



**HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA “EVA SAMANO DE LOPEZ MATEOS”**

**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS  
“DR. IGNACIO CHAVEZ”**

***“ESTRATEGIAS DIAGNOSTICO- TERAPEUTICAS EN LA  
NEUMONIA POR VIRUS INFLUENZA A H1N1 EN EL HOSPITAL  
INFANTIL DE MORELIA EVA SAMANO DE LOPEZ MATEOS”***

**TESIS**

PARA OBTENER EL TITULO DE

**PEDIATRIA MEDICA QUE**

PRESENTA:

Dra. Gabriela Alejandra Zirate Arzate. Residente de Pediatría

ASESOR DE TESIS:

Dr. Ernesto Gaytán Morales.  
Intensivista pediatra, adscrito a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del  
Hospital Infantil de Morelia

MORELIA, MICHOACAN, MEXICO  
FEBRERO DEL 2010

**AUTORIZACION**

**DR. FAUSTINO SERAFIN CHAVEZ MARTINEZ  
DIRECTOR DEL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA “EVA SAMANO DE  
LOPEZ MATEOS”**

**DR. LUIS ENRIQUE GONZALEZ GOMEZ  
JEFE DE ENSEÑANZA DEL HIM**

**DR. ERNESTO GAYTAN MORALES  
ASESOR DE TESIS  
ESPECIALISTA EN MEDICINA CRITICA PEDIATRICA**

**DR. JOSE LUIS MARTINEZ TOLEDO  
COORDINADOR DE INVESTIGACION DEL HIM**

**DRA. GABRIELA ALEJANDRA ZIRATE ARZATE  
MEDICO RESIDENTE DE PEDIATRIA  
QUE PRESENTA LA TESIS**

A mis padres

Por su educación y apoyo incondicional

A mi esposo e hijo....

A mis maestros

A mis pacientes

## AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer en Primer lugar a mis padres, Jaime Zirate y Marilú Arzate, quienes me han dado orientación en todos los aspectos de mi vida, además de brindarme su amor y cariño, apoyo incondicional. La educación adquirida durante mi vida es gracias a ellos. Sin su ayuda, esto no hubiera sido posible jamás.

A mi esposo Rodolfo Bedolla, y mi hijo Rodolfo Alejandro Bedolla, sin sus ánimos y su constante apoyo, además, de forma inadvertida, hicieron cada día de mi residencia un día especial, escuchar sus palabras de aliento, así como el “te extraño” diario de mi hijo y su sonrisa, son la más grande recompensa diaria de los sacrificios realizados.

En primer lugar mi maestro durante estos 3 años en forma incondicional y desinteresada, Dr. Ernesto Gaytán Morales, mi modelo a seguir. Su ejemplo me ha inspirado, ya que tiene un gran compromiso tanto con su trabajo, como con los niños, por quienes ha trabajado. Siempre un “no te preocupes” en los momentos de desaliento y trabajo exagerado. Su apoyo en la enseñanza, son lo más agradable de esta dura especialidad.

Al Dr. Rodolfo Calderón Gasca, Jefe del servicio de Terapia Intensiva, quien se preocupó por la enseñanza. Sus consejos y recomendaciones, además de su interés por el paciente, son ejemplos en los que me basé para continuar en mi residencia.

A mis compañeros Residentes de generación, quienes fueron mi apoyo y me animaron a seguir en los momentos difíciles, sus palabras y ayuda en difíciles procedimientos, así como en las guardias, su compañerismo y amistad fueron el máximo aliciente. Gracias a Adriana Durán, Aleida López, Vicente Gómez, Soledad Ruiz, Aída Santos, Cinthya Martínez y Julieta Leal. Siempre estarán en mi mente.

A los niños, quien son por lo que vale la pena el sacrificio, haber aprendido de ellos y quitar mi ignorancia y miedo hacia ellos. Sus sonrisas y al salir de alta del hospital a sus casas con su problema resuelto, su salud recuperada, son la mejor satisfacción, de que el trabajo realizado y las guardias con exceso del mismo, valgan la pena haberlas vivido.

## INDICE

### 1.- MARCO TEORICO

- Antecedentes .....	1
- Descripción .....	41
- Objetivos .....	41
- Justificación .....	42
- Hipótesis .....	42

### 2.- MATERIAL Y METODOS .....

44

### 3.- RESULTADOS .....

45

### 4.- DISCUSION .....

52

### 5.- CONCLUSION .....

54

### 6.- RECOMENDACIONES Y ANEXOS .....

55

### 7.- REFERENCIAS .....

58

# MARCO TEORICO

## ANTECEDENTES

### GENERALIDADES DEL VIRUS INFLUENZA

---

Los historiadores de la medicina afirman que la gripe ya era conocida en la antigüedad. Existe la posibilidad de que la epidemia descrita por Hipócrates en el año 412 a.C. fuera de gripe. Otra pestilencia de perfil similar fue la que afectó al ejército griego en el sitio de Siracusa, en el año 395 a.C. El primer registro de una gran pandemia de gripe se refiere a la que ocurrió en Europa en el año de 1170 d.C., a la que siguieron por lo menos 47 epidemias importantes en el viejo continente.<sup>1</sup>

El primer brote indiscutible ocurrió en Europa en 1510 y fue descrito por Willis y Sydenham. Entre las grandes pandemias del pasado destaca la de 1580 por su amplia difusión y gran virulencia. Se originó en Asia y de allí se extendió a Europa. Según los cronistas fue bastante grave en España, donde diezmo la población de Madrid y en 10 días infectó a 20 mil personas en Barcelona. La epidemia continuó con la conquista de Portugal; Felipe II enfermó gravemente y su mujer, Ana de Austria murió. En 1781 ocurrió otra epidemia no muy virulenta que no incluyó los adultos jóvenes.

Este hecho volvería a ser observado en la epidemia de 1918. En el siglo XIX hubo dos olas epidémicas, en 1847 y en 1892. En esta última la morbilidad alcanzó entre 40 y 70% de la población. Parece ser que, a partir de esta pandemia, la gripe se tornó endémica en gran parte del mundo.<sup>2</sup>

En los años posteriores a la pandemia de 1918, se han alternado brotes epidémicos de poca importancia con otros que afectaron a zonas más extensas del mundo. En 1957 apareció un nuevo virus gripal en la provincia china de Kwichow que originó la llamada “gripe asiática”, la pandemia más extensa de que se tenga

registro en la historia de la humanidad. Hubo tres olas epidémicas: la primera en la primavera-verano de 1957 con una incidencia relativamente baja, la segunda en los primeros meses de 1958 y la tercera en el invierno de 1958–1959. La última pandemia que recorrió el mundo comenzó en Hong Kong en 1968 y su difusión fue más lenta e irregular que la de las anteriores. En la actualidad, las poblaciones padecen un brote epidémico cada dos o tres años, pero la gripe es endémica en Occidente desde el siglo XIX, como ya hemos dicho, y es una de las causas principales de muerte por enfermedad infecciosa<sup>3</sup>.

La llamada influenza Asiática que circuló en la pandemia de 1957 fue causada por un virus H2N2, que sustituyó repentinamente al virus H1N1 que circuló en la población humana anteriormente. De manera similar, una nueva cepa pandémica que llegó en 1968, la llamada influenza de Hong-Kong, contenía un cambio a H3N2 y rápidamente sustituyó al virus H2N2 que circuló entre 1957 y 1968. Técnicas seroarqueológicas –probando los anticuerpos de gente que vivió durante estas epidemias– han demostrado que la cepa de 1890 fue un virus H2N8, la cepa de 1900 fue H3N8, y la cepa de 1918 fue un virus H1N1, el cual apareció de nuevo en 1977 y está aún en circulación junto con la cepa H3N2<sup>4</sup>.

Los subtipos de virus Influenza H1N1 y H3N2 han ocasionado infecciones respiratorias en los humanos desde 1977. Antes de dicho año, se consideraba que solo un subtipo humano de influenza circulaba en cada estación. ¿Cómo fue que ocurrió dicha inusual situación?

Los principales cambios en las glicoproteínas de superficie del virus influenza (llamados cambios antigénicos), han llevado a las epidemias mundiales de influenza o pandemias. Ha habido 6 ocasiones que se han presentado cambios antigénicos desde 1889. En ese año, circularon el virus H2N2, seguidos por H3N8 en 1900, H1N1 en 1918, H2N2 en 1957, H3N2 en 1968 y H1N1 en 1977. Cada cepa lleva las proteínas HA y NA que estuvieron ausentes en humanos por muchos años, por lo que la inmunidad es muy baja o inexistente.<sup>5</sup>

El virus Influenza, subtipo H3N2 circulaba en los humanos en mayo de 1977, cuando el virus H1N1 fué aislado en China y después en Rusia. En el verano de

1977-78 el virus H1N1 ocasionó infección epidémica en todo el Hemisferio Norte. Los resultados de las pruebas serológicas indicaron que las glicoproteínas HA y NA del virus H1N1 de 1977 eran muy similares a aquellas encontradas en los virus del mismo subtipo que circularon en 1950. El grupo de Palese comparó el ARN viral del aislado en 1977, A/USRR/90/77 con el ARN de un virus aislado en 1950. Para su sorpresa, los dos ARN virales estaban altamente relacionados. Por el contrario, hubo menos semejanzas entre los ARN virales del virus H1N1 de 1977 y los virus H1N1 que circularon en los humanos entre 1947 y 1956.

Es posible que el virus de influenza H1N1 de 1950 fuera congelado en la naturaleza o en algún otro lado y que dicha cepa fuera introducida recientemente en el hombre<sup>6</sup>.

La sugerencia es clara: el virus fue congelado en laboratorio desde 1950 y fue liberado, ya sea intencionadamente o por accidente en 1977. Esta posibilidad la niegan los científicos Chinos y Rusos, pero continúa en la actualidad siendo la única explicación científica más plausible.<sup>7</sup>



## AGENTE

---

Los virus de la gripe pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae*, codifican un genoma con ARN segmentado. Compuesta por cuatro géneros: Influenza virus A, Influenza virus B, Influenza virus C y Thogotovirus.<sup>8</sup>

La gripe humana es causada fundamentalmente por los virus de la gripe A y B, y se han descrito casos esporádicos por el virus de la gripe C. Los virus B y C se asocian con enfermedad esporádica muy leve y nunca ocasionan influenza pandémica. El virus A es responsable de la influenza estacional y de las pandemias estacionales.

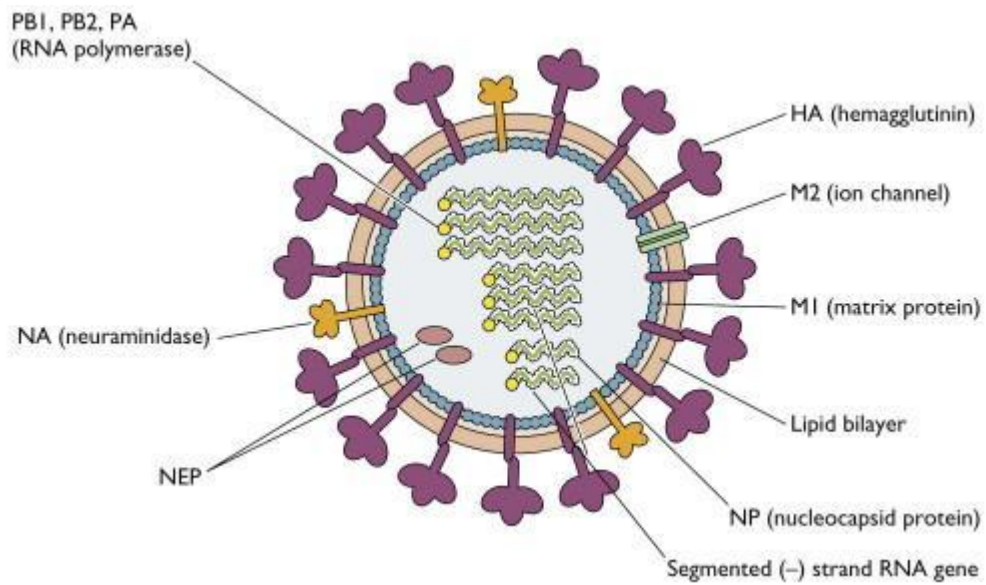
El VIA infecta, además del hombre, a cerdos, caballos, mamíferos marinos, aves de corral, y muchas especies de aves silvestres. El VIB sólo infecta al hombre y el VIC, además del hombre, en algunas ocasiones se ha aislado en cerdos.<sup>9</sup>

COMPARACIÓN DE LAS INFLUENZAS A, B Y C			
	TIPO A	TIPO B	TIPO C
Severidad de la enfermedad	++++	++	+
Reservorio animal	sí	No	no
Pandemias Humanas	sí	no	no
Epidemias humanas	sí	sí	no (esporádica)
Alteraciones antigénicas	Flujo, cambio	flujo	flujo
Genoma	sí	sí	sí

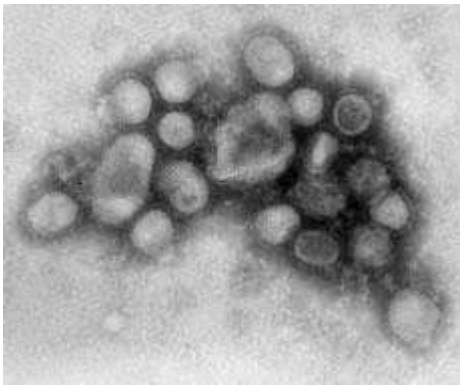
segmentado			
Amantadina, rimantadina	Sensible	Ningún efecto	Ningún efecto
Zanamivir (Relenza)	Sensible	Sensible	
Glicoproteínas de superficie	2	2	(1)

Morfológicamente los virus influenza son esféricos, pleomórficos, con un tamaño de 80 a 120 nm de diámetro. El virus influenza A contiene un ARN genómico que comprime 8 segmentos de ARN que codifican 11 genes. Contienen una envoltura lipídica en la que se insertan glicoproteínas denominadas hemaglutininas (HA), neuraminidasas (NA), y una proteína de membrana (M2). Al interior de la envoltura se ubica la proteína matriz (M1) que está asociada con otra proteína estructural (NS2). El centro del virión está ocupado por la ribonucleoproteína, que está conformada por el genoma viral, proteínas de la nucleocápside (NP) y tres proteínas con actividad de polimerasa (PA, PB1 y PB2). El genoma viral está constituido por 8 segmentos de ARN de una sola hebra de sentido negativo. Cada segmento contiene la información para cada una de las proteínas mencionadas.<sup>10</sup>

## ESTRUCTURA DEL VIRUS INFLUENZA



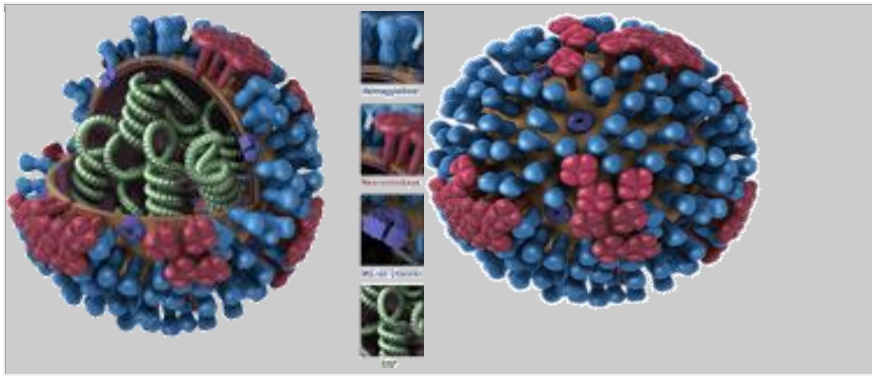
Las imágenes siguientes son del nuevo virus identificado como Influenza H1N1.



\* Fotografías, cortesía del Laboratorio de Influenza de la CDC.

## Representaciones gráficas del virus generico Influenza.

Estas imágenes proveen una representación gráfica de la biología y estructura del virus genérico Influenza, no son específicas del virus H1N1 del 2009.<sup>11</sup>



Las mayores diferencias que distinguen a los tres virus influenza, además de la especificidad de infección en las distintas especies de animales, están dadas por:

- las diferencias antigénicas entre las proteínas NP y M.
- el grado de variabilidad antigénica en sus glicoproteínas de superficie – el VIA presenta una alta variabilidad en la HA y en la NA.
- el número de segmentos del ARN (el VIC sólo contiene 7 segmentos).
- la presencia de glicoproteínas de superficie (el VIC carece de NA).<sup>12</sup>

Los genes de HA y NA codifican proteínas de superficie que están involucradas en la recepción y unión del virus a las células del huésped. Son las principales proteínas antigénicas. Se han identificado 15 HA serológicamente distintas y 9 NA y son llamadas en forma secuencial: H1, H2, H3, etc y N1, N2, etc. De estas, sólo la combinación de H1, H2 con N1 y N2 causan la infección en humanos. Las restantes, tienden a ser zoonosis, que ocasionan infección en mamíferos. La denominación de los virus gripales incluye el tipo y el subtipo

antigénico (para el virus de la gripe A) y el lugar, el número y año de su aislamiento. Así, la cepa A/New Caledonia/20/99 (H1N1) significa que es un virus de tipo A, subtipo H1N1, aislado en Nueva Caledonia en 1999 y que corresponde a la cepa número 20 aislada en el citado año.<sup>13</sup>

## HEMAGLUTININA (HA)

La glicoproteína HA es una estructura importante debido a que en los VIA cumple un rol fundamental en el proceso de multiplicación del virus y en ella radica la especificidad de infección, de especie y tejido; la secuencia de aminoácidos de regiones de su estructura está asociada con la virulencia de la cepa viral, es el principal antígeno neutralizable del virus. Las epidemias de influenza están asociadas con cambios en esta estructura antigénica.<sup>14</sup> La HA induce la producción de anticuerpos que neutralizan la infectividad viral, al impedir su unión a los receptores celulares.<sup>15</sup>

La HA representa el 25% de las proteínas totales del virión y la NA, el 6,7%. La HA se proyecta desde la membrana lipídica de la cubierta viral, como una espícula de aproximadamente 14 nm por 4 nm. Está distribuida uniformemente en la superficie del virión.

Sus funciones son:

- participar en la adsorción y penetración del virus a la célula;
- estimular la fusión entre la membrana de la célula huésped y la envoltura viral;
- aglutinar a los eritrocitos a través de la HA1, produciendo una reacción de hemaglutinación visible;
- inducir la síntesis de anticuerpos neutralizantes.

Una vez activada enzimáticamente por proteasas del tracto respiratorio, es responsable de la unión del virus a sus receptores celulares de ácido siálico y de la fusión de la envoltura viral con la membrana citoplasmática de la célula diana, procesos que determinan la penetración de la nucleocápside en el interior celular.<sup>16</sup>

## NEURAMINIDASA (NA)

Participa, gracias a su actividad sialidasa, en la liberación de las nuevas partículas virales de la célula diana, al impedir su agregación en la superficie celular, además facilitan la difusión de los viriones a través de la mucina del epitelio respiratorio. Si bien los anticuerpos frente a la NA no neutralizan la infectividad del virus, poseen un importante papel en la reducción de la difusión viral en el epitelio respiratorio. Esta glicoproteína o enzima destructora de receptores, se extiende desde la membrana viral como una proyección o espícula formada por una cabeza cuadrangular.<sup>17</sup>

Sus funciones son:

- catalizar el clivaje de las uniones entre el ácido siálico terminal y un residuo azucarado adyacente celular que permite transportar al virus a través de las mucinas y destruir los receptores de la HA sobre la célula huésped, permitiendo la elución de la progenie viral de la célula infectada;
- Prevenir la agregación viral, protegiendo al virus de su propia HA;
- estimular la producción de anticuerpos inhibidores de la neuraminidasa

## Proteínas de la nucleocápside<sup>17</sup>

*Polimerasa*: proveen la maquinaria enzimática para la síntesis del ARN viral. Los segmentos 1, 2 y 3 del ARN del virus de la Influenza A, B y C, codifican tres proteínas P.

*Nucleoproteína (NP)*: es uno de los antígenos específicos de tipo del virus, distingue entre los tipos A, B y C.

*Proteínas M (Matriz o Membrana)*: el segmento 7, del virus codifica las proteínas M1 y M2. La M1, es una proteína estructural del virión, asociada íntimamente con la bicapa lipídica de la cubierta del virus, está muy próxima a las glicoproteínas de la superficie y al complejo RNP. Al igual que la NP es un antígeno específico de tipo. La M2 es considerada una proteína no estructural y su función es desconocida.

*Proteínas no estructurales (NS1 y NS2):* el segmento 8 del ARN viral, codifica al menos dos polipéptidos no estructurales que son traducidos por diferentes ARNm. No se conoce la función específica de la NS1.

## **CICLO BIOLÓGICO CELULAR**

- **Adsorción:** El virus se adsorbe a los residuos del ácido siálico del receptor de la célula huésped, a través del sitio adsorptivo, ubicado en la HA1.
- **Penetración:** El virus ingresa a la célula mediante un proceso de endocitosis y forma un endosoma, el cual se rompe, libera el contenido del virus en el citoplasma
- **Transcripción y Traducción:** El mecanismo de transcripción es único, requiere la cooperación especial de actividades celulares. Como es un virus ARN de cadena negativa, su transcripción está mediada principalmente por el complejo ARN polimerasa-ARN dependiente, con una función análoga a las transcriptasas de otros virus ARN de cadena negativa. El ARNm es transportado al citoplasma, donde dirige la síntesis de proteínas virales. El ARN complementario, sirve de templado para la formación de ARN genómico.
- **Ensamblado y liberación:** Las proteínas de la nucleocápside son ensambladas dentro del núcleo y las correspondientes a la cubierta viral, a nivel de la membrana celular. Las HA y las NA son sintetizadas en el citoplasma, migran hacia la membrana celular, vía retículo endoplásmico y complejo de Golgi, al mismo tiempo se incorporan a las cadenas laterales de hidratos de carbono. Las áreas de membrana celular, que contienen en su capa interna las HA y NA, envuelven a los antígenos virales internos y se inicia la brotación que progresa hasta que emerge la nueva partícula. La NA viral elimina los residuos de ácido siálico de la superficie de la célula huésped, para prevenir la readsorción de la progenie viral y se promueve la liberación del virus.<sup>18</sup>

## **INMUNOLOGÍA**

Las pandemias y brotes epidémicos anuales de gripe se producen como consecuencia de la variación de los antígenos de la HA y posiblemente también de la NA. La gripe pandémica es la consecuencia de variaciones mayores o sustituciones antigénicas (antigenic shift), implican la aparición de un nuevo subtipo

de virus de la gripe A con una HA y, en ocasiones, una NA diferentes del virus difundido hasta entonces en la población, frente al que ésta carece totalmente de experiencia inmunológica.

Las variaciones mayores se producen por un fenómeno de reasortamiento (reagrupamiento genético, genetic reassortment) entre cepas humanas y animales, facilitado por la existencia de un ácido nucleico segmentado. No se han descrito fenómenos de reagrupamiento genético entre los virus de la gripe A y B.<sup>19</sup>

Los brotes epidémicos anuales son producidos por virus del mismo subtipo que presentan variaciones menores (antigenic drift), caracterizadas por la acumulación de cambios de aminoácidos, fundamentalmente en la HA, que dificultarán la unión a los anticuerpos y, en consecuencia, reducirán la inmunidad a la infección por las nuevas variantes antigénicas. Éstas, se seleccionarán lentamente a través de numerosos pases en personas inmunizadas, son las responsables de las modificaciones anuales de la vacuna.<sup>20</sup>

El virus de la gripe B presenta variaciones con menor frecuencia y éstas no se han demostrado para el tipo C. Los virus de la gripe A y B circulan conjuntamente entre la población, y en una temporada de gripe determinada puede predominar cualquiera de ellos. En los últimos años, el virus de la gripe B ha tendido a predominar aproximadamente cada 2-3 años.<sup>21</sup> El reconocimiento de la variabilidad antigénica viral, tras el aislamiento del primer virus de la gripe humana en 1933, llevó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) al establecimiento de una red internacional de laboratorios para la vigilancia epidemiológica de los virus de la gripe con dos grandes objetivos:

a) la detección temprana y la caracterización de los nuevos subtipos del virus de la gripe A con potencial para causar pandemias, y:

b) la identificación de variantes antigénicas nuevas entre los virus de la gripe A y B en circulación, para la producción anual de la vacuna frente a la gripe.<sup>22</sup>



## TRANSMISION

---

Los virus Influenza A pueden ser transmitidos a otros animales de la misma especie o cruzar barreras de especie y este factor es independiente de la virulencia de cada cepa en particular. En general los virus influenza se adaptan a una especie transmitiéndose con mayor frecuencia dentro de la especie. La frecuencia de transmisión entre especies es baja y ocurre entre especies más estrechamente relacionadas como pollo y pavo, pero también puede ocurrir cruzando diferentes órdenes dentro de la misma clase como de pato silvestre (orden Anseriformes) a pavos (orden Galliformes) o de cerdos a humanos.<sup>23</sup>

La transmisión entre huéspedes pertenecientes a clases diferentes es menos frecuente aún, y sólo se tienen antecedentes de transmisión esporádica entre patos silvestres - cerdos y entre pollos - hombre. Una excepción lo constituye el antecedente de la facilidad y frecuencia de transmisión de un virus de cerdo a pavos.<sup>24</sup>

Se diseminan de persona a persona principalmente a través del aerosol de las secreciones del tracto respiratorio y por contacto indirecto o directo con fomites y superficies contaminadas. Los adultos son infectantes un día antes del inicio de la sintomatología y cinco días después de la recuperación clínica, los niños pueden excretar el virus hasta seis días antes del desarrollo de enfermedad.<sup>25</sup>

### **Epidemiología y factores predisponentes**

La incidencia de la influenza estacional aumenta a finales del otoño y disminuye a mediados de primavera. En el hemisferio Norte, esto corresponde desde noviembre a marzo. En el hemisferio Sur, corresponde de abril a septiembre<sup>26</sup>. En los países tropicales, la influenza ocurre esporádicamente en todo el año, pero de predominio en los periodos de lluvia<sup>27</sup>. La razón de su asociación con el clima permanece sin aclarar. Debido a la forma principal de transmisión, que es a través de gotas de secreciones respiratorias, lo que se incrementa en los meses

más fríos, el regreso a clases, universidades, los cuales son factores predisponentes.<sup>28</sup> Los fomites pueden servir de forma secundaria de transmisión, y puede también incrementar debido a que la luz ultravioleta en los meses de verano puede servir para reducir el riesgo ambiental de propagación del virus.

Los ambientes secos, tales como los que prevalecen en los meses de verano, incrementan la transmisión por razones desconocidas <sup>29</sup>. Los altos niveles de vitamina D y otros factores inmunomoduladores asociados con los niveles de luz ultravioleta también se han sugerido como factores que influyen en los brotes de influenza<sup>30</sup>. La intensidad de la influenza estacional varía de año en año y depende además del tamaño de la población susceptible, lo cual depende del grado de cambio antigénico ocurrido en las estaciones previas.<sup>31</sup>

Las infecciones naturales previas y la vacunación reducen la población de huéspedes susceptibles en forma dramática si hay anticuerpos neutralizantes contra el virus, pero un cambio antigénico significativo resulta en una población susceptible más significativa y la correspondiente incidencia más alta de enfermedad<sup>32</sup>. Otros factores incluyendo la sobrepoblación, agrupamientos y condiciones insalubres con pobre acceso a la higiene, pueden contribuir al incremento en la incidencia<sup>33</sup>. Esto explica en forma parcial la incidencia más alta de la influenza estacional observada en escuelas, gente que vive en condiciones socioeconómicas muy bajas, centros de cuidado, guarderías y establecimientos militares. Todos los individuos inmunológicamente susceptibles expuestos a la influenza estacional pueden infectarse.

El pico de ataque es típicamente más alto en los escolares y en guarderías. Esto probablemente representa la intensidad más alta de la conducta de transmisión en esta población y relativamente baja de inmunidad.<sup>34</sup> Los niños se afectan al inicio en las epidemias, posteriormente sus cuidadores adultos, y por último ancianos. Aunque la inmunidad es el factor principal de enfermedad, la severidad y morbilidad de la influenza dependen de varios factores del huésped. La mortalidad promedio de la influenza en países desarrollados es de 12 en 100,000 personas, pero ciertas poblaciones experimentan morbi-mortalidad significativamente más altas por influenza estacional<sup>35</sup>. Esto incluye los extremos de la edad, en especial después de

los 64 años de edad, pacientes con asma y otras enfermedades pulmonares crónicas, enfermedades cardiovasculares, diabetes, cirrosis hepática, estados de inmunodeficiencias, hemoglobinopatías, neoplasias e insuficiencia renal <sup>36</sup>.

### **Origen y epidemiología de la pandemia de H1N1 en el 2009.**

A pesar de las modernas técnicas epidemiológicas y de comunicación, el verdadero origen geografico del nuevo virus H1N1 continúa siendo un misterio y es de relevancia limitada. Aunque el virus parece haber surgido por primera vez en México (específicamente en San Luis Potosí a fines de febrero del 2009, según el Instituto mexicano de Diagnóstico y referencia epidemiológica en la Cd de México), esto probablemente representa la transmisión a gran escala de este virus, lo cual es apoyado por la naturaleza de la epidemia global subsecuente, con los casos iniciales teniendo su exposición o conexiones con México. Sin embargo, así como en la pandemia de 1918, la nueva cepa de H1N1 o un virus similar adaptado en el puerco puede haber circulado en bajos niveles entre los humanos por meses o menos probable, por años antes del 2009.<sup>37</sup>

El análisis molecular sugiere que el ancestro común del virus H1N1 pandemico humano del 2009 probablemente surgió en los humanos entre agosto de 2008 y enero del 2009, mientras que el ancestro común más cercano en los puercos, probablemente había estado en los puercos por al menos 1 década<sup>38</sup>. Se considera que el virus ciertamente tuvo origen en el puerco y que probablemente surgió como resultado de un reacomodo entre los virus adaptados que contenían virus aviar y humanos. La falta de vigilancia sistemática en el puerco permitió la persistencia de la cepa no detectada y su evolución por muchos años <sup>39</sup>.

La epidemia fué descrita por primera ocasión en la cd. de México en abril del 2009. La primera ola de la epidemia siguió el curso de Influenza típica, con una incidencia exponencial del 9 al 24 de abril, con una elevación el 26 de abril y que disminuyó rápidamente para el 25 de mayo- por lo que la duración fue de 12 semanas aproximadamente. El porcentaje confirmado de infección fue de aproximadamente 5 por 100,000, pero en realidad es mucho más alto, ya que muchos individuos tienen infección subclínica y no se reportaron. La edad específica

de la incidencia de los casos confirmados fué mayor entre niños de 0 a 14 años. La mortalidad de los casos de 55.7% en adultos de 30-59 años. Después de la notificación de la OMS de la incidencia elevada de casos en México, los países implementaron una mayor vigilancia. Posterior a la notificación de la OMS acerca de la incidencia alta de los casos de influenza en México, los países implementaron una vigilancia mayor. En forma subsecuente se reportaron casos en Canadá, E.U., el Este medio, Asia, y Europa. Con estos hallazgos se apoyó la cuestión de que en México fue el sitio inicial de la transmisión de humano a humano<sup>40</sup>. La extensión global del virus fué muy rápida, llegando a cada país a principios del mes de Julio. Las características de los pacientes estuvieron claramente definidos. Son pacientes principalmente jóvenes, alrededor de 20 años de edad, sin predominio de género y con porcentajes relativamente bajos de morbi-mortalidad. Aunque se utilizaron las pruebas diagnósticas en forma extensa en países desarrollados, los porcentajes de ataques y la verdadera incidencia son difíciles de determinar debido a los casos menos sintomáticos, y que son subestimados y la falta de un método confiable para realizar el diagnóstico serológico retrospectivo de la infección H1N1. Las estimaciones del porcentaje e incidencia pueden determinarse utilizando técnicas epidemiológicas y modelos matemáticos en base a las curvas epidemiológicas.<sup>41</sup>

## **CUADRO CLINICO**

---

La influenza no complicada se caracteriza por la aparición abrupta de signos y síntomas generales y respiratorios; fiebre, la cual es usualmente acompañada de postración; mialgia, afectando principalmente los músculos de la espalda; cefalea, malestar general grave; tos no productiva, se cree que ésta es resultado de la destrucción del epitelio traqueal, odinofagia y rinitis. Síntomas adicionales pueden incluir rinorrea, ardor subesternal y síntomas oculares (dolor ocular y fotosensibilidad).<sup>42</sup>

La sintomatología desaparece después de varios días para la mayoría de las personas, aunque la tos y el malestar general puedan persistir durante más de 2 semanas. En algunas personas, la enfermedad puede exacerbar trastornos médicos

subyacentes (por ejemplo, enfermedad pulmonar o cardíaca), o conducir a la neumonía bacteriana secundaria o neumonía viral por influenza.<sup>43</sup>

Los hallazgos del examen físico son a menudo mínimos en los casos de influenza no complicada, como eritema faríngeo y adenopatías cervicales pequeñas. En el examen pulmonar no se encuentra signología específica y solo en algunos casos puede haber crépitos. Los pacientes en general mejoran en un plazo de 2 a 5 días, pero en los ancianos, la debilidad y astenia pueden mantenerse por varias semanas.<sup>44</sup>

### **Espectro de enfermedad en lactantes, niños y adolescentes.**

El diagnóstico clínico en los niños es más difícil porque las manifestaciones asociadas son comunes a varios virus respiratorios como virus respiratorio sincicial (VRS) y parainfluenza (PI).<sup>45</sup> Los síntomas presentes son fiebre, tos, congestión nasal y se puede acompañar de irritabilidad, disminución del apetito, vómitos, diarrea, dolor abdominal, letargia, dificultad respiratoria y apnea en los menores de 3 meses. En lactantes menores se puede manifestar solo con fiebre, la que se ha asociado a convulsiones. También con frecuencia presentan diarrea.<sup>46</sup>

Es posible que aparezca un amplio espectro de complicaciones potenciales relacionadas con influenza entre los niños. Las cuales varían desde complicaciones leves a moderadas, tales como otitis media, sinusitis, miositis y crisis febriles a manifestaciones más severas como miocarditis y encefalitis. Las complicaciones severas incluyen con frecuencia Neumonía, coinfección bacteriana invasiva y exacerbación de condiciones médicas subyacentes. Además, los pacientes que se presentan al inicio con influenza no complicada, pueden progresar a enfermedad más severa. La progresión puede ser rápida (en 24 hrs).<sup>47</sup>

### **Según la severidad, se divide en:**

Enfermedad leve, se caracteriza por fiebre, tos, rinorrea, cefalea, mialgias, escalofríos, asthenia, diarrea y vómito, pero no hay datos de dificultad respiratoria, buen estado de hidratación, sin cambios en el estado neurológico. No todos los pacientes tienen fiebre.<sup>48</sup>

Enfermedad progresiva, se caracteriza por signos y síntomas que sugieren neumonía (dolor torácico), hipoxia, taquipnea, disnea, Insuficiencia cardíaca, hipotensión, deterioro neurológico (confusión, irritabilidad, crisis convulsivas), deshidratación o exacerbaciones de las condiciones crónicas (como asma, trastornos hematológicos, diabetes, patología cardiovascular y otras condiciones crónicas).

Enfermedad severa o complicada, se caracteriza por signos de enfermedad de vías respiratorias bajas, (por ejemplo Síndrome de distress respiratorio), hallazgos neurológicos (encefalitis, encefalopatía), inestabilidad hemodinámica (hipotensión, disfunción orgánica), miocarditis o rabdomiólisis o infección bacteriana invasiva en base a datos clínicos o laboratoriales.<sup>49</sup>

De acuerdo a la definición epidemiológica, según las recomendaciones de instituciones nacionales e internacionales, como: Sociedad Mexicana de Infectología, Sociedad Mexicana de Neumología, Sociedad Mexicana de Pediatría, la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS), Centros para la Prevención y Control de Enfermedades (CDC), así como la opinión de expertos nacionales de reconocido ejercicio profesional<sup>50</sup> la definición es la siguiente:

#### **DEFINICION DE CASO:**

**CASO SOSPECHOSO:** persona con cuadro febril respiratorio agudo, que inicia dentro de los 7 días de un contacto cercano con una persona o con un caso confirmado, o tiene 7 días de haber viajado a un lugar o país donde hay más de un caso confirmado de influenza A, tipo H1N1, o que reside en una comunidad donde hay uno o más casos confirmados.

**CASO PROBABLE:** caso confirmado de infección por el virus de la influenza A, se define como una persona con enfermedad respiratoria aguda y una prueba confirmada de laboratorio positiva al virus de la influenza A.

**CASO CONFIRMADO:** persona con cuadro febril respiratorio agudo confirmado por laboratorio como positivo para el virus de influenza A H1N1.<sup>51</sup>

## DIAGNOSTICO

---

El surgimiento de la pandemia del virus Influenza H1N1 ha llevado en forma necesaria a la evolución rápida de estudios moleculares sensibles, específicos y de bajo costo para identificación de este virus. En la evaluación de varios métodos diagnósticos para identificar al virus, en Nueva York, Ginocchio et al demostró un excelente alcance en su estudio de la Reacción en cadena de la polimerasa, transcriptasa inversa (RT-PCR) en pacientes de edades de entre 2 semanas a 97 años.<sup>52</sup>

### **¿Durante la enfermedad, cuando deben realizarse las pruebas de H1N1?**

Los datos acerca del tiempo óptimo para la recolección de muestras respiratorias para el diagnóstico del virus H1N1 aún son limitados.

Los títulos virales en las muestras respiratorias son más altos durante los primeros 3 días de la enfermedad. Sin embargo, los niños transportan el virus por tiempo más prolongado que los adultos. A través del análisis cuantitativo de la RCP de las muestras recolectadas de frotis nasofaríngeos, se ha encontrado que el virus aparece más tiempo en el primer y segundo día de enfermedad, disminuyendo significativamente de ahí en adelante. En las muestras de Vasoo et al, de 84 2009 pacientes positivos a RCP, encontró que en intervalo promedio para la recolección de muestras fue de 2.8 en promedio (rango de 1-9 días). Uno de los factores que influyen en forma directa en la cantidad del virus en una muestra clínica y afectan en teoría el funcionamiento de la prueba, incluyen el tipo de muestra recolectada y su transporte y almacenamiento.<sup>53</sup>

## **¿Cual es la muestra que debe ser recolectada para la detección del H1N1?**

Las muestras clínicas ideales para la detección del virus H1N1 se considera que son frotis nasofaríngeos con hisopos o aspirados. Estos hisopos están hechos de un material sintético como es el polyester o dacrón y se empaican en un medio de transporte estéril.

Las muestras de expectoración pueden utilizarse para el diagnóstico para aquellos pacientes intubados, se realiza lavado bronquial o el aspirado endotraqueal también son aceptados. Las muestras de lagrimeo y heces no se consideran apropiadas para la detección del virus y serán rechazadas por el laboratorio. Es importante recordar que debe realizarse una cuidadosa higiene y precauciones apropiadas de barrera durante el proceso de recolección de muestras.<sup>54</sup>

El virus puede ser aislado en frotis nasofaríngeos y de tráquea obtenidos dentro de los 3 días posteriores al inicio de la enfermedad. El cultivo es realizado por la inoculación del saco amniótico de embriones de pollo o cultivos en ciertas células que soportan la replicación viral. Un mínimo de 48 horas son requeridas para demostrar el virus, y 1 o 2 días adicionales para identificar el tipo de virus. Como resultado el cultivo es útil para definir la etiología de las epidemias locales, pero no los casos individuales.<sup>55</sup>

La confirmación serológica de la influenza requiere la demostración de un aumento significativo de IgG. La muestra en la fase aguda debe ser tomada en menos de 5 días del inicio de los síntomas y la muestra en la fase convaleciente debe ser tomada de 10-21 días (preferentemente 21 días).<sup>56</sup>

La fijación del complemento (CF) y la inhibición de la hemaglutinina (HI) son los exámenes serológicos más comúnmente usados. El examen clave es HI, el cuál depende de la habilidad del virus para aglutinar los eritrocitos de humano o de pollo y la inhibición de este proceso por el anticuerpo específico. El diagnóstico requiere al menos de 4 aumentos en los títulos anticuerpos. Recientemente, el examen de diagnóstico rápido para el antígeno de influenza A, se encuentra disponible y permite



valorar en la clínica la necesidad del uso de antivirales en pacientes infectados por influenza A en forma más rápida.<sup>57</sup>

## COMPLICACIONES

---

### 1. Complicaciones respiratorias:

- Croup (laringotraqueobronquitis aguda) en niños pequeños – síntomas incluyen tos (como una foca ladrando), respiración dificultosa, estridor (sonido de gorjeo durante la inspiración)
- Neumonía de virus influenza primario
- Infecciones bacterianas secundarias: estas generalmente implican *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Hemophilus influenzae*

La acumulación de fluidos y la carencia de depuración mucociliar en el tracto respiratorio proveen un buen ambiente para el crecimiento bacteriano. Las complicaciones usualmente ocurren en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o enfermedad cardíaca subyacente. Los problemas subyacentes quizás no se reconozcan antes de la infección por influenza.<sup>58</sup>

### 2. Complicaciones no pulmonares de la influenza:

- Miositis – es raro y más probable en niños luego de infección con influenza tipo B.
- Complicaciones cardíacas
- Encefalopatía – El rastreo de hospitalizaciones de pacientes menores de 21 años de edad en el estado de Michigan en los Estados Unidos durante la temporada de influenza 2002 – 2003 mostró un aumento, revelando ocho casos de encefalopatía asociada a influenza. Dos de estos pacientes (de la edad de dos y cinco años) murieron. Complicaciones similares de la influenza se han reportado en

Japón. Aún cuando no es letal, la encefalopatía puede tener secuelas serias y esto enfatiza la importancia de la vacunación. Ninguno de los pacientes de los casos fatídicos de Michigan había sido vacunado.<sup>59</sup>

□ Síndrome de Reye – Los efectos de la infección por el virus de la influenza en el hígado y en el cerebro son particularmente serios. En el hígado se observan depósitos grasos mientras que en el cerebro ocurre edema. El síndrome de Reye implica emesis, letargia y puede conllevar un coma. Es infrecuente, pero aproximadamente 40% de los casos son fatales. El origen del síndrome de Reye no está esclarecido pero parece que prosigue ciertas infecciones virales como la influenza o la varicela (varicela zoster/herpes zoster), en niños y especialmente si han sido tratados con aspirina, que está contraindicada para la fiebre en la niñez o adolescencia ya que es un factor de riesgo en el desarrollo del síndrome de Reye. Ni el acetaminofen ni el ibuprofeno parecen estar asociados con el síndrome de Reye.<sup>60</sup>

□ Síndrome de Guillain-Barré (polineuritis idiopática aguda) - La causa de este síndrome en el sistema nervioso central es misteriosa. Es una enfermedad autoinmune que puede proseguir a una infección viral o bacteriana. Las vacunas anti-influenza recientes de virus atenuados parece no aumentar el riesgo para el desarrollo del síndrome Guillain-Barré.<sup>61</sup>

## TRATAMIENTO

---

### Manejo de la Insuficiencia respiratoria.<sup>62</sup>

Considerar intubación orotraqueal y conexión a Ventilación Mecánica (VM) si el paciente presenta:

□ Aumento del trabajo respiratorio (apertura bucal, aleteo nasal, sudoración, alteración de conciencia, uso de musculatura accesoria, taquipnea severa refractaria, respiración superficial, respiración asincrónica o paradójica).

- Hipoxemia refractaria (saturación arterial de O<sub>2</sub> < 90% pese a oxígeno suplementario en alta concentración / mascarilla reservorio)
- Acidosis respiratoria (pH < 7,35 con pCO<sub>2</sub> > 45 mmHg, o PCO<sub>2</sub> normal o baja pero en ascenso si se asocia acidosis metabólica)
- Presencia de Shock (hipotensión asociada a mala perfusión tisular)

No es recomendable utilizar la ventilación no invasiva, por el riesgo de dispersión de aerosoles como por escasa probabilidad de éxito, dado que los pacientes con infección pulmonar grave por el virus de gripe A (H1N1) que necesitan ventilación mecánica requieren un periodo prolongado de ventilación y niveles de presión muy elevados.<sup>63</sup>

### ***Programación inicial de la Ventilación Mecánica***

La VM se debe manejar de acuerdo con los protocolos habituales de cada servicio, siempre garantizando una estrategia de ventilación protectora e intentando minimizar los riesgos de lesión pulmonar inducida por la propia ventilación. Los ajustes sugeridos inicialmente podrían ser los siguientes:<sup>64</sup>

- Ventilación controlada por volumen
- FiO<sub>2</sub> 1.0
- Volumen corriente (Vt) 6 ml/kg peso ideal
- PEEP 8 cmH<sub>2</sub>O
- Frecuencia respiratoria (FR) 20
- Flujo 40-60 lpm, TI<33%

El **volumen corriente** (Vt) puede programarse entre 6 y 8 ml/kg (peso ideal) al inicio del soporte ventilatorio, en función de la tolerancia clínica (adaptación del paciente a la ventilación).<sup>65</sup>

La **PEEP** (presión positiva al final de la espiración) debe ajustarse en función de la tolerancia hemodinámica y de su efectividad en revertir la hipoxemia. Es característica en los casos de insuficiencia respiratoria grave la severidad de la rigidez pulmonar, así como los altos requerimientos de PEEP, incluso cercanos o superiores a 20 cm de agua. Para evitar el colapso de unidades alveolares se deben evitar las desconexiones del circuito que no sean imprescindibles, para lo que es recomendable utilizar el sistema cerrado de aspiración de secreciones. La presión meseta (Ppt) debe mantenerse por debajo de 30 cm de H<sub>2</sub>O y la presión transpulmonar (diferencia entre la presión meseta y la PEEP) debe intentar mantenerse por debajo de 20 cm de H<sub>2</sub>O (idealmente  $\leq 15$ ), para minimizar el riesgo de lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica.<sup>66</sup>

La **FiO<sub>2</sub>** se debe ajustar en función de la saturación arterial de oxígeno (SpO<sub>2</sub>), siendo el objetivo mantener una SpO<sub>2</sub> superior a 90%. Se debe evitar mantener una FiO<sub>2</sub> elevada, para lo que será útil aumentar el nivel de PEEP. Si durante las primeras horas no es posible reducir la FiO<sub>2</sub> por debajo de 0,7 se deben considerar estrategias ventilatorias de rescate.

La **frecuencia respiratoria** (FR) se debe ajustar según la gasometría, teniendo como objetivo inicial normalizar la ventilación (pH y PaCO<sub>2</sub>). Sin embargo, la normalización de la PaCO<sub>2</sub> no es un objetivo prioritario, pudiendo tolerarse la hipercapnia mientras el pH se mantenga por encima de 7,10. Aunque sobre el espacio muerto anatómico y fisiológico (este último se ve generalmente elevado en los pacientes con SDRA) no podemos actuar, se debe evitar incrementar de forma innecesaria el espacio muerto instrumental, para lo que se retirarán del circuito de la ventilación todos los accesorios (filtros, codos, sistemas de nebulización, etc.) que no sean imprescindibles entre la pieza en Y y el paciente.<sup>67</sup>

El **flujo inspiratorio** se ajustará en función de la adaptación del paciente a la ventilación mecánica, teniendo en cuenta la presión máxima en la vía aérea y el tiempo espiratorio, de forma que se asegure un tiempo espiratorio suficiente para completar la espiración.

### ***Maniobras de rescate en caso de hipoxemia refractaria***

En los casos en los que no sea posible mantener la  $FiO_2$  por debajo de 0,7 o la Ppt por debajo de 30 cm de agua con el manejo estándar descrito anteriormente, se debe considerar aplicar estrategias de rescate. Aunque ninguna de ellas ha demostrado mejorar el resultado en términos de supervivencia, su utilización puede permitir ganar tiempo en espera de la resolución de la enfermedad.<sup>68</sup>

**Maniobras de reclutamiento alveolar.** Existen distintas posibilidades, y se deberá emplear las habituales en el servicio, por ejemplo: Con el paciente sedado y bajo relajación muscular, se ventilará durante 3 minutos en Presión Control, con una PEEP inicial de 20 cmH<sub>2</sub>O y una Presión Inspiratoria (PC) por encima de la PEEP de 20 cmH<sub>2</sub>O. Durante los primeros 30 segundos se evaluará el  $V_t$  alcanzado y la tolerancia hemodinámica. Si el  $V_t$  alcanzado es inferior a 5 ml/kg (peso ideal) se aumentará la PC en 5 cmH<sub>2</sub>O. Si no se alcanza el  $V_t$  deseado se realizará otro incremento de 5 cmH<sub>2</sub>O en la PC. Si la tolerancia hemodinámica es buena se aumentará la PEEP en 5 cmH<sub>2</sub>O, y de nuevo en otros 5 cmH<sub>2</sub>O hasta alcanzar una PEEP de 30 cmH<sub>2</sub>O. En ningún caso se permitirá una presión total superior a 50 cmH<sub>2</sub>O. Para ello se buscará la combinación de PEEP (entre 20 y 30 cmH<sub>2</sub>O) y PC (entre 15 y 25 cmH<sub>2</sub>O) que ofrezca la mejor oxigenación y el mejor  $V_t$ , junto con la mejor tolerancia hemodinámica.<sup>69</sup> Una vez finalizada la maniobra (a los 2 o 3 minutos, en función del beneficio obtenido) se volverá a ventilar al paciente de la forma en que estaba ventilado, pero manteniendo la PEEP por encima de la utilizada previamente a la maniobra. Se evaluará la maniobra mediante la comparación de la  $SpO_2$  y la  $PaO_2$  previa y posterior a la maniobra (se considera respondedor el paciente cuyo incremento sea superior al 10%), así como la mejoría en la ventilación alveolar (descenso de  $PaCO_2$  para el mismo volumen minuto). Hay que tener en cuenta que durante los primeros momentos de la maniobra de reclutamiento es posible observar un descenso transitorio en la  $SpO_2$ , debido a la sobredistensión de las zonas más preservadas, aunque generalmente se recupera al empezar a reclutarse las zonas más colapsadas, mejorando en ese momento rápidamente la  $SpO_2$ . En el caso de que la desaturación inicial no se recupere se cancelará inmediatamente la maniobra.<sup>70</sup>

**Decúbito Prono.** Se posicionará al paciente en decúbito prono de acuerdo con el protocolo existente en el servicio. Se considera buena respuesta el paciente que incremente su PaO<sub>2</sub> o su SpO<sub>2</sub> en más de un 10% a los 30 minutos. La mejoría se puede observar de forma inmediata, aunque en ocasiones se alcanza de forma más lenta, hasta en 12 horas tras el giro. En caso de observar empeoramiento de la oxigenación tras el giro se deberá repositionar al paciente en decúbito supino de forma inmediata. Durante las maniobras de giro se debe mantener al paciente conectado al ventilador y monitorizado con el pulsioxímetro.<sup>71</sup>

## **VENTILACION CON VOLUMEN TIDAL BAJO**

A mediados de los 90s, hubo un cambio de paradigma en la forma de ventilación de los pacientes con síndrome de distress respiratorio (SIRPAN). Primero se suscitó la hipótesis de que utilizando grandes volúmenes tidal (12 ml/kg) se reclutaría al pulmón atelectásico.<sup>72</sup> Pero los análisis en animales indicaron que la ventilación con un gran volumen tidal (VT) crearía una excesiva distension alveolar y abertura alveolar cíclica y el colapso. Esto lleva a activación de neutrófilos, así como liberación de citokinas y así un mayor daño pulmonar inducido por ventilación(DVP). Kolobow et al demostró que en adición a la liberación de mediadores de la inflamación, los pacientes ventilados con VT alto vs. VT bajo, fallecían de falla respiratoria y shock. Amato et al fué el primero en sugerir un abordaje diferente a la ventilación y podría reducir el riesgo de DVP. Su estrategia de ventilación intentó limitar la presión transpulmonar en que se exponían los pulmones patológicos, a 6 ml/kg, tomando en cuenta su peso actual. Para contrarrestar la atelectasia que ocurre invariablemente con una estrategia de VT bajo, la PEEP se lleva a un punto justo por debajo del punto de inflexion en la curva estatica de volumen-presión. Se permite un PEEP tan alto como de 20 cm H<sub>2</sub>O. Con esta modificación, hubo mejoría en la distensibilidad pulmonar, el intercambio de gases, en comparación con la ventilación convencional (VT 12 mL/kg y el mínimo de PEEP guiado por el FIO<sub>2</sub>).<sup>72</sup>

Hubo un aumento significativo en el número de pacientes ventilados con la nueva modalidad (66% vs 29% p.005) y una disminución en el barotrauma clínicamente significativo(42% vs. 7%)en la nueva modalidad en comparación con la

ventilación convencional.<sup>73</sup> La disminución de barotrauma ocurrió a pesar de los niveles agresivos de PEEP en la modalidad de protección (PEEP promedio de 16 cm H<sub>2</sub>O en los primeros 2 días). Más importante, el porcentaje de mortalidad fue significativamente menor en el grupo de protección ventilatoria (38% vs. 71% p-.001). Estos datos llevaron a un cambio radical en las estrategias ventilatorias de los pacientes con SIRPAN y la recomendación de que tales pacientes deben ser ventilados utilizando el protocolo de VT bajo. A pesar de existir evidencias de que el VT bajo reduce la mortalidad del SIRPAN, muchos médicos han sido lentos en adoptar esta estrategia ventilatoria. Además de que hay preocupación acerca del confort del paciente y la inducción de hipercapnia y acidosis con esta modalidad ventilatoria. La estrategia de VT bajo es en general bien tolerada, pero puede resultar en niveles más altos de PaCO<sub>2</sub>.<sup>74</sup>

Durante la pandemia de H1N1, el abordaje del VT bajo fue la elección de muchos médicos de UTIP para proteger al pulmón dañado y mejorar los resultados. Entre los estudios de Canadá y Utah, de 68% a 80% fueron manejados con modalidades ventilatorias asistido controladas con un VT bajo (6 ml/Kg) y PEEP de 30 a 35 cmH<sub>2</sub>O. La hipercapnia generalmente no fue un mayor problema en esta población pero permitió reducir el daño pulmonar inducido por Ventilación. Algunos pacientes recibieron una VT dirigida a 8-9 ml/kg, principalmente debido a la preocupación de la hipoxemia severa (ya que el VT alto aumenta la presión media de la vía aérea y por lo tanto la oxigenación) y con menor frecuencia, acidemia. El barotrauma (neumomediastino o neumotórax) ocurrió en aproximadamente el 10% de pacientes en ambos estudios. El cual fue detectado clínica o radiológicamente después del desarrollo de enfisema subcutáneo y más común en los pacientes en los que el VT fue utilizado para mejorar la academia o de la hipoxemia severa persistente.<sup>75</sup>

## **USO DEL PEEP EN SIRPAN**

En los primeros estudios del SIRPAN con ventilación con VT bajo, el uso de la PEEP fue utilizada llevando la presión al punto de inflexión inferior de la curva estática de volumen-presión. El VT bajo lleva invariablemente a áreas del pulmón colapsado; por lo que el PEEP se aplica a contrarrestar los efectos al reclutar los

alveolos no aereados. Se utilizaron valores de PEEP tan altos como de 24 cmsH20. estos niveles conllevan el potencial de efectos hemodinamicos significativos, incluyendo disminuci3n del retorno venoso y disfunci3n ventricular derecha a trav3s de la post carga ventricular derecha.<sup>76</sup>

El estudio sobre la Evaluaci3n del Vol3men Tidal bajo y el Vol3men al final de la Espiraci3n para mejorar la lesi3n pulmonar (por sus iniciales en ingl3s ALVEOLI) fue un estudio aleatorio controlado de 549 pacientes dise1ado para determinar si los niveles m3s altos o bajos de PEEP podr3an alterar la mortalidad en los pacientes con SIRPAN que ya estan recibiendo ventilaci3n con VT bajo (VT de 6 ml/kg y PEAK de 30 cmsH20). No hubo diferencia entre el PEEP m3s alto (PEEP promedio de 13.2) y el m3s bajo (PEEP de 8.3 cmsH20) con respecto a la mortalidad o el n3mero de pacientes que recibieron ventilaci3n.<sup>77</sup> El porcentaje de mortalidad total en el estudio fue de 26.2%, lo que ayud3 a confirmar el beneficio en la mortalidad. Dos grandes estudios, incluyeron un total de 1750 pacientes con SIRPAN, que compararon los niveles de PEEP altos con los PEEP bajos, junto con un VT bajo (6 ml/kg) y confirm3 que los niveles altos de PEEP no resultaron en una mejor3a en la mortalidad.<sup>78</sup>

En el estudio de Mercat et al, el PEEP fue utilizado para mantener la presi3n de la v3a aerea tan alta como fue posible sin incrementar la PEAK mayor de 30 cms H20. En el grupo control, la PEEP se estableci3 en 5 a 9 cms H20. Se observaron m3s dias libres de ventilador, sin disfunci3n organica y mejor oxigenaci3n en el grupo de PEEP alto. Adem3s, estos estudios sugieren que los niveles m3s altos de PEEP, (con respecto a los porcentajes de mortalidad o de dias sin ventilador) cuando se utilizaron niveles m3s bajos de VT. Durante la pandemia de influenza H1N1 se utilizaron altos niveles de PEEP para alcanzar una oxigenaci3n adecuada (satO2 de 88-90%). Los pacientes con infiltrado alveolar bilateral e hipoxemia severa fueron refractarios al PEEP. En algunos pacientes, la PEEP se increment3 a niveles de 16 a 30 cms H20, con respuesta variable en t3rminos de oxigenaci3n. Adem3s se advirti3 que una vez que los pacientes mejoraron y se inici3 el proceso de destete, la oxigenaci3n fu3 sensible a los peque1os decrementos en la PEEP. Este proceso fu3 prolongado y el mejor abordaje fu3 el de la observaci3n con cambios muy peque1os hechos diariamente en los establecimientos de la ventilaci3n. Se realizaron los



abordajes, sin embargo se hizo un intento para disminuir la PEEP a 20 cms H<sub>2</sub>O antes de disminuir en forma significativa la FiO<sub>2</sub>.<sup>79</sup>

## **VAFO**

La VAFO (Ventilación de Alta Frecuencia Oscilatoria) es un modo ventilatorio alternativo que cumple los criterios como modo de protección pulmonar, se ha utilizado en forma exitosa en neonatos y niños por años en la UTIP. Los estudios de 1980 en adultos demostraron que la ventilación de alta frecuencia llevó a presiones pico más bajas de la vía aérea y provieron un adecuado intercambio de gas, pero no hay mejoría en otros resultados. El uso de la VAFO surgió después de los estudios que demostraron los efectos deletéreos de la ventilación con VT más alta. La VAFO ventila el pulmón con VT bajo (menor que el espacio muerto anatómico), el cual evita presumiblemente el barotrauma y volutrauma.<sup>80</sup>

La presión de la vía aérea más alta generada con la VAFO traslada el volumen espiratorio más alto al final de la espiración, el cual previno el atelectotrauma. Otros beneficios potenciales de la VAFO incluyen la mejoría en la ventilación/perfusión y reducir el barotrauma. Las potenciales complicaciones asociadas incluyen la retención de secreciones, el abundante moco, atrapamiento de aire, y el daño a la vía aérea atribuible a las altas velocidades del gas. Los estudios en animales han demostrado que la VAFO mejora la oxigenación y la distensibilidad pulmonar y reduce los marcadores de la inflamación en comparación con la ventilación convencional con VT bajo. La mayoría de los estudios son pequeños, retrospectivos y examinaron la VAFO como terapia de rescate en los pacientes con Lesión pulmonar aguda (ALI, por sus siglas en inglés)/SIRPAN que no respondieron a la ventilación mecánica convencional. En los estudios más largos, la VAFO fue utilizada principalmente como terapia de rescate en los pacientes que requirieron una FiO<sub>2</sub> alta y/o presiones de la vía aérea más altas, resultando en mejoría en la oxigenación y la ventilación, pero alto riesgo de neumotórax. En forma similar, los estudios prospectivos encontraron mejoría en la oxigenación y PaCO<sub>2</sub> con la VAFO en comparación con la ventilación mecánica convencional.<sup>81</sup>

En algunos estudios, la presión media más alta con la VAFO llevó a una disminución significativa en el gasto cardíaco, aunque no por debajo de los límites normales. En un estudio más pequeño de 61 pacientes con SIRPAN, donde en forma aleatoria se utilizaron la ventilación mecánica convencional o VAFO, no se encontró beneficio en la mortalidad con la VAFO, sin embargo, el estudio fue detenido en forma temprana debido a la poca cantidad de pacientes.<sup>82</sup> El Estudio de Ventilación Oscilatoria multicéntrico para el SIRPAN (MOAT) incluyó a 148 pacientes con SIRPAN y los aleatorizó en VAFO vs. Ventilación por presión controlada. Hubo una tendencia a la disminución de la mortalidad en el grupo VAFO, sin embargo, esto no fue significativo y no hubo diferencia en el tiempo de la ventilación. Se observó una mejoría transitoria en la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> en el grupo de VAFO, pero éste efecto desapareció después de 24 hrs. Durante la epidemia de H1N1, la VAFO fue utilizada de primera línea como terapia de rescate cuando no se alcanzó una oxigenación adecuada con los modos convencionales de ventilación. En la experiencia en Canadá, la VAFO fue utilizada en aproximadamente el 12% de pacientes (adultos y niños). Debe haber consideración para la utilización de la VAFO u otros modos de ventilación si los pacientes tienen hipoxemia persistente (SatO<sub>2</sub> de 88-90%) a pesar de la ventilación convencional con VT bajo (4-8 ml/kg), PEEP adecuado con una FiO<sub>2</sub> de 80% o PEEP de 35 cm H<sub>2</sub>O. No hay evidencia actual en beneficio de la mortalidad sobre la ventilación convencional, por lo que este modo ventilatorio debe ser considerado y sobreponer el riesgo-beneficio.<sup>83</sup>

## **POSICION PRONA**

Se ha utilizado la posición prona para mejorar la oxigenación en pacientes con SIRPAN. Se han propuesto múltiples mecanismos fisiopatológicos para explicar la mejoría en la oxigenación: reclutamiento alveolar, mejoría en la ventilación/perfusión debido a la redistribución de la ventilación a las regiones dorsales del pulmón, la eliminación de los efectos compresivos del corazón sobre los pulmones y mejorar el drenaje de las secreciones respiratorias. También se considera que reduce la presión transpulmonar, reduce la presión pico y meseta, mejora la oxigenación y reduce el espacio muerto<sup>84</sup>. Aunque los estudios han demostrado beneficio con la posición prona, la literatura actual no ha demostrado beneficio en la mortalidad. Aproximadamente 70% de los pacientes con ALI/SIRPAN,

mejoran su oxigenación con la posición prona. El estudio controlado de Gattinori et al aleatorizó pacientes con ALI/SIRPAN en posición prona por un promedio de 7 hrs diario por 10 días y no encontró diferencia significativa al 10 día o en la mortalidad a pesar de la mejoría significativa en la proporción PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> en el grupo de posición prona.<sup>85</sup> La complicación más común de esta posición es el desplazamiento de la cánula endotraqueal o la extubación.<sup>86</sup>

El estudio más largo y actual acerca de la posición prona también falló en demostrar una mejoría significativa en la mortalidad a 28 días o en la duración de la ventilación mecánica. En el grupo de posición prona, la incidencia de neumonía asociada al ventilador fue menor y la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> fue más alta. Pero hubo más complicaciones como la obstrucción de la cánula o extubación.<sup>87</sup> Kopterides et al realizó un meta-análisis de estudios controlados aleatorizados acerca de la ventilación prona en adultos y no encontró diferencia en la mortalidad. En un segundo meta-análisis, el que incluyó un gran número de estudios de niños y adultos, el análisis de la mortalidad fue igual pero con una reducción en el riesgo de neumonía asociada al ventilador (relative risk, 0.81; 95% CI, 0.66–0.99) y mejoría significativa en la oxigenación (la PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> incrementó de 23% a 34%) en el grupo de posición prona.<sup>88</sup> Además esta posición es difícil e incrementa el riesgo de úlceras por presión. En base a la evidencia actual, no hay beneficio en la mortalidad en la posición prona, sin embargo puede mejorar la oxigenación y puede ser una intervención que puede utilizarse para la hipoxemia. Sin embargo, la experiencia en pacientes con SIRPAN secundario a virus H1N1 es limitada, debe elegirse en pacientes con hipoxemia persistente. Los beneficios deben ser considerados sobre los riesgos, ya que por ejemplo, los pacientes con inestabilidad hemodinámica no son candidatos, por la difícil reanimación de un paciente en posición prona. Por lo que esta posición no puede recomendarse en forma rutinaria en los pacientes con H1N1, pero puede considerarse como medida para mejoría en la oxigenación.<sup>89</sup>

## **HIPERCAPNIA PERMISIVA**

Una de las metas en el manejo del ALI/SIRPAN es la adecuada oxigenación, la cual se define como una satO<sub>2</sub> de 90% o PaO<sub>2</sub> igual o mayor de 60 mmHg. En los casos severos, esto es difícil de alcanzar. Varios estudios acerca de esta patología

han demostrado mejoría en los parámetros fisiológicos ( $PaO_2/FiO_2$ ,  $PaCO_2$ ) aunque no se ha visto como mejoría en la sobrevida. Además, de que los pacientes con SIRPAN, fallecen por disfunción multiorgánica y no por la hipoxemia. Así, quizá la oxigenación no es el mejor marcador de lesión pulmonar irreversible y de la mortalidad subsecuente. La duración y severidad de la hipoxemia no se correlacionan con atrofia cerebral o ventriculomegalia, esto con revisión de TAC cerebral.<sup>90</sup> Otros factores que contribuyen a deterioro cognitivo en pacientes con SIRPAN, además de la hipoxemia, es el uso de sedantes, hipotensión, alteraciones de la glucosa, falla de otros órganos y el desarrollo de delirio. Así, el utilizar una estrategia ventilatoria para mantener  $satO_2$  por arriba de 90% puede no ser necesaria e incluso deletérea. Quizá, el objetivo debe ser el mejorar la liberación y entrega de oxígeno. Una  $satO_2$  alta no necesariamente indica una oxigenación tisular óptima. Una forma de disminuir la necesidad de liberación del oxígeno es disminuyendo también la fiebre.<sup>91</sup> Deben monitorizarse los niveles de lactato. Asegurar la liberación y entrega de oxígeno, involucran el óptimo gasto cardiaco y hemoglobina adecuada.

## **QUIMIOTERAPIA**

La Rimantadina y Amantadina bloquean la entrada del virus a través del endosoma e interfieren con la liberación del virus. Son buenos agentes profilácticos para la influenza A, pero existen algunos problemas cuando se trata de tomarlos a largo plazo. Pueden ser administrados como agentes protectores durante un brote, especialmente a aquellos en alto riesgo y a personal clave. También pueden ser administrados durante el momento de vacunación por unas semanas, hasta que la respuesta humoral haya tenido tiempo de sucederse. (Existe alguna evidencia de que estas drogas pueden ayudar a prevenir complicaciones más serias y a reducir la duración de la influenza A, si se administran tempranamente en la infección). No obstante, en la temporada 2005-2006 de influenza, el 92% de las cepas H3N2 examinadas tenían alguna mutación que habría de conferir resistencia a estas drogas al igual que el 25% de las cepas H1N1 evaluadas. Problemas similares fueron observados durante 2006-2007 y por ello estas drogas no son recomendadas hasta que el porcentaje de resistencia en las tipos circulantes principales no se disminuya.<sup>92</sup>

Hay dos inhibidores de neuraminidasa que aprobo la FDA (Zanamivir [Relenza] u Oseltamivir [Tamiflu]). Son activos contra ambas la influenza A y la influenza B y pueden reducir la duración de la influenza no complicada (por aproximadamente un día en el 70-90%) si se administra durante los primeros dos días luego de la instauración de la enfermedad. Ambos están aprobados tanto como profilaxis como tratamiento.<sup>93</sup>

## **RECOMENDACIONES PARA EL USO DE MEDICACION ANTIVIRAL PARA EL MANEJO DE NIÑOS Y ADOLESCENTES EN LA TEMPORADA 2009-2010** <sup>94</sup>

---

El objetivo es proveer recomendaciones suplementarias en los niños y adolescentes, el uso de medicación antiviral, así como el tratamiento y quimioprofilaxis en la influenza H1N1, en particular en pacientes hospitalizados y aquellos con complicaciones secundarias al virus.

Estas recomendaciones:

- 1. Proveen una guía acerca del tratamiento empírico temprano en los niños y adolescentes con enfermedad progresiva secundaria a Influenza severa o con síntomas que involucren la vía respiratoria baja, sin haber condiciones medicas subyacentes.*
- 2. Proveen una guía acerca del tratamiento empírico antiviral en niños y adolescentes con condiciones medicas subyacentes, que los pone en riesgo de complicaciones.*
- 3. Proveen las instrucciones de dosificación actual del oseltamivir para niños menores de 1 año en base al peso.*
- 4. Aclarar las consideraciones para el tratamiento antiviral y quimioprofilaxis para niños y adolescentes vacunados contra Influenza H1N1 y estacional.*

## Consideraciones para la terapia antiviral

Se recomienda una rápida terapia antiviral empírica para los niños y adolescentes de cualquier edad, que presenten sospecha de influenza o confirmada y:<sup>95</sup>

- Enfermedad que Requiere hospitalización y/o
- Enfermedad complicada, progresiva, severa, independientemente del estado previo de salud y/o
- Factores de riesgo para enfermedad severa.

Los medicamentos antivirales tienen el potencial de reducir la severidad y la duración de la enfermedad y el riesgo de las complicaciones relacionadas con influenza, incluyendo enfermedad severa y muerte. Aunque los antivirales trabajan mejor si se inician dentro de los 2 primeros días de la enfermedad, también pueden reducir la falla respiratoria y muerte en pacientes hospitalizados aún cuando se iniciaron después de 2 días del cuadro clínico.<sup>96</sup>

Si se sospecha de infección por Influenza H1N1, el inicio del tratamiento antiviral no debe esperar la confirmación de laboratorio. Los pacientes con una prueba rápida negativa para Influenza debe considerarse el tratamiento si está clínicamente evidente, ya que un resultado negativo no excluye la infección viral. La sensibilidad de las pruebas rápidas para detectar el virus en muestras respiratorias varía de 10% a 70% , ocurriendo falsos negativos con frecuencia. Y de forma similar, los resultados falsos negativos pueden ocurrir también con estudios de inmunofluorescencia.<sup>97</sup>

### **Pacientes pediátricos hospitalizados con enfermedad progresiva, severa, complicada**

- Se recomienda el tratamiento en todos los pacientes hospitalizados con influenza estacional o sospecha de H1N1;
- Debe iniciarse el oseltamivir oral tan pronto sea posible si el paciente puede ingerir la medicación oral.

- La FDA autoriza el tratamiento para lactantes menores de 1 año con Influenza.
  - Pacientes sintomáticos por más de 2 días
  - Pacientes que requieran de hospitalización.
- Además hay que recordar que puede haber coinfecciones bacterianas durante o después de la influenza. El tratamiento para la neumonía incluye oseltamivir más antibiótico.<sup>98</sup>

### **Grupos en riesgo elevado para enfermedad severa**

El tratamiento empírico temprano con oseltamivir se recomienda para pacientes con sospecha que están en riesgo de complicaciones como:

- Niños menores de 5 años, en particular menores de 2 años.
- Con las siguientes condiciones médicas:
  - Asma
  - Condiciones neurológicas o del neurodesarrollo (trastornos cerebrales, de la médula espinal, nervios periféricos y músculos, parálisis facial, epilepsia, parálisis cerebral, distrofia muscular o lesión medular).
  - Enfermedad pulmonar crónica (fibrosis quística)
  - Enfermedad cardíaca (cardiopatía congénita, falla cardíaca)
  - Trastornos hematológicos (como anemia de células falciformes)
  - Trastornos endocrinos (como diabetes mellitus)
  - Enfermedades renales
  - Enfermedades hepáticas
  - Alteraciones metabólicas (como enfermedades mitocondriales, trastornos metabólicos hereditarios)

- Inmunodeficiencias adquiridas por enfermedad como por medicamentos (pacientes con VIH, cáncer o administración de esteroides)

## **Evaluación clínica**

- La evaluación de la presentación clínica de niños y adolescentes con factores de riesgo subyacentes por complicaciones asociadas, es lo que debe orientar a las decisiones medicas, así como el seguimiento.
- Mientras que la mayoría de niños que tiene infección corroborada, tienen una enfermedad respiratoria leve y autolimitada, deben ser considerados para tratamiento antiviral. El beneficio incluye una reducción de la duración de la enfermedad. Pero no si se inicia después de 48 hrs de iniciado el cuadro clínico, por lo que siempre es esencial el juicio clínico como parte del tratamiento.
- Se deben evitar retrasos en el manejo.<sup>99</sup>

El estudio definitivo requiere de la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa(RT-PCR) o el cultivo viral. Estas pruebas deben ser la prioridad en las personas con sospecha de influenza que estan hospitalizados. Sin esperar los resultados y en forma empírica.<sup>100</sup>

## **Dosis antiviral**

- La dosis puede determinarse por edad y peso; para los pacientes hospitalizados con enfermedad severa (con SIRPAN, que ameritan admisión en UTIP) pueden requerir periodos terapeuticos más largos.
- Los productos que contienen aspirina no deben administrarse, debido al riesgo de Síndrome de Reye en los pacientes pediaticos.
- Para el manejo de la fiebre, administrar otros medicamentos antipireticos como el acetaminofen o AINES.



## **Resistencia antiviral**

- Hasta noviembre del 2009, el virus era sensible a oseltamivir y zanamivir, pero resistente a amantadina y rimantadina.<sup>101</sup>

## **Coinfección bacteriana**

- Debe considerarse la posibilidad de coinfección bacteriana que puede ocurrir durante o después de la enfermedad por Influenza.
- El tratamiento debe ser con antiviral, además de los gérmenes bacterianos de acuerdo a la edad y sensibilidad del lugar de origen.<sup>102</sup>

## **Periodo infeccioso**

- Las personas infectadas pueden ser portadoras del virus influenza y ser potencialmente infecciosas para otros, iniciando un día antes de que desarrollen síntomas hasta 7 días después de presentar sintomatología. Los niños más pequeños e inmunocomprometidos pueden ser portadores del virus por periodos más prolongados. El periodo infeccioso de la influenza se define como un día antes y hasta 24 hrs después de que la fiebre finaliza.<sup>103</sup>

## **Contactos cercanos, definidos como posibles modos de transmisión**

- Superficies mucosas expuestas (como nariz, boca y ojos), por medio de secreciones respiratorias al toser o estornudar.
- El contacto, usualmente las manos, con un paciente infeccioso o fomite (el cual es una superficie contaminada con secreciones) seguido de una auto-inoculación del virus en superficies mucosas como nariz, boca y ojos.

## **Regimenes específicos de tratamiento y quimioprofilaxis de la influenza H1N1 en el 2009 en niños y adolescentes. (Tabla extraída de la información del producto Tamiflu y Relenza).<sup>104</sup>**

<b>Tratamiento (5 días)</b>	<b>Quimioprofilaxis (10 días)</b>
---------------------------------	---------------------------------------

**Agente, grupo de edad.**

**Oseltamivir<sup>1,2</sup> (Tamiflu®)**

<b>Niños &lt; 3 meses</b>	3 mg/kg/dosis cada 12 hrs.	No se recomienda, debido a que hay datos limitados en este grupo de edad.
<b>Niños ≥ 3 meses</b>	3 mg/kg/dosis cada 12 hrs.	3 mg/kg/dosis una vez/día
	≤15 kg	30 mg cada 12 hrs.      30 mg. una vez al día
	16-23 kg	45 mg cada 12 hrs.      45 mg una vez al día.
<b>Niños ≥ 24 meses</b>	24-40 kg	60 mg cada 12 hrs.      60 mg una vez al día
	>40 kg	75 mg cada 12 hrs.      75 mg una vez al día

**Zanamivir (Relenza®)<sup>4</sup>**

<b>Niños</b>	10 mg (dos inhalaciones 5 mg) dos veces al día (para mayores de 7 años)	10 mg (dos inhalaciones de 5-mg) una vez al día.
--------------	---	--

1. Se prefiere la dosis en base al peso, sin embargo, cuando no se conoce el peso, se da la dosis por edad para el tratamiento (si se administra dos veces al día) o profilaxis (si se administra dos veces al día) de influenza en lactantes menores de 1 año de edad (3-5 meses = 20 mg (1.6 mL de la suspensión comercial), 6-11 meses = 25 mg (2 mL de la suspensión comercial)).
2. El Oseltamivir se administra en forma oral, prescindiendo de los alimentos, aunque la administración con las comidas puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. Oseltamivir está disponible como Tamiflu, cápsulas de 30 mg, 45 mg y de 75 mg y como suspensión oral que se reconstituye para dar una concentración final de 12 mg/ml. Si no hubiera la presentación de suspensión, las cápsulas pueden ser abiertas y el contenido se mezcla con algún líquido para enmascarar el sabor agrio.

La concentración de la suspensión oral Tamiflu® es de **12 mg/mL**; la concentración de la suspensión compuesta es de **15 mg/mL**.<sup>105</sup>

## **EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES**

Oseltamivir es en general, bien tolerado entre los grupos etarios aprobados por la FDA. Entre los niños tratados con oseltamivir, el 14% tuvo vómito, en comparación con 8.5% del grupo placebo. La suspensión de oseltamivir es formulada con sorbitol, que puede asociarse a diarrea, dolor abdominal en pacientes intolerantes. Se han reportado reacciones alérgicas (rash, eritema de cara y lengua, anafilaxia) con oseltamivir y zanamivir.<sup>106</sup>

Se han reportado eventos transitorios de origen neuropsiquiátrico (como auto agresión o delirio). La mayoría de reportes han sido en Japón. Los análisis retrospectivos realizados por Roche, el fabricante de Oseltamivir, no encontró evidencia de eventos neuropsiquiátricos posterior a su uso. Sin embargo, la FDA advierte que deben monitorizarse los pacientes que reciben este inhibidor de neuraminidasa. Los efectos adversos en niños menores de 1 año son muy raros. Hay que continuar la investigación en este grupo de edad.<sup>107</sup>

## **USO DE VACUNAS MONOVALENTES CONTRA LA INFLUENZA A**

El 15 de septiembre del 2009, 4 fabricantes de la vacuna de influenza recibieron la aprobación de la FDA (Food and drug administration) para el uso de vacunas monovalentes de Influenza A H1N1 en la prevención de la influenza causada por el virus pandémico del 2009. Están disponibles las fórmulas de vacunas monovalentes de virus vivos atenuados e inactivos.<sup>108</sup>

Los grupos de edad aprobados para el uso de la vacuna monovalente de Influenza A (H1N1) inactiva difieren por fabricante. Tres fabricantes que producen vacunas inactivas para prevención de influenza estacional también producen formulaciones de vacunas monovalentes de influenza A. la vacuna producida por CSL está aprobada para su uso en mayores de 18 años, la vacuna de Novartis está aprobada para niños mayores de 4 años y la vacuna de Sanofi Pasteur, Inc está aprobada para mayores de 6 meses de edad. Una vacuna de influenza atenuada fabricada por Medimmune LLC es aprobada para personas de 2-49 años de edad.<sup>109</sup>

Los datos preliminares indican que la inmunogenicidad y seguridad de estas vacunas son similares a los de las vacunas de la influenza estacional. Un estudio de inmunogenética de una vacuna de Influenza A inactivada fabricada por CSL en Australia, demostró que después de 21 días de la vacunación, los títulos de anticuerpos de 1:40 o más (ensayo de inhibición de hemaglutinina) se observaron en 116 de 120 pacientes.<sup>110</sup> Se reportó malestar local (como dolor en el sitio de la inyección) en el 46% de los pacientes y uno o más síntomas sistémicos como cefalea o mialgias en 45% de los pacientes. Este perfil de seguridad es consistente con los resultados de los estudios de la vacuna de influenza estacional.<sup>111</sup>

La actividad de la Influenza atribuida a los virus H1N1 del 2009 aumentó durante septiembre del 2009 y se espera que continúe durante el invierno. Los datos de los estudios indican que el virus H1N1 no ha sufrido cambio antigénico desde su identificación en abril del 2009. Por lo que las vacunas contra la influenza estacional están disponibles.<sup>112</sup>

<b>Vacunas de Influenza A (H1N1) 2009 monovalentes aprobadas para su uso en Estados Unidos<sup>113</sup></b>					
<b>Tipo de vacuna</b>	<b>Fabricante</b>	<b>Presentación</b>	<b>Grupo de edad</b>	<b>No. de dosis</b>	<b>Vía de administración</b>
Inactivada	Sanofi Pasteur	0.25 mL prellenada	6--35 meses	2†	Intramuscular §
		0.5 mL prellenada	≥36 meses	1 or 2†	Intramuscular
		5.0	≥6 meses	1 or 2†	Intramuscular
Inactivada*	Novartis y Diagnostics	5.0 mL multidosis	≥4 años	1 or 2†	Intramuscular

	Limited	0.5 mL prellenada	≥4 años	1 or 2†	Intramuscular
Inactivada*	CSL Limited	0.5 mL prellenada	≥18 años	1	Intramuscular
		5.0 mL multidosis vial	≥18 años	1	Intramuscular

\* Una dosis de 0.5 ml contiene 15 mcrgs de hemaglutinina de A/California/7/2009 (H1N1).

† Dos dosis administradas aproximadamente de 4 semanas se recomienda para niños de entre 6 meses-9 años.

§ El sitio preferido para lactantes y preescolares es el lado anterolateral del antebrazo.

\*\* La vacuna Influenza A (H1N1) 2009 debe mantenerse refrigerada y almacenada de (2°C--8°C). La vacuna no debe administrarse en pacientes con asma. Deben identificarse los pacientes con asma.

†† Se recomiendan dos dosis con intervalo de 4 semanas para niños de entre 2 a 9 años.

## **DESCRIPCION**

Estudio descriptivo, transversal, retrospectivo, y longitudinal, que abarcó un periodo de 9 meses, en el que se incluyeron pacientes pediátricos que cumplieron los criterios para neumonía por virus de Influenza AH1N1, según lo establecido por la literatura a nivel mundial y el comité de Infectología y Epidemiología del HIM.

Se describen las estrategias de diagnóstico y tratamiento realizadas en una institución de segundo nivel, en base a los métodos revisados tanto en la literatura, como basados en evidencias. No sin tomar en cuenta que se trata de un estudio longitudinal, que debe continuar su seguimiento.

## **OBJETIVOS:**

- 1.- Identificación de los pacientes pediátricos con los criterios establecidos según la literatura mundial, así como por Infectología y Epidemiología para Neumonía por Virus Influenza AH1N1 en el HIM.
- 2.- Identificación de antecedentes de importancia y grupo etario que permitieron establecer factores de riesgo para desarrollar Neumonía por virus Influenza AH1N1 y sus complicaciones.
- 3.- Describir las estrategias de diagnóstico y tratamiento en los pacientes pediátricos con Neumonía por Virus Influenza AH1N1.
- 4.- Describir la relación del tratamiento establecido en la literatura vs los métodos utilizados en el HIM con los resultados en pacientes con Influenza AH1N1.
- 5.- Establecer una ruta en el diagnóstico y manejo de estos pacientes.

## **JUSTIFICACION**

Debido al aumento de casos secundario a la pandemia por el nuevo virus Influenza H1N1, surgió la necesidad de implementar un protocolo diagnóstico-terapéutico en un Hospital de segundo nivel, como es el Hospital Infantil de Morelia. Debemos determinar la incidencia, factores de riesgo, así como identificación del cuadro clínico y las complicaciones asociadas al Virus Influenza H1N1, ya que se presentó en el año 2009, como una pandemia y desconocemos el tratamiento para las complicaciones, como el Distrés respiratorio grave ocasionado por Neumonía, además de las consecuencias tanto socio-económicas, como a las características biológicas del nuevo virus, su alta contagiosidad y fácil transmisión.

Es necesario conocer las estrategias diagnóstico-terapéuticas de estos pacientes en el periodo analizado, ya que la experiencia previa es nula, únicamente en bases teóricas y de esta forma conocer el protocolo para su diagnóstico y manejo oportuno de las complicaciones que ponen en riesgo la vida de los niños.

## **HIPOTESIS**

La hipótesis de este protocolo es debido a la inexperiencia tanto en el diagnóstico como en el manejo de los pacientes infectados con el virus de Influenza H1N1, no hay una ruta diagnóstica ya establecida previamente, siendo necesario garantizar una asistencia adecuada y homogénea a los pacientes pediátricos afectados por el nuevo virus de la Gripe A (H1N1) que presenten formas graves de la enfermedad, caracterizadas fundamentalmente por insuficiencia respiratoria aguda.

Este protocolo, incluye recomendaciones para el diagnóstico precoz de los casos graves, el tratamiento de la propia enfermedad y de las complicaciones potenciales, y el manejo de los fallos orgánicos, principalmente la insuficiencia respiratoria que requiera ventilación mecánica.

También se incluyen recomendaciones para la protección del personal asistencial y la prevención de la diseminación de la enfermedad en las Unidades de Cuidados Intensivos. El manejo de estos pacientes se debe complementar con los protocolos ya existentes en cada Servicio de Medicina Intensiva referentes al manejo hemodinámico, al soporte renal, a la sedación y analgesia.



## 2.- MATERIALES Y METODOS

---

Se revisaron 93 expedientes de los pacientes pediátricos hospitalizados en el servicio especial establecido en el Hospital Infantil de Morelia, de acuerdo con la contingencia sanitaria, con técnica de aislamiento para pacientes infectados con sospecha de infección por Virus Influenza AH1N1, según lo establecido por los Comités de Epidemiología e Infectología de dicha institución.

Se identificaron los pacientes con la principal complicación que fue el Distress respiratorio grave secundario a Neumonía por Virus influenza H1N1, así como sus antecedentes, factores de riesgo y el tratamiento establecido.

Se describe la evolución y el desenlace de cada uno de los pacientes pediátricos con Distress respiratorio como principal complicación secundaria al Virus.

Se realizaron entrevistas con los médicos adscritos al servicio de aislados, especialistas en: Terapia Intensiva, Neumología, Infectología, Epidemiología.

Abarcando un periodo de 10 meses, comprendido de Abril a diciembre del 2009. Los datos se concentraron en un formato que incluyó las siguientes variables:

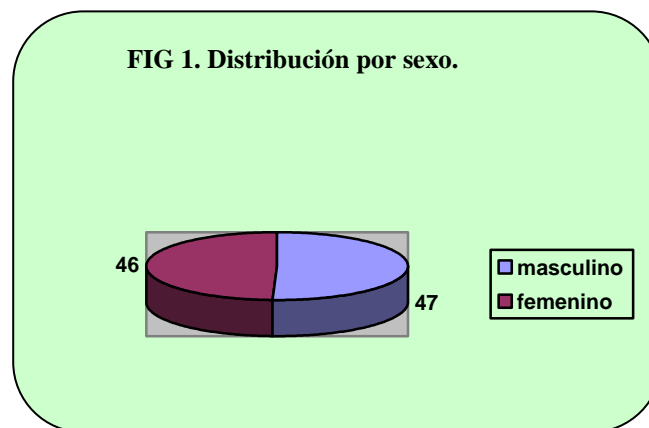
- Edad
- Sexo
- Antecedentes y/o factores de riesgo
- Estados de co-morbilidad
- Cuadro clínico
- Estudios paraclínicos (laboratorio y gabinete) que apoyaron el diagnóstico
- Criterios de diagnóstico establecidos por el Comité de Infectología del HIM.
- Necesidad de apoyo ventilatorio
- Tratamiento establecido
- Dias de estancia intrahospitalaria
- Evolución

### 3.- RESULTADOS

---

#### SEXO

En cuanto al género, el resultado es de 47 pacientes del sexo Masculino y 46 pacientes del sexo Femenino.



#### EDAD

Se incluyeron pacientes de edades desde 15 días hasta 14 años, resultando lo siguiente:

**TABLA 1. DISTRIBUCION DE PACIENTES POR EDAD**

EDAD	NO. DE PACIENTES
15 días	1 paciente
1 mes	1 paciente
2 meses	5 pacientes
3 meses	4 pacientes
4 meses	1 paciente
5 meses	1 paciente
6 meses	5 pacientes
7 meses	0

8 meses	5 pacientes
9 meses	1 paciente
10 meses	0
11 meses	0
12 meses	15 pacientes
2 años	9 pacientes
3 años	4 pacientes
4 años	8 pacientes
5 años	5 pacientes
6 años	5 pacientes
7 años	2 pacientes
8 años	4 pacientes
9 años	3 pacientes
10 años	2 pacientes
11 años	4 pacientes
12 años	4 pacientes
13 años	3 pacientes
14 años	3 pacientes

La edad predominante fue de 1 año con 15 pacientes, posteriormente 2 años con 9 pacientes y los de ningún paciente fueron 7, 10 y 11 meses, en menor predominio fueron 15 días, 4, 5 y 9 meses con 1 paciente.

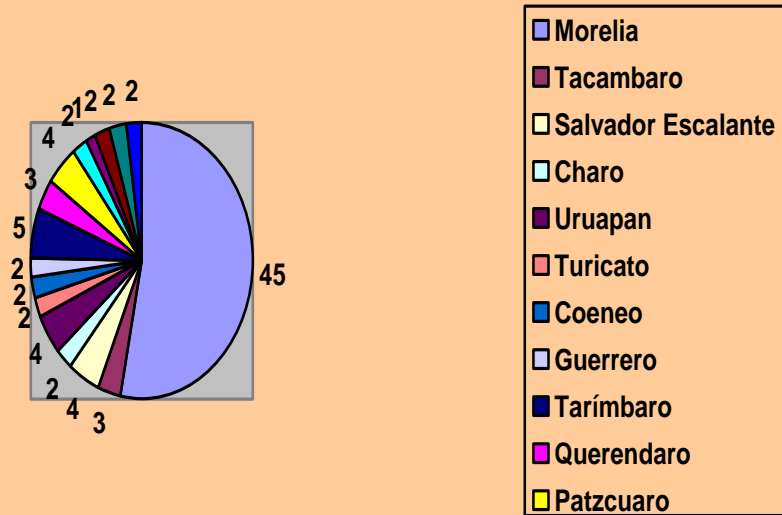
## LUGAR DE ORIGEN

Los municipios fueron los siguientes:

**TABLA 2. DISTRIBUCION POR LUGAR DE ORIGEN**

MUNICIPIO	NUMERO DE PACIENTES
MORELIA	45 Pacientes
TARIMBARO	5 Pacientes

QUIROGA	4 Pacientes
SALVADOR ESCALANTE	4 Pacientes
URUAPAN	4 Pacientes
PATZCUARO	4 Pacientes
QUERENDARO	3 Pacientes
TACAMBARO	3 Pacientes
CHARO	2 Pacientes
TURICATO	2 Pacientes
COENEO	2 Pacientes
MARAVATIO	2 Pacientes
GUERRERO	2 Pacientes



Siendo Morelia el municipio de mayor predominio como el lugar de origen de 45 pacientes, en segundo lugar Tarímbaro y Quiroga con 5 y 4 pacientes respectivamente.

## DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA

Los días de estancia varían desde 1 hasta 25 días, teniendo los siguientes resultados:

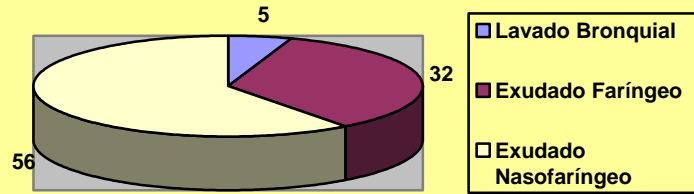
**TABLA 3. DISTRIBUCION DE ACUERDO A ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA**

<b>DIAS DE ESTANCIA</b>	<b>NO. DE PACIENTES</b>
1 día	20 pacientes
2 días	4 pacientes
3 días	21 pacientes
4 días	12 pacientes
5 días	10 pacientes
6 días	5 pacientes
7 días	4 pacientes
8 días	2 pacientes
10 días	3 pacientes
12 días	1 paciente
13 días	1 paciente
15 días	1 paciente
21 días	1 paciente
22 días	1 paciente
25 días	3 pacientes

## MUESTRAS DE LABORATORIO REALIZADAS:

Se realizaron la determinación del Virus Influenza H1N1, en los siguientes especímenes: Lavado bronquial, Exudado Faríngeo, Exudado nasofaríngeo, obteniendo los siguientes resultados:

**FIG. 2 MUESTRAS DE LABORATORIO**

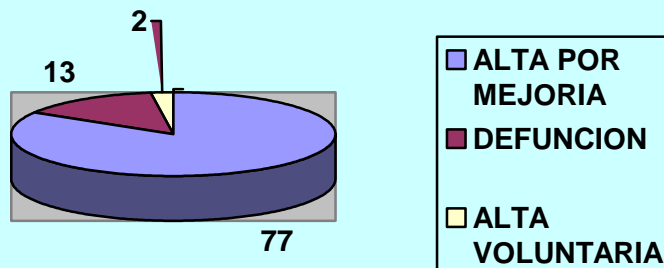


Por lo que la muestra predominante realizada fue en exudado Nasofaríngeo en 56 pacientes, posteriormente 32 pacientes en exudado Faríngeo y en los 5 pacientes en fase III de ventilación se tomó muestra de lavado bronquial.

### **EVOLUCION**

Los resultados de la evolución fueron los siguientes: Alta por mejoría, Defunción, Alta voluntaria.

**FIG. 3 EVOLUCION DEL PACIENTE**



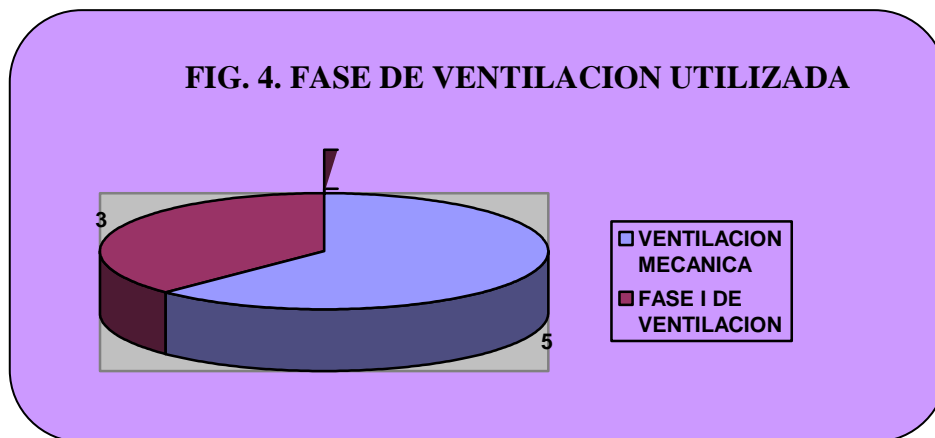
## PRUEBAS POSITIVAS PARA INFLUENZA

Los pacientes con Prueba positiva para Virus Influenza H1N1 fueron: 8 pacientes, siendo el resto negativos.

## EVOLUCION Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON PRUEBA POSITIVA PARA INFLUENZA H1N1:

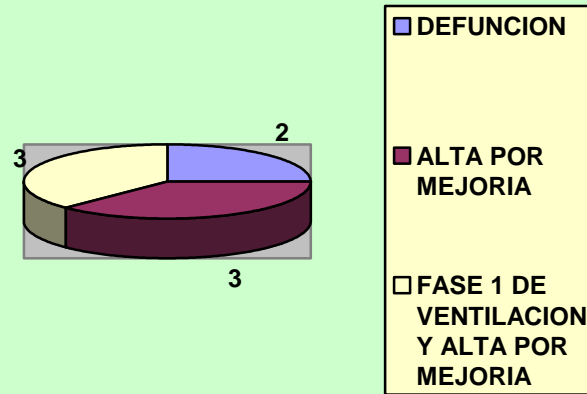
De los 8 pacientes positivos para el Virus Influenza H1N1, el tratamiento y evolución fueron:

5 pacientes ameritaron Ventilación mecánica, 3 ameritaron fase 1 de ventilación, siendo su evolución:



De 5 pacientes con ventilación mecánica, la evolución fue con Lesión pulmonar aguda y SIRPAN. De los pacientes con SIRPAN y ventilación convencional, 1 paciente tuvo una mala evolución y se utilizó VAFO, sin embargo, falleció.

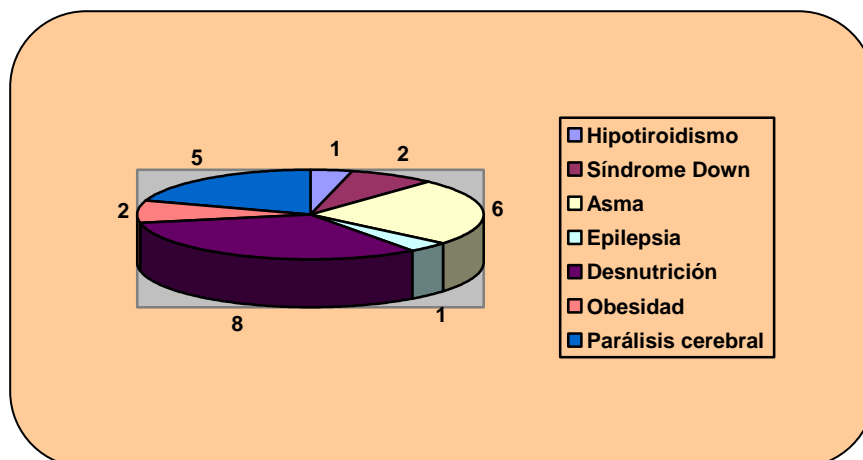
**FIG. 5. EVOLUCION CON VENTILACION MECANICA**



- 2 PACIENTES = DEFUNCION
- 3 PACIENTES= ALTA POR MEJORIA
- 3 PACIENTES EN FASE I DE VENTILACION= ALTA POR MEJORIA.

**ESTADOS DE COMORBILIDAD ASOCIADOS**

Se encontraron los siguientes estados de comorbilidad asociada:





#### 4.-DISCUSION

---

SEXO. En cuanto al género, se encontró que fueron 47 pacientes del sexo masculino y 46 del sexo femenino. Siendo ligeramente mayor el predominio en pacientes de sexo masculino.

EDAD. El grupo etario que mayor predominio fue en lactantes, con 1 año de edad con 15 pacientes, siendo la menor incidencia en lactantes menores de 12 meses, con ningún paciente y 1 paciente. Posteriormente incrementa de nuevo, a los 2 y 4 años, donde se hospitalizaron 9 y 8 pacientes, respectivamente. Sin embargo, la edad que se encontraron mayores complicaciones y larga estancia intrahospitalaria fue en 1 paciente de 7 años y 1 paciente de 11 años. En los lactantes de 1 año que estuvieron hospitalizados, su estancia fue menor y evolución satisfactoria. Por lo que los grupos etarios más afectados fueron lactantes, escolar y adolescente.

LUGAR DE ORIGEN. El lugar de origen con más cantidad de pacientes fue Morelia, con 45 pacientes, sin embargo, debemos tomar en cuenta que es una ciudad con gran población. Los municipios cercanos a Morelia fueron los más afectados, probablemente por su vecindad con la ciudad, en donde hay mayor concentración de gente y aglomeraciones, así como mayor diseminación del virus. Siendo Quiroga y Tarímbaro, los siguientes, con 5 pacientes.

DIAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA. La duración promedio fue de 1 a 3 días, en 20 y 21 pacientes, respectivamente. Los que se hospitalizaron y tuvieron complicaciones graves, fue de 25 días su estancia, con 3 pacientes.

CUADRO CLINICO. En cuanto a los días de evolución para recibir atención, fue de 5 días en promedio, siendo el de menor duración de 1 día, y el de mayor duración para recibir atención de 10 días, lo cual fue un periodo muy largo, en el cual el paciente tenía complicaciones asociadas y peor pronóstico.

MUESTRAS REALIZADAS. Las muestras tomadas fue Exudado nasofaríngeo en 56 pacientes, el resto de exudado faríngeo y en 5, que ameritaron fase III de ventilación, se realizó en lavado bronquial.

ESTADOS DE COMORBILIDAD ASOCIADOS. Se encontró desnutrición como principal patología en 8 pacientes, 6 pacientes con Asma, como segunda patología asociada y 5 pacientes con Parálisis cerebral infantil, 1 paciente con Hipotiroidismo. Estos pacientes, además tuvieron una estancia intrahospitalaria mayor, así como más complicaciones asociadas.

EVOLUCION DE LOS PACIENTES CON PRUEBA POSITIVA PARA INFLUENZA H1N1. La evolución fue de 5 pacientes con Ventilación mecánica y 3 pacientes con fase I de ventilación, de los primeros, 3 Altas por mejoría y 2 defunciones. El resto alta por mejoría. Se observa que la mortalidad por este virus fue menor que la evolución satisfactoria, además de que se asociaron estados de comorbilidad como desnutrición y epilepsia en 1 paciente.

Estos datos nos demuestran que la evolución en la mayoría fue satisfactoria, con 2 defunciones, por lo que en realidad, la letalidad del virus es baja. Se implementaron las medidas de manejo establecidas en las estrategias de protección pulmonar descritas en la literatura. Como el uso de PEEP, posición prona, hipercapnia permisiva. Incluso 1 paciente se le aplicó VAFO, pero su evolución no fue satisfactoria, por las patologías asociadas, como fue epilepsia y el retardo en la atención médica.

## 5.- CONCLUSION

---

La primera pandemia de influenza del siglo XXI nos ha documentado acerca de las características epidemiológicas fundamentales de este virus y nos ha aportado mucha comprensión acerca del impacto de la pandemia de influenza en el sistema de salud y en los pacientes. Aunque las razones de la enorme variabilidad de la severidad de la influenza permanecen sin aclarar en forma exacta, es cierto que el entender los principios epidemiológicos básicos, fisiopatología e historia natural de esta pandemia, nos ayudará como médicos, tanto intensivistas como, pediatras, médicos generales y de salud pública para mejorar las intervenciones terapéuticas y preventivas para reducir el impacto de este patógeno de tan fácil transmisión.

Se anexan las recomendaciones para prevenir el contagio y diseminación del virus, así como el algoritmo de diagnóstico y manejo de pacientes con sospecha del virus.

## 6.- RECOMENDACIONES Y ANEXOS

---

### MEDIDAS DE PRECAUCIÓN

Para el personal de salud

- Lavado de manos con agua y jabón, gel-alcohol antes y después del contacto con pacientes, superficies posiblemente contaminantes y después del uso de guantes.
- Al atender a un paciente con influenza, utilizar las barreras de protección (las que estén disponibles) consistentes en: lentes, mascarilla específica, guantes y bata para la atención de pacientes con influenza.
- Aislar individualmente al paciente; cuando esto no sea posible, reunir a varios pacientes, con el mismo diagnóstico, en la misma área.
- Utilizar barreras de protección (las que estén disponibles) para evitar contacto con fluidos corporales o con objetos contaminados.
- Agregar bata no estéril y de preferencia impermeable en procedimientos que puedan generar salpicaduras o derrames.
- Mantener una bata de uso exclusivo en el interior del cuarto en el que se encuentre el (o los) paciente (s) aislado (s).
- Limpiar con agua y jabón el área de aislamiento, la sala del quirófano o la de necropsias; posteriormente utilizar agua con hipoclorito de sodio al 0.5%.
- Utilizar mascarilla N 95 cuando se encuentre a menos de 6 pies de distancia del paciente.
- Evitar al máximo el traslado del paciente a otras áreas del servicio.
- Mantener todas las recomendaciones de manejo de materiales médicos contaminados.

#### ***Para contacto con pacientes***

- Lavado de manos con agua y jabón o antisepsia con gelalcohol al entrar y salir del cuarto.
- Utilizar guantes al entrar al cuarto y durante el contacto con el paciente; desecharlos al salir.
- Portar una bata de uso exclusivo en el interior del cuarto en el que se aísla al paciente.
- Utilizar mascarillas rígidas de preferencia. Si no se dispone del recurso, utilizar mascarillas o paños para cubrir nariz y boca y evitar visitas y contactos innecesarios.

### ***Acciones de prevención para toda la población***

- Cubra nariz y boca con un pañuelo desechable al toser o estornudar.
- Si no tiene pañuelo utilice el ángulo interno del codo.
- Lavarse las manos con agua y jabón después de toser o estornudar.
- Evite asistir a lugares concurridos.
- Evite saludar de mano o de beso, cuando esté enfermo.
- Evite escupir en el suelo y en otras superficies expuestas al medio ambiente, utilice un pañuelo o lienzo y deséchelo en bolsa de plástico cerrada.
- No comparta vasos, platos y/o cubiertos ni alimentos y bebidas
- Evite la automedicación y acuda al servicio de salud más cercano, en caso de presentar algún síntoma de gripe.

## 7.- REFERENCIAS

---

1. Cox NJ, Subbarao K: Global epidemiology of influenza: Past and present. *Annu Rev Med* 2000; 51:407–421
2. Treanor JJ: Influenza virus. *In: Principles and Practice of Infectious Diseases*. Vol. 2. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). Philadelphia, PA. Elsevier, 2005, pp 2060–2085
3. LaForce FM, Nichol KL, Cox NJ: Influenza: Virology, epidemiology, disease, and prevention. *Am J Prev Med* 1994; 10(Suppl):31–44
4. Taubenberger JK: The origin and virulence of the 1918 “Spanish” influenza virus. *Proc Am Philos Soc* 2006; 150:86–112
5. The macro-epidemiology of influenza vaccination in 56 countries, 1997–2003. *Vaccine* 2005; 23:5133–5143
6. Monto AS: Epidemiology of influenza. *Vaccine* 2008; 26(Suppl 4):D45–D48
7. Stephenson I, Zambon M: The epidemiology of influenza. *Occup Med (Lond)* 2002; 52: 241–247
8. Cannell JJ, Zasloff M, Garland CF, et al: On the epidemiology of influenza. *Virology* 2008; 5:29
9. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, et al: Antigenic and genetic characteristics of swineorigin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 2009; 325: 197–201
10. Nguyen-Van-Tam JS, Hampson AW: The epidemiology and clinical impact of pandemic influenza. *Vaccine* 2003; 21:1762–1768
11. Monto AS, Comanor L, Shay DK, et al: Epidemiology of pandemic influenza: use of surveillance and modeling for pandemic preparedness. *J Infect Dis* 2006; 194(Suppl 2): S92–S97
12. Barker WH, Mullooly JP: Impact of epidemic type A influenza in a defined adult population. *Am J Epidemiol* 1980; 112:798–811
13. Sabin AB: Mortality from pneumonia and risk conditions during influenza epidemics. High influenza morbidity during nonepidemic years. *JAMA* 1977; 237:2823–2828



14. Reid AH, Taubenberger JK: The origin of the 1918 pandemic influenza virus: a continuing enigma. *J Gen Virol* 2003; 84(Pt 9): 2285–2292
15. Olson DR, Simonsen L, Edelson PJ, Morse SS: Epidemiological evidence of an early wave of the 1918 influenza pandemic in New York City. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:11059–11063
16. Dos Reis M, Hay AJ, Goldstein RA: Using nonhomogeneous models of nucleotide substitution to identify host shift events: Application to the origin of the 1918 “Spanish” influenza pandemic virus. *J Mol Evol* 2009.
17. Frost WH: The epidemiology of influenza. 1919. *Public Health Rep* 2006; 121(Suppl 1):149–159
18. Pappas C, Aguilar PV, Basler CF, et al: Single gene reassortants identify a critical role for PB1, HA, and NA in the high virulence of the 1918 pandemic influenza virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105:3064–3069
19. McAuley JL, Hornung F, Boyd KL, et al: Expression of the 1918 influenza A virus PB1–F2 enhances the pathogenesis of viral and secondary bacterial pneumonia. *Cell Host Microbe* 2007; 2:240–249
20. Brundage JF, Shanks GD: Deaths from bacterial pneumonia during 1918–19 influenza pandemic. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1193–1199
21. Update: swine influenza A (H1N1) infections— California and Texas, April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 435–437
22. Trifonov V, Khiabani H, Rabadan R: Geographic dependence, surveillance, and origins of the 2009 influenza A (H1N1) virus. *N Engl J Med* 2009; 361:115–119
23. Smith GJ, Vijaykrishna D, Bahl J, et al. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature* 2009; 459:1122–1125
24. Schnitzler SU, Schnitzler P: An update on swine-origin influenza virus A/H1N1: A review. *Virus Genes* 2009;
25. Itoh Y, Shinya K, Kiso M, et al: In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 2009; 460: 1021–1025


26. Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al: Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360:2605–2615
27. Lopez-Cervantes M, Venado A, Moreno A, et al: On the spread of the novel influenza A (H1N1) virus in Mexico. *J Infect Dev Ctries* 2009; 3:327–330
28. Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al: Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009;
29. Update: novel influenza A (H1N1) virus infection— Mexico, March-May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:585–589
30. Flu Watch Weekly Reports: <http://www.phac.aspc.gc.ca/fluwatch/08-09/index-eng.php>. Accessed October 14, 2009
31. Flu activity and surveillance: <http://www.cdc.gov/flu/weekly/fluactivity.htm>. Accessed October 14, 2009
32. Pandemic H1N1 2009: <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/>. Accessed October 14, 2009
33. Epidemiology of new influenza A (H1N1) virus infection, United Kingdom, April–June 2009. *Euro Surveill* 2009; 14
34. Swine-origin influenza A (H1N1) virus infections in a school—New York City, April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 470–472
35. Update: infections with a swine-origin influenza A (H1N1) virus—United States and other countries, April 28, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:431–433
36. Surveillance—H1N1 influenza virus. [http:// www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerte/h1n1/ surveillance-eng.php](http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerte/h1n1/surveillance-eng.php). Accessed October 15, 2009
37. National Institute for Communicable Diseases Communiqué: [http://www.nicd.ac.za/pubs/communique/2009/NICDCommSept09Vol08\\_09.pdf](http://www.nicd.ac.za/pubs/communique/2009/NICDCommSept09Vol08_09.pdf). Accessed October 15, 2009
38. Lopez L: New Zealand Weekly Influenza Report: <http://www.surv.esr.cri.nz/PDFsurveillance/Virology/FluWeekRpt/2009/FluWeekRpt200941.pdf>. Accessed October 15, 2009



39. Baker MG, Wilson N, Huang QS, et al: Pandemic influenza A(H1N1)v in New Zealand: the experience from April to August 2009. *Euro Surveill* 2009.
40. CSL Biotherapies, Inc. Influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine. King of Prussia, PA: CSL Biotherapies Inc.; 2009. Available <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm182401.pdf>. Accessed October 7, 2009.
41. Novartis Vaccines and Diagnostics, Ltd. Influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine [Package insert]. Cambridge, MA: Novartis Vaccines and Diagnostics, Ltd.; 2009. Available at <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm182242.pdf>. Accessed October 7, 2009.
42. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, Sugerman DE, Druckenmiller JK, Ritger KA, Chugh R, Jasuja S, Deutscher M, Chen S, Walker JD, Duchin JS, Lett S, Soliva S, Wells EV, Swerdlow D, Uyeki TM, Fiore AE, Olsen SJ, Fry AM, Bridges CB, Finelli L; the 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team. Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April-June 2009. N Engl J Med. 2009, Epub Oct 8.
43. Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, Vugia D, Harriman K, Matyas B, Glaser CA, Samuel MC, Rosenberg J, Talarico J, Hatch D; for the California Pandemic (H1N1) Working Group. Factors Associated With Death or Hospitalization Due to Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Infection in California. *JAMA*. 2009 Nov 4;302(17):1896-1902.
44. Hackett S, Hill L, Patel J, Ratnaraja N, Ifeyinwa A, Farooqi M, Nusgen U, Debenham P, Gandhi D, Makwana N, Smit E, Welch S. Clinical characteristics of paediatric H1N1 admissions in Birmingham, UK. *Lancet*. 2009 Aug 22;374(9690):605.
45. Lister P, Reynolds F, Parslow R, Chan A, Cooper M, Plunkett A, Riphagen S, Peters M. Swine-origin influenza virus H1N1, seasonal influenza virus, and critical illness in children. *Lancet*. 2009 Aug 22;374(9690):605-7.

46. Larcombe PJ, Moloney SE, Schmidt PA. Pandemic (H1N1) 2009: A clinical spectrum in the general paediatric population [published online ahead of print November 10 2009]. Arch Dis Child. 2009. <http://adc.bmj.com/>. Accessed November 16, 2009.
47. O'Riordan S, Barton M, Yau Y, Read SE, Allen U, Tran D. Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. CMAJ. 2009 Nov 19. [Epub ahead of print]
48. Sanofi Pasteur, Inc. Influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine [Package insert]. Swiftwater, PA: Sanofi Pasteur Inc.; 2009. Available at <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm182404.pdf>. Accessed October 7, 2009.
49. MedImmune, LLC. Influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine live, intranasal [Package insert]. Gaithersburg, MD: MedImmune, LLC.; 2009. <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm182406.pdf>. Accessed October 7, 2009.
50. CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. MMWR 2009;58(No. RR-8).
51. CDC. Use of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. MMWR 2009;58(No. RR-10).
52. Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF, et al. Response after one dose of a monovalent influenza A (H1N1) 2009 vaccine---preliminary report. N Engl J Med 2009 [E-pub]. Available at <http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMoa0907413.pdf?resourcetype=HWCIT> Accessed October 7, 2009.
53. Talbot HK, Keitel W, Cate TR, et al. Immunogenicity, safety and consistency of new trivalent inactivated influenza vaccine. Vaccine 2008;26:4057--61.
54. Nichol KL, Margolis KL, Lind A, et al. Side effects associated with influenza vaccination in healthy working adults: a randomized, placebo-controlled trial. Arch Intern Med 1996;156:1546--50.

55. CDC. Update: influenza activity---United States, April--August 2009. MMWR 2009;58:1009--12.
- 56.56. Food and Drug Administration. FDA approves vaccines for 2009 H1N1 influenza virus. Available at <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm182399.htm>.
57. National Institutes of Health. Early results: in children, 2009 H1N1 influenza vaccine works like seasonal flu vaccine. Available at <http://www.nih.gov/news/health/sep2009/niaid-21.htm>.
58. 2009 H1N1 Influenza Vaccine <http://www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/>
59. The ACIP Recommendations for 2009 H1N1 Influenza Vaccine: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr58e0821a1.htm>
60. The ACIP Recommendations for Seasonal Influenza Vaccine: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr58e0724a1.htm>
61. Frequently Asked Questions on Use of 2009 H1N1 Influenza Vaccine: [http://www.cdc.gov/H1N1flu/vaccination/top10\\_faq.htm](http://www.cdc.gov/H1N1flu/vaccination/top10_faq.htm)
62. Vaccine Co-administration [http://www.cdc.gov/H1N1flu/vaccination/dosespace\\_admin.html](http://www.cdc.gov/H1N1flu/vaccination/dosespace_admin.html)
63. ACIP Recommendations on Conjugate Vaccine <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4909.pdf> 
64. Updated Provisional ACIP Recommendations on Polysaccharide Vaccine <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/provisional/downloads/pneumo-Oct-2008-508.pdf> 
65. Guidance on Preventing Influenza-related Pneumococcal Infections [http://www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/provider/provider\\_pneumococcal.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/provider/provider_pneumococcal.htm)
66. Infection Control in Health Care Settings [http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines\\_infection\\_control.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines_infection_control.htm)
67. Infection Control Considerations in Obstetrics Settings <http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/obstetric.htm>

68. Resources for Pediatric and Child Health Care Providers  
<http://www.cdc.gov/h1n1flu/pediatric/>
69. 2009 H1N1 Influenza : Patient Management  
[http://www.cdc.gov/h1n1flu/clinicians/patient\\_management/](http://www.cdc.gov/h1n1flu/clinicians/patient_management/)
70. Pediatric Triage Algorithm for Healthcare Providers  
<http://www.cdc.gov/h1n1flu/clinicians/pdf/childalgorithm.pdf> 
71. Messages for Pediatricians' Offices and Clinics Caring for Children  
(English and Spanish)  
[http://www.cdc.gov/h1n1flu/clinicians/ped\\_message.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/clinicians/ped_message.htm)
72. Antiviral treatment: Updated Interim Recommendations for the Use of Antiviral Medications in the Treatment and Prevention of Influenza for the 2009-2010 Season, <http://www.cdc.gov/h1n1flu/antiviral.htm>
73. Influenza Diagnostic Testing: Interim Recommendations for Clinical Use of Influenza Diagnostic Tests During the 2009-10 Influenza Season
74. Child Care settings: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/childcare/>
75. K-12 Schools: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/schools/>
76. Colleges and Universities: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/institutions/>
77. Francis A. Ennis (1978). Influenza A viruses: shaking out our shibboleths *Nature*, 274 (5669), 309-310 DOI: 10.1038/27430
78. Swine Influenza A (H1N1) Infection in Two Children—Southern California, March–April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Available online at: <http://cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm5815.pdf>. Accessed September 23, 2009
79. U.S. Centers for Disease Control and Prevention: Novel H1N1 Flu: Background on the Situation. Available online at: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/background.htm>. Accessed October 5, 2009
80. Transcript of virtual press conference with Dr Keiji Fukuda, Assistant Director-General and Interim for Health Security and Environment, World Health Organization. Available online at [http://www.who.int/mediacentre/Pandemic\\_h1n1\\_presstranscript\\_2009\\_07\\_07.pdf](http://www.who.int/mediacentre/Pandemic_h1n1_presstranscript_2009_07_07.pdf). Accessed August 9, 2009

81. Trifonov V, Khiabani H, Rabadan R: Geographic dependence, surveillance, and origins of the 2009 influenza A (H1N1) virus. *N Engl J Med* 2009; 361:115–119
82. Chan M: World now at the start of 2009 influenza pandemic. Available online at: [http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1\\_pandemic\\_phase6\\_20090611/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html). Accessed September 23, 2009
83. Interim Guidance for Infection Control for Care of Patients with Confirmed or Suspected Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection in a Healthcare Setting. Available online at: [http://cdc.gov/h1n1flu/guidelines\\_infection\\_control.htm](http://cdc.gov/h1n1flu/guidelines_infection_control.htm). Accessed September 24, 2009
84. Institute of Medicine Committee on Respiratory Protection for Healthcare Workers in the Workplace Against Novel H1N1 Influenza A: Respiratory Protection for Healthcare Workers in the Workplace Against Novel H1N1 Influenza A: A Letter Report. Available online at: [http://www.nap.edu/catalog.php?record\\_id\\_12748#](http://www.nap.edu/catalog.php?record_id_12748#). Accessed September 28, 2009
85. Infection prevention and control in health care for confirmed or suspected cases of pandemic (H1N1) 2009 and influenza-like illnesses. Available online at: [http://www.who.int/csr/resources/publications/SwineInfluenza\\_infectioncontrol.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/SwineInfluenza_infectioncontrol.pdf). Accessed September 28, 2009
86. World Health Organization: Cumulative number of probable reported cases of SARS. Available online at: [http://www.who.int/csr/sars/country/table2004\\_04\\_21/en/index.html](http://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/index.html). Accessed June 17, 2007
87. The SARS Commission: Spring of fear. Volume one. The SARS Commission Executive Summary. Available online at <http://www.sarscommission.ca/report/index.html>. Accessed June 17, 2007
88. Loeb M, McGeer A, Henry B, et al: SARS among critical care nurses, Toronto. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:251–255
89. Ofner M, Lem M, Sarwal S, Vearncombe M, Simor A: Cluster of severe acute respiratory syndrome cases among protected health-care

- workers—Toronto, Canada, April 2003. (Reprinted from *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52:433–436.) *JAMA* 2003; 289: 2788–2789
90. Cheung TM, Yam LY, So LK, et al: Effectiveness of noninvasive positive pressure ventilation in the treatment of acute respiratory failure in severe acute respiratory syndrome. *Chest* 2004; 126:845–850
91. Seto WH, Tsang D, Yung RW, et al: Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet* 2003; 361:1519–1520
92. Lapinsky SE, Granton JT: Critical care lessons from severe acute respiratory syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10:53–58
93. Novel influenza A (H1N1) virus infections among health-care personnel—United States, April–May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:641–645
94. Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection—Michigan, June 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:749–752
95. Perez-Padilla R, de IR-Z, Ponce de LS, et al: Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361:680–689
96. Rello J, Rodriguez A, Ibanez P, et al: Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit Care* 2009; 13:R148–20. President’s Council of Advisors on Science and Technology: Report to the President on U.S. Preparations for 2009-H1N1 Influenza. Available online at: [http://www.whitehouse.gov/assets/documents/PCAST\\_H1N1\\_Report.pdf](http://www.whitehouse.gov/assets/documents/PCAST_H1N1_Report.pdf). Accessed September 24, 2009
97. HHS Pandemic Influenza Plan: U.S. Department of Health & Human Services. Available online at: <http://www.hhs.gov/pandemicflu/plan/pdf/HHSPandemicInfluenzaPlan.pdf>. Accessed November 8, 2006
98. Doebbeling BN, Stanley GL, Sheetz CT, et al: Comparative efficacy of alternative handwashing agents in reducing nosocomial infections in intensive care units. *N Engl J Med* 1992; 327:88–93

99. Falsey AR, Criddle MM, Kolassa JE, McCann RM, Brower CA, Hall WJ: Evaluation of a handwashing intervention to reduce respiratory illness rates in senior day-care centers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 200–202
100. Won SP, Chou HC, Hsieh WS, et al: Handwashing program for the prevention of nosocomial infections in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:742–746
101. Lam BC, Lee J, Lau YL: Hand hygiene practices in a neonatal intensive care unit: a multimodal intervention and impact on nosocomial infection. *Pediatrics* 2004; 114: e565–e571
102. Salgado CD, Giannetta ET, Hayden FG, Farr BM: Preventing nosocomial influenza by improving the vaccine acceptance rate of clinicians. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:923–928
103. Somogyi R, Vesely AE, Azami T, et al: Dispersal of respiratory droplets with open vs closed oxygen delivery masks: implications for the transmission of severe acute respiratory syndrome. *Chest* 2004; 125:1155–1157
104. Hobday RA, Cason JW: The open-air treatment of pandemic influenza. *Am J Public Health* 2009
105. Ministerio de Salud de Chile: Informe sobre la situación de la infección por nueva Influenza A (H1N1) en Chile. 2009. Available at: <http://www.redsalud.gov.cl/portal/url/item/>
106. Ministerio de Salud de Chile, Departamento de Epidemiología, Unidad de Vigilancia Epidemiológica: Descripción de la situación de Influenza A (H1N1) en Chile. Available at: <http://www.pandemia.cl/pagnew/docypres/>
107. World Health Organization: Influenza A (H1N1)—update 14. Geneva, 2009. Accessed June 23, 2009. Available at: [http://www.who.int/csr/don/2009\\_05\\_04a/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2009_05_04a/en/index.html)
108. Ministerio de Salud de Chile: Reporte de Influenza Pande´mica (H1N1). 2009. Available at: <http://www.redsalud.gov.cl/portal/url/item/74e581e26ec299e2e04001011f017805.pdf>
109. Estudio multicentrico Chileno, Arancibia F, Ugarte S, Grandjean J, Soto LA, Cerda J, Nunez G, Valdes M, Hernandez A, Irrarazaval R, Guajardo J, y Soto L: Insuficiencia respiratoria aguda por neumonía grave por influenza humana A/H1N1. *Rev Chilena de Medicina Intensiva*. 2009; 40: 24–33
110. Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection—California, April–May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58

111. Ministerio de Salud de Chile: Guía de Manejo de la Influenza grave en Adultos. 2009. Available at: <http://www.pandemia.cl/pagnew/profsalud/IRAGraveadultoAH1N1.pdf>
112. Commission of accreditation of Medical Standards of Medical Transport Teams. 7<sup>th</sup> edition. 2006. Available at: [www.camts.org](http://www.camts.org) and [www.nemspa.org](http://www.nemspa.org).