b>No. de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Menos de 24 horas</b>	0	12.5%
<b>De 24 a 48 horas</b>	0	0
<b>De 48 a 72 horas</b>	0	0
<b>Más de 72 horas</b>	8	100%
<b>Total</b>	8	100%

*Fuente: Expediente clínico*

Tiempo transcurrido entre el ingreso y la defunción.

En la totalidad de los pacientes el tiempo transcurrido entre el ingreso y el diagnóstico fue mayor de 72 horas, tomando en cuenta que el síntoma cardinal para el inicio de la enfermedad fue la fiebre.

Tabla 15.

<b>Tratamiento transcurrido entre el ingreso y el diagnóstico</b>	<b>No. de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Menos de 24 horas</b>	0	0
<b>De 24 a 48 horas</b>	0	0
<b>De 48 a 72 horas</b>	0	0
<b>Más de 72 horas</b>	8	100%
<b>Total</b>	8	100%

*Fuente: Expediente clínico*

Tratamiento oportuno dentro de las 1eras 72 horas.

En ninguno de los pacientes se llevó a cabo un tratamiento oportuno debido a que los 8 pacientes iniciaron el tratamiento posterior a las 72 horas.

Tabla 16.

<b>Tratamiento oportuno</b>	<b>No. de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Menos de 24 horas</b>	0	0
<b>De 24 a 48 horas</b>	0	0
<b>De 48 a 72 horas</b>	0	0
<b>Más de 72 horas</b>	8	100%
<b>Total</b>	8	100%

*Fuente: Expediente clínico*

## **Discusión.**

A nivel mundial durante el 2009, se presentó la pandemia por influenza H1N1, siendo México el país donde se identificó el primer caso el 11 de marzo del 2009. Hasta julio del 2010 se registraron un total de 72.548 casos confirmados de Influenza H1N1 con 1316 defunciones, con tasa de mortalidad de 1.83% (16). En el Estado de Guerrero hubo 2064 casos, con 12 defunciones, de las que 8 ocurrieron en el Hospital General Regional No.1 "Vicente Guerrero" del IMSS de Acapulco, con tasa de letalidad de 2.2%, presentándose el primer caso de defunción en el mes de mayo y el último en el mes de octubre del año 2009.

En el presente estudio, las defunciones por género fueron 6 casos en hombres (75%) y 2 en mujeres (25%), no habiendo similitud con el estudio realizado por Fajardo, Hernández y cols (9), donde se observó que a nivel nacional la proporción general de personas fallecidas fue igual entre hombres y mujeres.

Respecto a la distribución por grupo de edad, se observó que el mayor índice de mortalidad fue en el grupo de 20-59 años con 4 pacientes, 2 en el rango de 10-19 y en el de menores de 1 año, mostrando el mismo comportamiento en relación a la mortalidad nacional y mundial, donde se documentó que la mayoría de los fallecimientos fueron en menores de 40 años (6).

En el presente estudio el paciente fallecido de menor edad tenía 2 meses y el de mayor fue de 44 años, teniendo como media de edad 23.7 años.

Según el reporte de Rothberg, Haaessleer y col (13), los pacientes mayores de 60 años presentan cierta inmunidad hacia la enfermedad, por lo que la mortalidad en este grupo de edad no fue tan elevada.

Se encontró que de los 8 pacientes fallecidos 4 eran residentes de la ciudad de Acapulco y 4 eran foráneos, siendo 2 de la localidad de Chilpancingo, 1 de Pungarabato y otro más de Zihuatanejo, localidades con clima cálido y que no cuentan con las condiciones óptimas para la propagación del virus, lo que hace

pensar que probablemente el contagio haya correspondido con el contacto directo con gente que no radica a esta ciudad, sin haberse percatado de ello y solo en un paciente se tuvo la evidencia de haber viajado a la Ciudad de México durante el inicio de la pandemia.

Con respecto al estado civil se identificó que el 50% eran casados y el otro 50% soltero tomando en cuenta que 4 pacientes se encontraban en rango de edad de menores de 19 años.

En el rubro de escolaridad, el analfabetismo predominó en un 37.5%; pero debe aclararse que 2 pacientes eran menores de 1 año; el 25% contaban con licenciatura, y el 12.5% tenían preparatoria, secundaria y primaria; concluyéndose que la escolaridad no es un factor que haya sido determinante para el fallecimiento de estos pacientes

En ocupación encontramos que el 37.5% de pacientes estaban desempleados, el 25% eran profesionistas, y el 12.5% refirió ser estudiante, obrero y dedicada al hogar; comportamiento que se observó en las estadísticas nacionales (9), donde los pacientes que fallecieron se encontraban en edades productivas.

En relación con los antecedentes de enfermedades preexistentes, el 62.5% de los pacientes se les diagnosticó un padecimiento autoinmune como leucemia y VIH.

Uno más con SX de Dow y otro con parálisis cerebral infantil, sin asentarse en el expediente la etiología de la misma. Sólo en 37.5% no se registró antecedente de enfermedad alguna; quedando la duda de si las enfermedades autoinmunes jugaron un papel importante en el desenlace final.

Los síntomas que se presentaron en el 100% de los pacientes fueron fiebre, astenia, adinamia, rinorrea hialina, tos, diaforesis y cianosis; comparado con estudios nacionales e internacionales correspondería con la clínica de influenza, tomando en cuenta que el síntoma cardinal para el inicio de la enfermedad es la fiebre, y el menos frecuente fue la odinofagia (20%). Según el estudio de Echeverría, Mejía y cols (22), los pacientes que presentaron diaforesis y cianosis se asociaron a mayor mortalidad, como ocurrió en los casos del presente estudio.

Al 100% de los pacientes se les realizó una Radiografía de tórax, presentándose en el 87.5% un infiltrado alveolar bilateral y solo en un caso la radiografía fue normal, siendo ésta, una buena herramienta de gabinete para realizar el diagnóstico de neumonía por Influenza H1N1; característica que fue similar en el estudio de Echeverría, Mejía y cols (22).

Con lo que respecta a los estudios de laboratorio, se tomaron 4 parámetros de la Biometría Hemática inicial a saber: leucocitos, Hemoglobina, Hematocrito, plaquetas, y el calculo del índice de Hemoconcentración; encontrándose en el 37.5% leucopenia, y en el 12.5% se encontró leucocitosis y plaquetopenia y en el 50% restante con cifras dentro de parámetros normales. Al compararse con el estudio de Padilla, De la Rosa y cols (16), donde ellos observaron que la mayoría de los pacientes fallecidos presentaban leucopenia o leucocitos normales e incremento de la deshidrogenasa láctica y la Cpk, en el presente estudio solo se coincide con la leucopenia y leucocitos normales, ya que no se realizó el resto de las determinaciones mencionadas.

Los días de estancia intrahospitalaria de los pacientes desde su ingreso hasta su fallecimiento oscilaron entre uno y 36 días con una media de 10.5 días, nueve veces más a lo reportado por Navarro y Abdo-francis en el Hospital General de México (24), donde la media fue de 1.5 días de estancia.

En relación al tiempo transcurrido entre la sintomatología y la primera valoración médica, solo el 12.5% de los pacientes, la tuvo dentro de las primeras 24 horas, en el 87.5% fue posterior a las 72 horas, siendo inoportunos en base a la conceptualización establecida.

En el 100% de los casos el tiempo transcurrido entre la sintomatología y la atención hospitalaria se otorgó posterior a las 72 horas, oscilando entre 3 y 19 días y el lapso en tiempo entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico fue mayor a las 72 horas siendo inoportunos en la atención y en el diagnóstico.

Ninguno de los pacientes recibió tratamiento oportuno dentro de las primeras 72 horas. Las defunciones se presentaron entre el 1er día y el día 36 posterior a su internamiento.

Finalmente el retraso en la atención, en el diagnóstico, así como la falta de un tratamiento oportuno condicionó que las tasas de mortalidad registradas tanto en México como en Guerrero fueran menores que en los países asiáticos, aunque mayores de las reportadas en Canadá y Estados Unidos, lo que puede explicarse por el nivel cultural de las personas y los recursos que tienen éstos países para el diagnóstico y tratamiento.

## **Conclusiones.**

Las principales características clínicas de la mortalidad por influenza tipo A H1N1 fue la presentación en todos los casos de: fiebre, astenia, adinamia, rinorrea hialina, tos, diaforesis y cianosis.

La comorbilidad que se presentó en los casos se relacionó con enfermedades autoinmunes.

En mayor proporción fueron afectados los pacientes del sexo masculino y jóvenes adultos menores de 40 años.

Los pacientes fallecidos acudieron tardíamente a la atención médica una vez que presentaron los primeros síntomas, condicionando retraso en el diagnóstico y tratamiento oportuno.

## **Limitaciones del estudio.**

Las principales limitaciones encontradas durante el análisis descriptivo fue que a los pacientes fallecidos estudiados, no se les realizó estudios de laboratorio completos, no se incluyeron perfil cardiaco ni pruebas de funcionamiento hepático, sólo se contó con una radiografía de tórax a su ingreso.

A nivel nacional no se cuenta con ningún estudio que analice los resultados finales de la pandemia que inició en México en 2009, con el que podamos hacer un comparativo de las características clínicas y epidemiológicas que influyeron en la mortalidad de los pacientes por influenza H1N1.

Solo se estudiaran las defunciones en el HGR No. Vicente Guerrero del IMSS y no en todo el Estado de Guerrero por lo que los resultados obtenidos no podrán aplicarse en la población en general

## **Recomendaciones y sugerencias para trabajos futuros.**

Al ingreso de los pacientes debe realizarse estudios seriados de Biometría Hemática, Pruebas de funcionamiento Hepático, Ck , Radiografía de tórax al menos 2 ocasiones; aunque si la estancia es prolongada deberá ser por lo menos cada 3er día.

Contar con personal calificado para realizar oportunamente el diagnóstico para que los pacientes tengan tratamiento oportuno.

Difusión entre la población en medios masivos de comunicación sobre medidas preventivas y síntomas más frecuentes de la enfermedad, a fin de que se busque la atención médica oportuna.

## Anexos

### PROTOCOLO DE INVESTIGACION HOJA DE RECOLECCIÓN

Características clínicas y epidemiológicas de la mortalidad por Influenza humana tipo A H1N1 en el H.G.R. N° 1 “Vicente Guerrero”, Acapulco, Guerrero IMSS

Hoja de recolección	
<b>No. Folio:</b>	
<b>Nombre (solo siglas):</b>	
<b>Edad:</b>	
<b>Sexo:</b>	1.Masculino 2.Femenino
<b>Ocupación</b>	1.Desempleado 2.Estudiante 3.Obrero 4.Profesionista 5.Ama de casa
<b>Lugar de residencia:</b>	1.Local 2.Foráneo  Especifique lugar de origen:
<b>Escolaridad</b>	1.Analfabeta 2.Primaria 3. Secundaria 4. Preparatoria 5. Universidad 6. Otros
<b>Horas transcurridas entre el ingreso y defunción</b>	1.Menos de 24 horas 2.24-48hrs 3.48-72hrs 4.Más de 72hrs
<b>Horas transcurridas entre el ingreso y el diagnóstico.</b>	1.Menos de 24 horas 2.24-48hrs 3.48-72hrs

	4.Más de 72hrs
<b>Recibió tratamiento oportuno</b> <b>Nota: dentro de las 72 horas del inicio de los síntomas.</b>	1.Si 2.No
<b>Tiempo de inicio de sintomatología y diagnóstico</b>	1.Menos de 24 horas 2.24-48hrs 3.48-72hrs 4.Más de 72hrs
<b>Tiempo de inicio entre el inicio de la sintomatología y primera valoración médica.</b>	1.Menos de 24 horas 2.24-48hrs 3.48-72hrs 4.Más de 72hrs
<b>Realización de PCR</b>	1.Sí 2.No
<b>Enfermedades preexistentes</b>	1.Sí 2.No
<b>SINTOMAS</b>	
<b>Fiebre</b>	1.Si 2.No
<b>Nauseas</b>	1.Si 2.No
<b>Vómito</b>	1.Si 2.No
<b>Astenia</b>	1.Si 2.No
<b>Adinamia</b>	1.Si 2.No
<b>Diaforesis</b>	1.Si 2.No
<b>Cianosis</b>	1.Si 2.No
<b>Mialgias</b>	1.Si 2.No

<b>Artralgias</b>	1.Si 2.No
<b>Se realizó Rx. de tórax ?</b>	1.Si 2.No
<b>El reporte radiológico fue:</b>	1.Sí compatible 2.No compatible
	1.Si 2.No

## Bibliografía

1. Becerra A, Castillo Amada, Hernández César et al. Análisis evolutivo del virus de la influenza A (H1N1): Un reporte preliminar. Rev Facultad de Medicina. 2009; 2(6)46-54.
2. Kumate Jesús. Pandemia de Influenza A (H1N1) 2009, Rev Cirugía y Cirujanos 2009;77:165-166.
3. Secretaría de Salud. Guía de Manejo Clínico de influenza A (H1N1) Temporada Otoño-Invierno. 2009; 1-10.
4. Lushinger Vivian . Características del virus influenza y diagnóstico de laboratorio. Rev de Neumología Pediátrica. 2009; 1-5.
5. López Malaquías, García Juan, Pacheco Reyna. La influenza A H1N1 2009. Una crónica de la primera pandemia del siglo XXI. Revista Digital Universitaria. 2010; (11) 4: 18-35.
6. Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. N Engl J Med. 2010; 362:1708-19.
7. Noguera Marcelo, García R, Cruz R. Comunicación del primer caso fatal en el mundo, causado por una nueva cepa humana del virus influenza A (H1N1), en una mujer en Oaxaca, México. Revista de la Asociación de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. 2010 ;3:138-144.
8. Gazarian Karlen. ¿Habrá en el futuro cercano una pandemia de influenza como la ocurrida en 1918? Rev Facultad de Medicina de la UNAM. 2006; 1:6-7.

9. Fajardo G, Hernández F, Santacruz J, Rodríguez J, Larry P, Arboyela H, Gutiérrez R. Perfil epidemiológico de la mortalidad por Influenza humana A (H1N1) en México. *Salud Pública México*. 2009; 51:5:361-371.
10. Tanaka T, Ken N, Astsuko M, Facundo B, Gideon M, Shinya I. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1). *Canadian Medical Association Journal*. 2009;181:55-58.
11. Kunasaki K, Janoff N. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis*. 2009; 9: 493-504.
12. Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova CA, Carrillo-Córdova LD, Carrillo-Córdova JR. Choque séptico y disfunción orgánica múltiple secundarios a infección por virus de influenza humana A H1N1. *Med Int Mex* 2010;26(5):501-507.
13. Cutler J, Schleihauf E, Hatchette T, Billard B. Investigation of the first cases of human-to-human infection with the news swine-origin influenza A (H1N1) virus in Canada. *Canadian Medical Association Journal*. 2009;181:159-163.
14. Rothberg M, Haessler Sarah, Brown Richard. Complications of Viral Influenza. *The American Journal of Medicine*. 2008; 121, 258-264.
15. Rubio D, López J, López E, Sánchez A. Neumonía grave por virus de la Influenza A H1N1. *Sociedad Médica del Hospital General de Culiacán*. 2009; 3(2):26-20.

16. Perez-Padilla R, De la Rosa-Zamboni D, Ponce de León S, Hernández M, Quiñones-Falconi F, Bautista E et al. Pneumonia and respiratory failure from swine origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med*.2009;361:680
17. Chong L, Joon S, Jae-Woo S, Hyun L, Jin L. Pulmonary Complication of Novel Influenza A (H1N1) Infection : Imaging Features in TwoPatients. *Korean J, Radiol*.2009;10:431-534.
18. Amstrong C. CDC Releases Guidelines on H1N1 Vaccination and Prevention of Seasonal Influenza. *American Family Physician*. 2009;80:7-10.
19. Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de las Enfermedades. Secretaría de Salud. Lineamientos de Vigilancia Epidemiológica y de laboratorio para Influenza: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Influenza (SISVEFLU).2009.
20. Franco C, Del Río C, Carrasco P, Santos J, Respuesta en México al actual brote de influenza H1N1. *Salud Pública de México*.2009;51:3:183-186.
21. Kuri P, Betancourt M, Velázquez O, Alvarez C. Pandemia de influenza: la respuesta de México. *Salud Pública de México*.2006;48:1:72-79.
22. Echevarría S, Mejía S, Mar-Obeso A, Grajales-C, Robles E, González M, Ortega M. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *Lancet* 2009; 374: 2072–79.
23. Guía de manejo Influenza A (H1N1), Dirección General de Promoción para la Salud, SSA 2006.

24. Navarro-Reynoso, Abdo-Francis. Sobre la epidemia de Influenza tipo A H1N1 en el Hospital General de México. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2009; 72 (2): 63-67.
25. Zepeda, Perea, Zarate, Vázquez, Miliar, Garibay, Dominguez, Badillo, López, Gacía, Villaseñor, Ahued, Aguilar, Bravo, Lora, García. Identification of influenza A pandemic (H1N1)2009 variants during the first 2009. *Journal of Clinical Virology* 2010;48 36–39.
26. Zepeda, Perea, Miliar, Dominguez, Xoconostle, Lara, Ramírez, Sevilla, Orozco, Ahued, Villaseñor, García, Teran. Inside the Outbreak of the 2009 influenza A (H1N1) virus en México. *Plos one* 2010; 5: 1-6.
27. Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, et al. (2009) Critically Ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA* 302: 1880–7.
28. Vijaykrishna D, Poon LL, Zhu HC, Ma SK, Li OT, et al. (2010) Reassortment of pandemic H1N1/2009 influenza A virus in swine. *Science* 328: 1529.