

Caracterización de las enfermedades respiratorias tipo influenza en pacientes atendidos en el periodo pospandémico de influenza A (H1N1)pdm09 en el Hospital Belén de Trujillo de la Región La Libertad-Perú

Characterization of influenza-like respiratory diseases in patients, assisted in the post-pandemic period of influenza A (H1N1) pdm09, in the Hospital Belen of Trujillo, region La Libertad (Peru)

Víctor J. Fernández Gómez¹, Víctor Peralta Chávez¹, Percy Asmat Marrufo¹ y Víctor A. Peralta García²

Recibido: 18 de junio de 2015

Aceptado: 12 de agosto de 2015

Resumen

Objetivo: Determinar las características clínicas-epidemiológicas de los pacientes atendidos por influenza AH1N1 y otros virus que ocasionan enfermedad tipo influenza durante el periodo pospandémico de influenza A (H1N1) pdm 09 en el hospital Belén de Trujillo de la región La Libertad, Perú.

Material y Métodos: Estudio observacional, transversal con diseño descriptivo y prospectivo realizado a pacientes atendidos y hospitalizados en el periodo pospandémico (pH1N1) pdm09, durante el periodo julio 2013 a noviembre 2014, con diagnóstico de enfermedad tipo influenza confirmado mediante rt-PCR. En el análisis estadístico de las variables categóricas se utilizó el test Chi cuadrado con corrección del test exacto de Fisher. Se estimó el odds ratio (OR), con su respectivo intervalo de confianza en nivel de 95%, empleando EPIDAT 3.1. Se realizaron comparaciones de medias empleando el test T de Student, empleando MINITAB 17. La significancia estadística fue considerada si $p < 0.05$.

Resultados: Se identificó la circulación de virus pdm A1N1, AH3N2, FluA, FluB, parainfluenza y metapneumovirus. Los jóvenes fueron los más

afectados por influenza AH1N1 pdm09 mientras que los menores de 5 a y mayores de 50 a fueron más afectados por virus diferentes a AH1N1. El asma fue la comorbilidad más frecuente en ambos grupos. La fiebre, tos seca y dolor torácico fue la presentación clínica más común en los afectados por AH1N1, mientras que la taquipnea y odinofagia en el grupo no pdm09. No se encontró asociación de mayor infección o riesgo de muerte durante el embarazo o puerperio. Ocurrió una defunción en el grupo de influenza AH1N1. En el 60% de casos recibieron antivirales luego de 48 horas de inicio de los síntomas.

Conclusiones: Se confirmó la circulación de diferentes virus respiratorios. La atención médica tardía (más de 48 hrs), $S02 < 79.9$ y $PO2/FiO2 < 93$ fueron variables relacionadas con el mayor riesgo de fallecer. El ingreso a UCI (OR= 39) y el uso de corticoides (OR= 1.26) en el grupo pH1N1 generó mayor riesgo de fallecer.

Palabras claves: Características clínicas, características epidemiológicas, enfermedad tipo influenza.

¹ Docente de la facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego.

² Alumno de la facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego.

Abstract

Objective: To determine the clinical and epidemiological characteristics of patients seen by H1N1 and other influenza viruses that cause influenza disease during the post-pandemic period Influenza A (H1N1) pdm 09 in the hospital of Bethlehem in Trujillo La Libertad region, Peru.

Material and Methods: An observational, cross-sectional study with descriptive and prospective design made all hospitalized patients treated in the post pandemic period (pH1N1) pdm09 during the period July 2013 to November 2014, with a diagnosis of influenza-like illness confirmed by RT PCR. In the statistical analysis for categorical variables the Chi-square test with correction Fisher exact test was used. The odds ratio (OR) were estimated, with their respective confidence interval level of 95% using 3.1 EPIDAT. Mean comparisons were performed using Student's t-test using Minitab 17 Statistical significance was considered when $p < 0.05$.

Results: A1N1 circulation pdm virus was identified, AH3N2, FluA, flub, parainfluenza and metapneumovirus. Young people were the most affected by H1N1 influenza pdm09 while children under 5 to and over 50 were most affected by different H1N1 virus. Asthma was the most common comorbidity in both groups. Fever, dry cough and chest pain was the most common clinical presentation in those affected by H1N1 and tachypnea and sore throat in the non pdm09 group. No association increased risk of infection or death during pregnancy or postpartum found. There was one death in the group of influenza AH1N1. About 60% of patients received antiviral after 48 hours of onset of symptoms.

Conclusions: different respiratory virus circulation was confirmed. Delayed medical care (48 more hours), $S_{O_2} < 79.9$ and $PO_2 / FiO_2 < 93$ were variables related to greater risk to die. Admission to ICU (OR = 39) and the use of corticosteroids (OR = 1.26) in the pH1N1 group had higher risk to die.

Keywords: Clinical, epidemiological, influenza-like illness .

MARCO TEÓRICO

A nivel mundial, las infecciones respiratorias de causa viral constituyen un motivo frecuente de atención médica, no obstante aún no es reconocida como un serio problema de salud pública (1) (2).

Los datos estimados dan cuenta que el impacto global de las neumonías está cifrado en más 492 millones de casos por año, de los cuales 200 millones corresponden a infecciones respiratorias

virales que evolucionan a neumonías e infecciones respiratorias severas que alcanzan una tasa de mortalidad anual de 7% (aproximadamente 4 millones de muertes). Los datos consignan 156 millones de casos de neumonías en la población infantil, de los cuales entre el 43 y el 67% corresponden a infecciones respiratorias graves con 1,4 millones por año de defunciones, 99% de las cuales se reportan en países en desarrollo, con lugar de ocurrencia del deceso en el 80% de ellos en las comunidades. (3)(4)(5)(6).

En el Perú, los primeros casos afectados por el virus pandémico se reportaron en mayo del 2009, un total de más de 10,000 casos confirmados fueron documentados por 312 defunciones en un periodo de 15 meses (7). Posteriormente, el sector salud oficializó el término de la pandemia en el país; sin embargo, por recomendación de la OMS - entidad que señaló que en esta fase podrían registrarse reportes de brotes locales de diversa magnitud, ya que el comportamiento del virus H1N1 como un virus estacional no podría predecirse de forma fiable- el sistema de vigilancia epidemiológica del país se mantuvo activo habiendo dispuesto que los establecimientos reporten la ocurrencia de los casos de infecciones respiratorias agudas graves (IRAG)(8)(9). Así se logró identificar casos de afectación por el virus de influenza, además de otros virus respiratorios entre los que se incluye las denominadas enfermedades tipo influenza (ETI) producidas por diversos patógenos respiratorios virales como influenza A y B, adenovirus, virus sincicial respiratorio, metaneumovirus respiratorio, parainfluenza, entre otros.(10)(11).

Durante los últimos años se ha logrado evidenciar la importancia de los virus respiratorios como causa de hospitalización en los diversos grupos poblacionales, tanto por las manifestaciones del cuadro viral en particular en pacientes con comorbilidades, como por las consecuencias de sobreinfección bacteriana y descompensación de estas patologías, determinando incluso la mortalidad en grupos de edades extremas.(12)(13).

Son escasos los trabajos publicados que abordan la concurrencia de otros virus durante la temporada de influenza, entre los que se menciona a Louis J y col en San Francisco-USA que demuestra la etiología viral en 39% de pacientes consultantes por procesos respiratorios agudos, de los cuales el 52% correspondieron a casos de influenza mientras que 48% a otros virus respiratorios (14). Por otro lado, Rebagliati y col en Chile demostraron que junto a los casos de influenza, un 26% de estas infecciones en adultos hospitali-

zados fueron causadas por otros virus como virus sincitial respiratorios, parainfluenza, adenovirus y otros (15).

En el Perú, Laguna-Torres realizó un estudio sobre síndromes gripales en 6800 pacientes procedentes de 13 ciudades del país atendidos en clínicas y hospitales durante los años 2006 al 2008. Entre sus conclusiones menciona que los agentes etiológicos son diferentes en relación a los grupos de edad y la región de donde proceden. Además se reportó que entre los agentes virales más comunes se aislaron el virus influenza A (25,1%), el virus de la gripe B (9,7%), virus parainfluenza 1, 2 y 3 (3,2%), herpes simplex virus (2,6%), y adenovirus (1,8%). Los análisis genéticos de aislamientos de virus de la gripe demostraron que tres linajes de la gripe A H1N1, un linaje de la gripe A H3N2 y dos linajes de la gripe B estaban circulando en el Perú durante el curso del estudio. (16).

En el año 2005, el sector salud emite la directiva Nro. 057, con el propósito de fortalecer la vigilancia de la influenza y otros virus respiratorios ante el incremento sostenido de infecciones respiratorias agudas y la circulación de diferentes cepas de influenza a nivel mundial. Esta vigilancia se implementó en diversas ciudades del país cuyos centros de atención de salud tenían mayor demanda principalmente en los consultorios externos de medicina general y pediatría (17). Lamentablemente, por motivos de déficit de índole logístico, la región La Libertad no fue incluida en este sistema de vigilancia.

Ante casos de enfermedades respiratorias tipo influenza en pacientes atendidos durante la reemergencia de influenza pandémica A H1N1 pdm09 en la Región de Salud La Libertad y debido a la escasa información con que se cuenta sobre esta problemática, se considera de suma importancia realizar un estudio que permita caracterizar las enfermedades respiratorias tipo influenza, establecer comparaciones entre el virus AH1N1 y los otros virus tipo influenza; además de establecer factores de riesgo y condición independiente para el fallecimiento en pacientes atendidos durante el periodo pospandémico A (H1N1) pdm 09 en el Hospital Belén de Trujillo de la región La Libertad-Perú.

MATERIAL Y MÉTODOS

Esta es una investigación observacional, descriptiva, de corte transversal, prospectiva, que se realizó en el Hospital Belén, en pacientes atendidos y hospitalizados en los diferentes servicios con enfermedad tipo influenza durante el periodo julio 2013 a noviembre 2014. En el estudio solo se

incluyeron los casos confirmados por rt-PCR y/o cultivo con infección por virus respiratorios. Para ello se aplicó la siguiente definición de caso según el sector Salud (18) :

1. Síndrome respiratorio agudo: Fiebre (mayor o igual a 38 C), de inicio brusco, tos, dolor de garganta, mialgias, postración, cefalea o malestar general.
2. Infección respiratoria aguda grave: Síndrome febril respiratorio que evoluciona hacia compromiso sistémico y que lleva a uno o más de los siguientes eventos: hospitalización, dificultad respiratoria grave, colapso circulatorio, insuficiencia orgánica múltiple, pérdida de conciencia o muerte.

El estudio fue presentado y aprobado para su ejecución por el comité de ética del hospital, no fue necesaria la aplicación de solicitud de consentimiento informado debido al tipo de estudio a realizar. La fuente de información fue obtenida de las fichas de notificación e investigación de caso de influenza A (H1N1), historias clínicas, base de datos de laboratorio del hospital y de GERESA La Libertad. Se recolectaron datos de posible exposición a personas enfermas, condición médica previa, enfermedad actual, tratamiento recibido, análisis de laboratorio, diagnóstico por imágenes, los datos más significativos no necesariamente al momento de ingreso, evolución final y conclusión de la enfermedad.

Entre los datos demográficos se recopiló información de edad, sexo, lugar de procedencia, ocupación (en este rubro se incluyó si el paciente correspondía al grupo de personal de salud). Para los datos clínicos se consignó información sobre la presencia o ausencia de signos o síntomas; en el caso de la presencia de estos se consignó la fecha de inicio, momento de hospitalización. En la evolución de la enfermedad se registró la información sobre el ingreso a terapia intensiva incluyendo el motivo de su indicación, días de estancia, necesidad de intubación y ventilación mecánica, además de la presencia de complicaciones infecciosas. Para el tratamiento recibido se recopiló indicaciones de terapia antiviral, antibióticos, uso de corticoides e inotrópicos, dosis y número de días de uso. En los datos de laboratorio se consignó resultados hematológicos, bioquímica sanguínea, gases arteriales y reportes sobre estudios de imágenes.

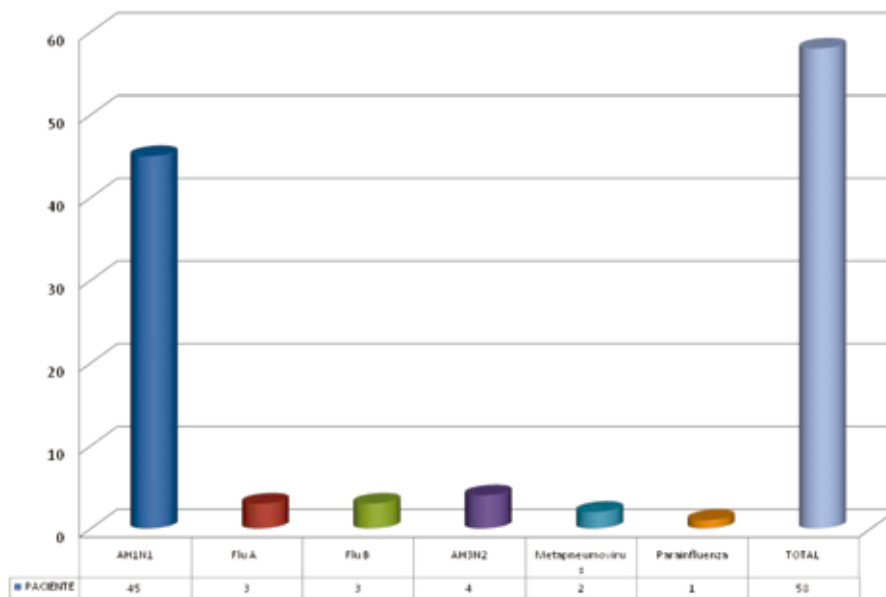
En el análisis estadístico de las variables categóricas se utilizó el test Chi cuadrado con corrección del test exacto de Fisher. Se estimó el odds ratio (OR), con su respectivo intervalo de confianza en nivel de 95%, empleando EPIDAT 3.1. Se realiza-

ron comparaciones de medias empleando el test T de Student, empleando MINITAB 17. La significancia estadística fue considerada si $p < 0.05$.

RESULTADOS

En el periodo de estudio comprendido entre julio del 2013 y noviembre del 2014, se identificaron 58 resultados positivos de virus respiratorios los cuales correspondieron al mismo número de pacientes atendidas en los diferentes servicios del Hospital Belén. En la figura 1 se observa que 45 correspondieron al virus pandémico pdm09 (77,8%) y en menor número se identificaron otros virus como influenza A H3N2 en 4 pacientes (6,8%), virus influenza A y B en tres casos en cada grupo (5,1%), dos casos de metapneumovirus (3,4%) en un menor de 2 años y una mujer de 37 años respectivamente, y un caso de parainfluenza A en una mujer de 54 años (1.7%).

DISTRIBUCION RELATIVA DE AGENTES INFECCIOSOS IDENTIFICADOS EN PACIENTES CON INFLUENZA pdm 09 Y OTROS VIRUS RESPIRATORIOS EN EL PERIODO POST PANDEMICO DE INFLUENZA AH1N1 pdm 09 –HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO,PERU (Julio 2013- Noviembre 2014)



En la tabla 1 se presentan las características socioepidemiológicas comparativas entre el grupo pdm09 y otros virus respiratorios, se observa que la edad promedio fue de 25 y 37 años respectivamente. Con relación a los grupos de edad, el virus pandémico pdm09 tuvo mayor impacto en el grupo de jóvenes adultos (de los 15 a 50 años) con cerca del 50% del total. Por el contrario, los menores de 15 años y mayores de 50 sufrieron mayor impacto de la enfermedad por virus tipo influenza diferente al pandémico pdm09. Respecto al género las mujeres fueron las más afectadas en ambos grupos. Los estudiantes y las amas de casa concentraron más del 70% de casos y un 25% tenían como antecedentes contacto con personas con enfermedad respiratoria aguda. Se reportaron 3 casos de infección viral en personal de salud, entre los que se mencionan metapneumovirus, virus parainfluenza y el virus AH1N1. En ningún caso fue necesario hospitalización, solo requirieron de atención ambulatoria.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS SOCIO- EPIDEMIOLOGICAS DE PACIENTES ATENDIDOS CON INFLUENZA PANDEMICA pdm 09 Y OTROS VIRUS RESPIRATORIOS EN EL PERIODO POST PANDEMICO DE INFLUENZA AH1N1 pdm09 EN EL HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO, PERU (Julio 2013-Noviembre 2014)

VARIABLE	NUMERO DE PACIENTES AFECTADOS POR INFLUENZA		
	H1N1 (n: 45)	no-H1N1(n:13)	TOTAL (58)
Antecedentes			
Sexo Femenino	28 (60,8%)	7 (58,3%)	35 (60,3%)
Edad, años promedio (rango)	24.5 (1 ^ª - 59a)	40.5 (2 ^ª - 89 a)	
Grupo de edad			
<5 años	5 (10)	2 (17)	7
5-14 años	14 (30)	2 (17)	16
15-30 años	8 (17)	0	8
31-50 años	14 (30)	3 (25)	17
51-65 años	5 (10)	4 (33)	9
>65 años	0	1 (8)	1
Ocupación			
Estudiante	22 (47)	4 (33)	26
ama de casa	16 (35)	5 (42)	21
vigilante	2 (4)	0(00)	2
empleado	2 (4)	1 (8)	3
policia	1 (2)	0(00)	1
albañil	1 (2)	0(00)	1
cosecha de espárragos	2 (4)	0(00)	2
jubilado	0(00)	1 (8)	1
profesional	0(00)	1 (8)	1

Nota : Los datos corresponden al numero total y los parentesis a porcentajes

Con relación a la variable clínica de los pacientes, en la tabla 2 se observa que la fiebre fue significativamente más frecuente solo en el grupo AH1N1 (100 % vs 84,6% $p < 0,05$). En el grupo que incluye a diferentes virus diferentes a pdm09, la taquipnea y la congestión faríngea reportaron en mayor frecuencia con significancia estadística. La secreción nasal, odinofagia, disnea y la tos productiva fueron más frecuentes en el grupo no H1N1, aunque no hubo diferencia estadística. Por el contrario, la inyección conjuntival y la tos seca se presentaron con más frecuencia en el grupo pandémico aunque sin significancia. En cuanto a la atención médica, desde el inicio de los síntomas el periodo de estancia fue más breve en el grupo de influenza H1N1 en relación al grupo pandémico.

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES ATENDIDOS CON ENFERMEDADES RESPIRATORIAS TIPO INFLUENZA EN EL PERIODO POSTI PANDEMICO DE INFLUENZA AH1N1 pdm 09 – HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO, PERU (Julio 2013-Noviembre 2014)

	Influenza no H1N1				Influenza H1N1				P
	Media	DE	Min	Max	Media	DE	Min	Max	
Pacientes (n, %)	13	100			45	100			
Días de enfermedad antes del ingreso a admisión	3.8	3.3	1.0	14.0	2.31	1.78	1	7	0.143
Tiempo de estancia hospitalaria (días)	6.7	7.5	1.0	26.0	2.71	3.67	1	17	0.086
Tiempo de enfermedad desde inicio hasta el alta o la defunción (días)	10.2	9.5	1.0	31.0	4.96	4.79	1	22	0.077
Síntomas clínicos a la admisión hospitalaria (n, %)									
Fiebre	11	84.6			45	100.0			0.047
Taquipnea	10	76.9			14	31.1			0.004
Secresion nasal	8	61.5			18	40.0			0.213
Mialgias/artralgias	4	30.8			13	28.9			1.000
Cefalea	2	15.4			18	40.0			0.184
Odinofagia	7	53.8			18	40.0			0.526
Disnea	8	61.5			17	37.8			0.203
Tos productiva	6	46.2			12	26.7			0.195
Nausea/vómitos	1	7.7			8	17.8			0.668
Sibilancias	2	15.4			6	13.3			1.000
Hiporexia	1	7.7			1	2.2			0.401
Tos seca	6	46.2			29	64.4			0.336
Congestion faríngea	3	23.1			0	0.0			0.009
Inyección conjuntival	0	0.0			3	6.7			1.000
Otalgia	0	0.0			0	0.0			
Hemoptisis	0	0.0			0	0.0			
Dolor torácico	1	7.7			7	15.6			0.669
Dolor abdominal	0	0.0			2	4.4			1.000
Diarrea	2	15.4			3	6.7			0.311
Convulsiones	0	0.0			0	0.0			
Somnolencia	0	0.0			0	0.0			
Confusión	1	7.7			1	2.2			0.401
Irritabilidad	0	0.0			0	0.0			
Epistaxis	0	0.0			0	0.0			
Adenopatía	0	0.0			0	0.0			
Condición clínica coexistente	0	0.0			0	0.0			
Ninguno	2	15.4			14	31.1			0.318
Personal de Salud	2	15.4			1	2.2			0.123
Asma	3	23.1			15	33.3			0.735
Hipertensión	2	15.4			3	6.7			0.312
Diabetes	1	7.7			3	6.7			1.000
Oncológicos	0	0.0			0	0.0			
Insuficiencia Cardíaca Congestiva	1	7.7			1	2.2			0.401
Insuficiencia renal crónica	0	0.0			1	2.2			1.000
Inmunosupresión	0	0.0			3	6.7			1.000
Embarazo	0	0.0			5	11.1			0.577
puerperio	2	15.4			0	0.0			0.047
Obesidad	0	0.0			6	13.3			0.320
Fibrosis Pulmonar	1	7.7			0	0.0			0.224
Enfermedad neurológica crónica	1	7.7			0	0.0			0.224
VIH	1	7.7			0	0.0			0.224
Tuberculosis pulmonar activa	1	7.7			0	0.0			0.224
Hospitalización	7	53.8			17	35.6			0.336
Síndrome de distress respiratoria aguda	2	28.6			3	31.3			1.000
Diagnóstico de sepsis en la admisión hospitalaria	4	57.1			9	62.5			1.000
Admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos	1	14.3			2	31.3			0.621
Uso de Ventilación mecánica invasiva	1	14.3			1	25.0			1.000
Uso de antivirales	6	61.5			15	48.9			0.534
> 48 hrs	4	62.5			10	18.2			0.417
< 48 hrs	2	37.5			5	81.8			
Días de enfermedad hasta el inicio de antiviral	2.6	1.8	1.0	5.0	2.9	2.0	1.0	7.0	0.712
Uso de antibióticos	7	53.8			13	28.9			0.111
Uso de esteroides	6	46.2			4	8.9			0.005
Fallecidos	0	0.0			1	2.2			1.000
Antecedente de Vacunación	4	30.8			2	4.4			0.019

Respecto a la condición médica asociada, la enfermedad por virus no H1N1 fue más frecuente en puerperas, habiéndose consignado la enfermedad en dos mujeres de 29 y 35 años en puerperio inmediato con infección por influenza B y AH3N2 respectivamente, esta última reportada como adquirida en el hospital. Las gestantes también fueron afectadas habiéndose aislado el virus AH1N1, y correspondieron a cuatro gestantes, cuyas edades oscilaban entre los 14 y 35 años, tres de ellas en su tercer trimestre del embarazo. No se observó significancia estadística.

Entre las comorbilidades, el asma fue la entidad clínica más frecuente en ambos grupos. La obesidad y la hipertensión se constituyeron en la segunda patología documentada en el grupo AH1N1 y no pandémico respectivamente. Más del 8% de casos en ambos grupos se incluían en el grupo de inmunosuprimidos como usuarios de corticoides, infección VIH, insuficiencia renal crónica, tuberculosis activa. Se reportó coinfección influenza A y tuberculosis multi-drogoresistente en un varón de 57 años. Entre un 15 y 30% del grupo pandémico y no AH1N1 consignaron no padecer patología alguna.

Dos casos (15%) en el grupo de virus no pandémico y un caso en infección por pdm 09 (2%) fueron reportados en personal de salud. Los casos correspondieron a una médica de 37 años del servicio de ginecología con aislamiento de metapneumovirus, un personal técnico de 54 años con infección por virus parainfluenza y un varón de 57 años con reportes de por virus AH1N1. Ningún caso de estos ameritó hospitalización porque evolucionaron favorablemente.

Un total de 24 pacientes fueron hospitalizados, 17 (70%) de los cuales correspondieron al grupo AH1N1 y los otros 7 (30%) a otros virus respiratorio. En ambos grupos más del 50% presentaron sepsis y el 30% reportaron síndrome de distress respiratorio. En el grupo AH1N1 solo dos exigieron ingreso a (2/17) cuidados intensivos, de los cuales un solo caso tuvo indicación de ventilación mecánica con evolución desfavorable. En el grupo no H1N1 solo un paciente fue ingresado a terapia crítica con uso de ventilación mecánica con adecuada respuesta. El uso de antivirales fue indicado en más del 80% de pacientes con enfermedad tipo influenza, más del 60% de los casos de ambos grupos recibieron antivirales luego de 48 horas del inicio de la enfermedad.

Se realizó prescripción antimicrobiana en el 100% de los internados por virus no pandémico y el 80% de casos con infección AH1N1 aunque sin significancia estadística. Más del 60% de prescripciones incluyeron ceftriaxona como monoterapia o su combinación con macrolidos. Un 25% (5/20) de los internados recibieron la asociación de imipenem y vancomicina, tres de los cuales tuvieron diagnóstico de neumonía intrahospitalaria y solo en un caso se aisló pseudomonas aeruginosa en aspirado traqueal. El uso de esteroides tuvo mayor frecuencia de indicación en el grupo de pacientes con influenza no pandémica (46,2 vs 8,9 p 0.005), con significancia estadística.

Se reportó el fallecimiento de un varón de 42 años de edad con antecedente de diabetes mellitus y obesidad mórbida, quien desarrolló un proceso respiratorio agudo de cinco días de evolución, ingreso a emergencia con diagnóstico de síndrome de distress respiratorio, por lo que fue necesario su ingreso a terapia intensiva para soporte ventilatorio, evolucionó desfavorablemente con falla multiorgánica. Lamentablemente falleció dos semanas después de su ingreso. En cuanto al antecedente de vacunación se observó diferencia significativa en el grupo No H1N1 (30.8 vs 4.4, p: 0.019).

La biometría hemática y los valores de los electrolitos comparativos se presentan en la tabla 3, en la cual no se observan diferencias significativas. Cabe destacar, sin embargo, que en el grupo no H1N1 se observa mayor frecuencia linfopenia, además de bajos valores de sodio y de potasio. Los valores gasométricos sí evidenciaron diferencias significativas como la hipocapnea y el $PO_2/FiO_2 < 250$ mmHg de mayor frecuencia en el grupo no H1N1. Los estudios radiológicos evidencian que solo el infiltrado alveolar unilateral tuvo significancia en el grupo no pandémico.

TABLA 3. HALLAZGOS DE LABORATORIO Y RADIOLOGICOS DE PACIENTES HOSPITALIZADOS CON ENFERMEDADES RESPIRATORIAS TIPOFLU pdm09 Y NO FLU PANDEMICO EN EL PERIODO POST PANDEMICO DE INFLUENZA AH1N1 –HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO (Julio 2013-Noviembre 2014)

	NO H1N1		H1N1		p
	n	%	n	%	
Total de paciente hospitalizados	7	100.00	17	100.00	
VARIABLES DE LABORATORIO					
Leucopenia (<4,000/mm ³) Nro/ total no (%)	0	0.0	2	11.8	1.000
Leucocitosis (>10,000/mm ³) Nro/total no(%)	3	42.9	4	23.5	0.180
Linfopenia (<1,500/mm ³) Nro/ total no (%)	4	57.1	8	47.1	0.437
anemia (< 11 gr/dl)	3	42.9	3	17.6	0.119
Plaquetopenia (< 150,000 /mm ³)	1	14.3	2	11.8	0.540
Hiponatremia (<135 Sodio meq/l)	3	42.9	4	23.5	0.180
Hipokalemia (< 3,5 meq/l)	6	85.7	7	41.2	0.053
Hipocapnia (< 35 mmHg)	6	85.7	5	29.4	0.010
PO ₂ /FiO ₂ < 250 mmHg	4	57.1	3	17.6	0.038
VARIABLE RADIOLOGICOS ANORMALES EN RADIOGRAFIA DE TORAX					
Normal	1	14.3	0	0.0	0.224
Infiltrado Intersticial Difuso	2	28.6	3	17.6	0.311
Infiltrado Intersticial alveolar Difuso	0	0.0	0	0.0	
Infiltrado alveolar unilateral	2	28.6	0	0.0	0.047
Infiltrado lobar bilateral	1	14.3	0	0.0	0.224
Infiltrado alveolar unilateral mas efusion pleural	0	0.0	0	0.0	

Las variables clínicas, epidemiológicas y de laboratorio se correlacionaron entre los pacientes hospitalizados por influenza AH1N1pdm09 y otros virus respiratorios y las defunciones por H1N1 pdm09 durante el brote del 2009 (7) y del 2014 (1). Se observa que en el grupo pandémico H1N1, la atención medica tardía (> 48 hrs), S0₂< 96,2 y PO₂/FiO₂< 376.1 se correlaciona con mayor riesgo a fallecer. El ingreso a terapia critica (OR= 39) y el uso de corticoides (OR= 1.26) en pacientes del grupo AH1N1 ocasionan mayor riesgo de morir. Lamentablemente el limitado número de pacientes en áreas críticas no permitió establecer otras asociaciones de riesgo.

TABLA 4. FACTORES DE RIESGO A EVOLUCIONAR DESFAVORABLEMENTE, RELACIÓN ENTRE SOBREVIVIENTES DE PACIENTES HOSPITALIZADOS CON INFLUENZA pdm 09 Y OTROS VIRUS RESPIRATORIOS (Junio 2013-Noviembre 2014, Hospital Belén, Trujillo) Y FALLECIDOS POR INFLUENZA DESDE 2009 A 2014 (GERESA La Libertad).

	Años 2009 y 2014 FALLECIDOS H1N1				SOBREVIVIENTES H1N1				p	OR	IC95%	
	Media	DE	Min	Max	Media	DE	Min	Max			LI	LS
Total pacientes	8	100			14	100						
Edad, media en años (rango)	33.7	21.0	0.4	56.0	29.9	16.3	7.0	59.0	0.667			
< 18 años, Nro, %	2	25.0			4	28.6				0.83	0.12	6.01
Días de enfermedad antes de ingreso, media (rango)	5.0	1.5	3.0	8.0	2.1	1.1	1.0	4.0	0.001			
Días de tiempo de estancia hospitalaria, media (rango)	5.8	4.7	1.0	15.0	5.2	2.5	2.0	10.0	0.745			
Tiempo de enfermedad desde inicio hasta el alta o la defunción	10.8	5.6	5.0	20.0	7.3	2.5	3.0	11.0	0.132			
Condición médica subyacente												
Ninguna condición	4	50.0			4	28.6				2.50	0.41	15.23
Al menos una condición	0	0.0			10	71.4				0.00		
Ásma	0	0.0			4	28.6				0.00		
Hipertensión	1	12.5			2	14.3				0.86	0.07	12.26
Diabetes	0	0.0			1	7.1				0.00		
Oncológicos	0	0.0			0	0.0						
Insuficiencia Cardíaca Congestiva	0	0.0			0	0.0						
Embarazo	0	0.0			3	21.4				0.00		
Puerperio	1	12.5			0	0.0						
Dos o más condiciones	0	0.0			0	0.0						
Hipertensión y TBC activa	0	0.0			0	0.0						
Obesidad +usuario de corticoides por AR	1	12.5			0	0.0						
Diabetes y Obesidad	0	0.0			0	0.0						
Obesidad	1	12.5			1	7.1				1.86	0.10	34.44
Hallazgos de laboratorio												
Conteo de Leucocitos/mm3 (media, rango)	6603.8	2961.4	1800.0	10300.0	9064.0	3401.2	2830.0	12890.0	0.122			
Conteo de Linfocitos/mm3 (media, rango)	1489.9	1563.2	360.0	5202.0	1371.6	664.4	344.0	2252.0	0.846			
Hemoglobina gr/dl (media, rango)	10.8	2.8	6.2	14.0	11.6	1.1	9.8	13.0	0.506			
Conteo de plaquetas /mm3 (media, rango)	222000.0	75024.4	129000.0	310000.0	228600.0	74901.7	132000.0	377000.0	0.000			
Creatinina mg/dl (media, rango)	2.6	2.5	0.9	7.4	0.6	0.1	0.5	0.7	0.108			
SO2 (media, rango)	79.9	8.8	65.0	93.0	96.2	1.4	94.0	98.0	0.004			
Pa CO2 (media, rango)	43.9	15.7	27.7	66.4	28.6	3.4	25.5	34.0	0.068			
pH (media, rango)	7.4	0.1	7.3	7.5	7.4	0.0	7.4	7.5	0.065			
PaO2/FiO2 inicial (media, rango)	93.1	66.7	42.6	210.0	376.1	128.7	216.3	543.0	0.002			
Hallazgos radiológicos												
Anormalidad en Rx Torax consistente con neumonía --no/total no (%)	3	37.5			1	7.1				7.80	0.65	93.81
Diagnostico de Síndrome de distress respiratorio agudo	8	100.0			2	14.3						
Diagnostico con sepsis en la admisión hospitalaria	7	87.5			7	50.0				7.00	0.67	72.86
Evolución y tratamiento												
Uso de ventilador mecánico	7	87.5			0	0.0						
Ingreso a UCI	6	75.0			1	7.1				39.00	2.93	518.84
Nro de días promedio de estancia en UCI (rango)	7.7	6.3	2.0	18.0	5.0		5.0	5.0				
Uso de Intubación	7	87.5			0	0.0						
Uso de antimicrobianos	8	100.0			11	78.6						
Uso de antivirales menor o igual a 48 hrs	5	62.5			11	78.6				0.45	0.07	3.90
>48 hrs y menos de 96 hrs	0	0.0			2	14.3						
>96 hrs	0	0.0			5	35.7						
Uso de corticoides	5	62.5			4	14.3				4.17	1.26	79.34
Uso de drogas vasoactivas	7	87.5			0	0.0						
Antecedentes de vacunación	0	0.0			0	0.0						

1 OR para variables cualitativas. Es factor de riesgo si ambos límites son superiores a la unidad

2 Valor-p para variables cuantitativas mediante a prueba T para comparación de medias, significativo si p<0.05

ANÁLISIS

Durante el periodo de estudio se observó notable predominio de la infección por el virus pandémico pH1N1, 7 de cada diez pacientes que solicitaron atención médica fueron infectados por este virus, en un 17% se aisló otros virus diferentes al virus pandémico.

Respecto a los virus diferentes al pandémico pH1N1, se detectó la circulación de virus FLU A no tipificado, FLU B, Flu A H3N2 y un solo caso de virus parainfluenza. Al respecto los resultados obtenidos en este estudio coinciden con el comportamiento epidemiológico descrito para el país (19) y que según la OPS, en el 2013, registró a inicios de año un ligero incremento de reportes de virus influenza A H3N2; a partir de julio del 2013, tiempo en que se dio inicio el presente estudio, se reportó mayor actividad de influenza A (H1N1) pdm09, se mantuvo elevado hasta setiembre y siguió una tendencia al descenso. En el 2014 se reportaron pocas detecciones de virus respiratorios y ocasionalmente registros de predominancia de virus parainfluenza (20). Cabe agregar que hasta ese momento no se había reportado el aislamiento oficial en el ámbito de la costa norte del país. Este estudio, sin embargo, da cuenta del hallazgo de metapneumovirus en dos pacientes de nuestro hospital.

De las infecciones virales por el virus pandémico AH1N1 y en concordancia con otras series se reportó mayor impacto en jóvenes y adultos jóvenes. Los niños y las personas de edad avanzada tuvieron menor afectación. Al respecto, diversos autores han señalado que en el grupo de mayores de 60 años la exposición durante toda su vida a cepas similares al virus pandémico AH1N1 podrían haber contribuido a generar protección mediante inmunidad cruzada (21) (22). Las infecciones por virus no pandémico en este estudio solo fueron identificadas en un 17%. Estas cifras difieren de las publicadas por Louie et al en E.U.A, entre las cuales reporta que 48% de infecciones eran ocasionadas por virus no FLU con aislamientos más frecuentes de virus parainfluenza, adenovirus y coronavirus (23). A nivel nacional, Laguna et al en un estudio iniciado en el 2006 y que se prolongó hasta el 2008 registraron similar comportamiento, aunque las cifras de virus no pandémico fueron más elevadas con reportes de 96,2 %; los virus influenza A estacional, influenza B y la variante AH3N2 fueron los más aislados (16). Estos valores dependen del particular comportamiento que presentan los virus y que, según diversos autores, presentan gran variabilidad fundamentalmente por aspectos geográficos o estacionales (24) (25).

Los virus de la influenza A y B fueron responsables del 50% de las infecciones por virus no pandémico, y de forma similar a los trabajos de Angeles et al (26) se observó mayor impacto en adultos mayores y en grupos de riesgo como una puérpera y dos pacientes que padecían enfermedades crónicas tanto pulmonares como cardíacas evolucionaron a neumonías virales. Diversos autores han asociado el virus influenza A (H3N2) a mayores tasas de complicaciones y muertes, incluso mayor a las producidas por los virus de influenza A estacional e influenza B (27). En este estudio se identificó este agente en el 30% de casos, en los que aunque no hubo fallecidos sí fue necesario la hospitalización en dos adultos mayores con comorbilidades y en una puérpera inmediata, quien fue sometida previamente a cesárea de urgencia por preeclampsia.

El metapneumovirus humano fue aislado en dos casos: en un menor de edad y en un trabajador de salud sin antecedentes de patología alguna. Cabe mencionar que si bien este virus ya había sido identificado en el año 2001 como agente causal de neumonías en niños (28) y en personas con enfermedades crónicas, así como mayor riesgo en ancianos con enfermedad cardiopulmonar (29) hasta ahora no se contaba con reportes de su presencia en Trujillo. A pesar que el virus parainfluenza ha sido identificado principalmente en niños y pacientes inmunocomprometidos, también se ha detectado en ancianos que evolucionan incluso hasta neumonía grave (30). En este estudio se detectó un solo caso de virus parainfluenza en un mujer de 54 años de edad sin comorbilidad y que fue atendida de forma ambulatoria.

La mayoría de las personas infectadas por el virus de la influenza son asintomáticas o presentan síntomas respiratorios febriles agudos, autolimitados y sin complicaciones. Sin embargo, un cuadro clínico grave y complicaciones secundarias a la infección, como hospitalización y muerte, pueden observarse en ancianos, personas muy jóvenes, aquellas con enfermedades subyacentes (como cardiopatías y neumopatías, diabetes e inmunodepresión), condiciones de riesgo como gestantes y puérperas y aun en personas previamente sanas (31).

Respecto al espectro clínico entre los casos de influenza H1N1 y los afectados por otros virus diferentes al pdm09, la fiebre y la tos seca tuvieron mayor frecuencia de presentación en el grupo pandémico. Hallazgos similares fueron documentados por otros autores (32) (33). De igual forma otros autores han documentado que la odinofagia es un síntoma de mayor frecuencia en el grupo de pacientes con influenza AH1N1, el mismo que

podría tenerse en cuenta como para establecer diferencias. En este estudio, sin embargo, encontramos que la odinofagia fue reportada en frecuencia casi similar en ambos grupos, por tanto consideramos que al igual que lo reportado por Chan et al (34) la sola presencia de esta sintomatología no es suficiente para realizar diagnóstico clínico de influenza al menos hasta que no se obtenga mayor evidencia científica.

También se ha documentado que la presencia de fiebre, tos productiva y síntomas gastrointestinales como la diarrea incrementan la probabilidad en casi 10 veces de que en la población pediátrica el agente causal sea el virus de influenza AH1N1, lo que podría ser de utilidad para el inicio precoz de la terapia para esta infección (34). A diferencia de lo anterior, en este estudio los pacientes con virus no pandémico reportaron la presencia de la diarrea con una frecuencia tres veces a la documentada por virus AH1N1. Hallazgos similares fueron reportados por Tang et al en Singapur (35)

En el análisis de las comorbilidades en ambos grupos -tanto del grupo AH1N1 y el grupo de otros virus respiratorios en los que fue necesaria la hospitalización -se puede destacar que afectaron principalmente a aquellos con patologías crónicas cardiovasculares (cardiopatías e hipertensión), procesos asmáticos usuarios de corticoides y diabetes mellitus. Estos hallazgos son consistentes con otros estudios, por lo cual se plantea que los virus respiratorios causan una desproporcionada alta tasa de hospitalización en pacientes con enfermedades crónicas e inmunosuprimidos (36)(37). Tanto el virus de la influenza estacional como la pandémica han sido ampliamente estudiados y se ha evidenciado infecciones severas que incluyen neumonías, así como el riesgo incrementado de infección sobreagregada tanto bacteriana como micótica, en especial en pacientes con patologías pulmonar subyacente e inmunosuprimidos. Por el contrario, los efectos de las infecciones virales no influenza han sido menos abordados, entre los pocos trabajos se destaca los estudios de Walker et al (38) realizado en más de 360 pacientes hospitalizados. Entre sus hallazgos se menciona que los virus no influenza también pueden causar necesidad significativa de hospitalización e ingreso en la unidad de cuidados intensivos para asistencia ventilatoria y manejo de sepsis, especialmente en individuos inmunosuprimidos.

Se reportaron 24 hospitalizaciones y, como era de esperarse, las infecciones por virus de influenza AH1N1 fueron detectadas con mayor frecuencia, así como 7 casos de infección respirato-

ria por otros virus respiratorios como influenza A, influenza B, influenza AH3N2, metapneumovirus. Es bien conocido que la infección por influenza AH1N1 causa importantes costos sanitarios, morbilidad y mortalidad en diversos países incluido el Perú (39); sin embargo, el impacto de los otros virus respiratorios aun no ha sido esclarecido. (40)(41)(42)

En este estudio se reportaron dos ingresos a unidad crítica: una puérpera de 29 años con infección por influenza B y un varón de 42 años con obesidad mórbida afectado por virus pdm09. Este último falleció. Reportes recientes han sugerido que la obesidad puede ser factor de riesgo independiente en caso de infección por influenza A H1N1. Asimismo otras series han encontrado asociación entre obesidad e ingreso a UCI y / o muerte por infección por H1N1. (43)(44) (45). Cabe agregar que la condición de obesidad también fue evaluada por Walker et al, (38) quienes no hallaron diferencia significativa cuando se compararon la tasa de admisión a la unidad de cuidados intensivos, el uso de ventilación mecánica o uso vasopresores entre pacientes obesos y no obesos con infección no influenza. Estos autores, sin embargo, concluyen que ante el pequeño número de casos no fue posible la realización de un análisis multivariado para evaluar el rol de la obesidad con relación a estos factores.

Cuatro gestantes contrajeron infección respiratoria aguda por pdm09, tres de ellos fueron hospitalizados: una mujer de 18 años en el primer trimestre y dos mujeres de 14 y 25 años en el tercer trimestre de gestación. A pesar de que la terapia con oseltamivir fue iniciada después de las 48 horas, en ningún caso fue necesario el ingreso a la unidad de terapia intensiva. Los virus diferentes a AH1N1 también ocasionaron enfermedad en dos puérperas de 29 y 35 años, respectivamente, entre los antecedentes patológicos se identificó la existencia de un proceso asmático, por lo que se hizo necesario internarlas en la unidad crítica para asistencia ventilatoria; la segunda paciente desarrolló preeclampsia durante su gestación. Diversos trabajos han documentado que la infección por virus respiratorios incrementa el riesgo de morbi-mortalidad en comparación con las no gestantes y es que varios cambios fisiológicos ocurren durante el embarazo y el puerperio, condición que incrementa el riesgo en caso de complicaciones por enfermedad respiratoria tipo influenza. Normalmente se produce una caída significativa de la presión oncótica en el tercer trimestre y que se prolonga hasta dos semanas posparto (46) (47), por tanto la gestantes y puérperas afectadas por virus respiratorios pueden evolucionar rápidamente a

un desbalance hemodinámico con afectación de la función pulmonar, lo que puede conllevar al desarrollo de una neumonía, edema agudo de pulmón u otra enfermedad respiratoria grave. El embarazo también reduce la capacidad de las mujeres de tolerar el estrés hipoxico y, por tanto, aumenta el riesgo de mortalidad materna-perinatal. Los hallazgos que revelan que las gestantes con infección respiratoria viral evolucionan a enfermedad con mayor severidad según la edad gestacional han sido sustentados en varios estudios. Así se cuenta con trabajos en Singapur, en los cuales se documenta que gestantes con enfermedad por H1N1 en el segundo y tercer trimestre de embarazo tuvieron 1,2 y 2,3 veces mayor probabilidad de hospitalización respectivamente [48]. Hallazgos similares fueron observados por Liu et al. en siete estudios de diferentes áreas geográficas que revelaron que 9,1% de casos con infección por influenza A (pH1N1) se produjeron en el primer trimestre, un 29,8% en el segundo y 47,0% en el tercer trimestre (49). El impacto de la terapia antiviral fue estudiada por Varner et al en una cohorte de más de 300 gestantes y puérperas inmediatas hospitalizadas por enfermedad tipo influenza en 28 hospitales de Estados Unidos. Este estudio concluyó que la terapia precoz con antivirales apropiados se asoció significativamente con la disminución de la frecuencia de admisión a terapia intensiva. Aunado a ello también se determinó que solo la hipertensión crónica y el tabaquismo, mas no el asma y la diabetes, estuvieron asociados con mayor probabilidad de admisión a UCI (50).

Casi el 90% de los pacientes hospitalizados con infección respiratoria recibieron terapia antiviral con oseltamivir. Solo el 30%, sin embargo, recibió esta prescripción en las primeras 48 horas desde el inicio de síntomas. Se observó diferencias entre los grupos que tuvieron esta indicación. La totalidad de pacientes con infección por H1N1 pdm09 correspondieron a gestantes, mientras que los afectados por otros virus respiratorios correspondieron a una puérpera y un paciente con diabetes mellitus e infección VIH. La terapia antiviral precoz para influenza ha demostrado que mejora la supervivencia en pacientes hospitalizados y en estado crítico (51). Además existe evidencia que la terapia antiviral -aun después de las 48 horas del inicio de síntomas -mejora la supervivencia en comparación con los que no reciben ningún tratamiento (52) (53). Así, uno de los dos pacientes internados en área crítica de nuestro hospital con infección por influenza pandémica AH1N1 y por virus influenza B, que recibió asistencia médica luego de 96 horas de inicio de los síntomas, falleció. Diversos autores han recomendado, por tanto, el inicio de la terapia antiviral en pacientes con sospecha de enfermedad tipo influenza en la

admisión hospitalaria, aun si los estudios de diagnóstico están pendientes (54) (55).

La terapia antibiótica fue indicada en la mayoría de los pacientes tanto al grupo pandémico AH1N1 pdm09 (75%) como al grupo de otros virus (100%); sin embargo solo en el 30% de casos hubo evidencia de infección bacteriana sobregregada, los cuales correspondieron a tres casos en cada grupo de imágenes radiológicas con evidencia de patrón alveolar sugestivo de infección bacteriana. Solo se obtuvo diagnóstico en un solo paciente con aislamiento de pseudomonas aeruginosa. Estos datos reflejan la necesidad de brindar cobertura empírica con antibióticos ante la sospecha de un proceso neumónico asociado en concordancia con las recomendaciones de diversos autores (34) (38). Pero también es necesario implementar estrategias que contribuyan a mejorar el porcentaje de aislamiento microbiológico en pacientes con sospecha de neumonía, con el propósito de hacer uso más racional de antimicrobianos de amplio espectro.

Entre los análisis de laboratorio se observó que el recuento normal de leucocitos fue más frecuente en el grupo de pacientes con infección por virus no pandémico AH1N1 y que la linfopenia fue reportada en más del 50% en ambos grupos. Estas variaciones en el recuento de linfocitos ya han sido reportados por diversos autores en las series de casos de pacientes afectados por virus AH1N1 (56), mas no se cuenta con datos de series en virus diferentes a AH1N1. Cabe acotar que diversos estudios realizados durante la pandemia AH1N1 del 2009 precisan que en el curso de la enfermedad, durante la mejoría clínica, los leucocitos incluidos los linfocitos alcanzan valores normales (57). Los datos de hipokalemia en el grupo AH1N1 ya fueron reportados por otros autores (58) (59). Aún no se cuenta con estudios que permitan esclarecer los mecanismos de esta alteración electrolítica en el grupo de otros virus respiratorios.

Con relación a los factores de riesgo a fallecer entre los sobrevivientes de los pacientes hospitalizados con influenza pandémica AH1N1 y otros virus respiratorios y los fallecidos por influenza pandémica del 2009 al 2014 se observó que la atención medica tardía (> 48 horas), $S_{O_2} < 79.9$ y $P_{O_2}/F_{iO_2} < 250$ tuvo significancia estadística para fallecer por virus pH1N1 (60). Estas cifras coinciden con los reportes de Skarbinski (58) y Estenssoro (61), quienes evidenciaron la asociación significativa de riesgo a fallecer por influenza AH1N1 en aquellos pacientes con neumonitis viral asociada con hipoxemia severa y síndrome de distress respiratorio.

CONCLUSIONES

- Se confirmó la circulación de diferentes virus respiratorios como AH1N1, AH3N2, FluA, FluB, parainfluenza en el Hospital Belén de Trujillo. Además, en un primer reporte se registró la presencia de metapneumovirus en la región La Libertad.
- La enfermedad por pH1N1 se caracterizó por infectar a los adultos más jóvenes y los virus diferentes a pH1N1 a menores de 5 años y mayores de 50 años.
- Aunque la sintomatología clínica fue similar en ambos grupos, se observaron diferencias con mayor presentación de fiebre, tos seca y dolor torácico en pH1N1 y taquipnea y odinofagia en infección diferentes a pH1N1.
- Se comprobó que además del virus pandémico AH1N1 pdm09, otros virus respiratorios también pueden contribuir a la necesidad de hospitalización y admisión en áreas críticas.
- No se encontró asociación de mayor infección o riesgo de muerte durante el embarazo o puerperio.
- La prescripción de antivirales fue indicada en el 90% de pacientes; sin embargo solo el 30% la recibió de manera oportuna (primeras 48 horas).
- De los análisis de laboratorio el recuento de leucocitos normales y la linfopenia fueron hallazgos más comunes en ambos grupos.
- De las variables clínicas, epidemiológicas y de laboratorio que correlacionaron los sobrevivientes p AH1N1, enfermedad viral diferente pH1N1 y los fallecidos 2009 -2014 se observó que la atención médica tardía (más de 48 hrs), $S_{O_2} < 79.9$ y $PO_2/FiO_2 < 93$ fueron variables relacionadas a mayor riesgo de fallecer.
- El ingreso a UCI (OR= 39) y el uso de corticoides (OR= 1.26) en el grupo pH1N1 causó mayor riesgo de morir.

RECOMENDACIONES

- Fortalecer la vigilancia activa de los diferentes virus respiratorios que ocasionan enfermedad tipo influenza con el propósito de indicar terapia específica y evitar el uso innecesario de antibióticos.
- Implementar medidas de control tanto a nivel comunitario como nosocomial de acuerdo a los perfiles epidemiológicos.
- Establecer estrategias que contribuyan a incrementar los porcentajes de aceptación de vacuna en los diferentes grupos poblacionales, incluido el personal de salud.

AGRADECIMIENTO

- El presente trabajo de investigación fue realizado bajo el auspicio de la Universidad Privada Antenor Orrego, al rector, Dr. Víctor Lozano Ibañez, y demás funcionarios les expresamos nuestro profundo agradecimiento por hacer posible la realización de este estudio.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Research needs for the Battle against Respiratory Viruses (BRaVe). World Health Organization 2013.
2. World Health Organization/United Nations Children's Fund. Global Action Plan for Prevention and Control of Pneumonia (GAPP). Geneva, WHO/UNICEF, 2009. http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/fch_cah_nch_09_04/en/index.html.
3. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC et al. Viral pneumonia. *Lancet*, 2011, 377(9773):1264-1275.
4. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2010, 375(9725):1545-1555.
5. Nair H, Brooks WA, Katz M et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2011, 378 (9807): 1917-1930.
6. World Health Organization. World health statistics. Geneva, WHO, 2012. http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/en/index.html.
7. OPS. Comunicado de prensa : La OMS declara el fin de la pandemia H1N1 e insta a una vigilancia continua de la gripe. 10 de agosto del 2010. Comunicado de Prensa. www.ops.org.bo/servicios. Disponible en URL. <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/vigepi/2010/ORGANIZACION%20PANAMERICANA%20DE%20LA%20SALUD.pdf>(extraído de la WWW el 20 de Noviembre del 2011).
8. OPS. Comunicado de prensa : La OMS declara el fin de la pandemia H1N1 e insta a una vigilancia continua de la gripe. 10 de agosto del 2010. Comunicado de Prensa. www.ops.org.bo/servicios. Disponible en URL. <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/vigepi/2010/ORGANIZACION%20PANAMERICANA%20DE%20LA%20SALUD.pdf>(extraído de la WWW el 20 de Noviembre del 2011)
9. WHO. Surveillance recommendations for member states in the post pandemic period, 12 august 2010. http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/surveillance_post_pandemic_20100812/en/index.html(extraído de la WWW el 20 de Noviembre del 2011).
10. Laguna-Torres, V.A, et al. Influenza and other respiratory viruses in three Central American countries. *Influenza Other Respi Viruses*. 2011 Mar;5(2):123-34. doi: 10.1111/j.1750-2659.2010.00182.x. Epub 2010 Nov 3
11. Brett M. Forshey et al. Epidemiology of influenza-like illness in the Amazon Basin of Peru, 2008-2009: Influenza-like illness in Iquitos, Peru. *Journal: Influenza and Other Respiratory Viruses - INFLUENZA OTHER RESPIR VIRUSE* , vol. 4, no. 4, pp. 235-243, 2010.
12. Thompson W W, Shay D K, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson L J. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289: 179-86.
13. Neuzil K, Maynard C, Griffin M, Heagerty P. Winter respiratory viruses and health care use: a population-based study in the Northwest United States. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 201-7.
14. Louie J K, Hacker J K, Gonzales R, Mark J, Maselli J H, Yagi S, et al. Characterization of viral agents causing acute respiratory infection in a San Francisco University Medical Center Clinic during the influenza season. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 822-8.
15. *Rebagliati B., et al.* Clinical and epidemiological characteristics of respiratory virus infections among adults hospitalized during 2004 influenza season. *Rev Chil Infect* 2006; 23 (2): 111-117.

16. Laguna-Torres VA, Gómez J, Ocaña V, Aguilar P, Saldarriaga T, et al. (2009) Influenza-Like Illness Sentinel Surveillance in Peru. *PLoS ONE* 4(7): e6118.
17. Ministerio de Salud del Peru (2005) Directiva N° 057 MINSA/OGE-V.01 “Vigilancia centinela de la influenza y otros virus respiratorios”. Lima-Peru. Available: <http://www.dge.gob.pe/influenza/PDF/doctecnicos/RM230-2005%20influenza%20y%20otros%20virus.pdf>.
18. Ministerio de Salud del Peru (2004) Directiva N° 017 MINSA/OGE/DGSP/INS. “Vigilancia de formas graves de síndrome febril respiratorio agudo”. Lima-Peru. Available <ftp://ftp2.minsa.gob.pe/normaslegales/2004/631-2004.pdf>.
19. Bol. Epidemiol. (del 07 al 13 de Julio de 2013) 28 Volumen 22 – Semana Epidemiológica N° 28. MINSAs. Peru.
20. Actualización Regional SE 51, 2014 Influenza y otros virus respiratorios (31 de diciembre, 2014).OPS
21. Hancock K, Veguilla V, Lu X, et al: Cross-Reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* 2009; 361:1945–195
22. Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, et al: Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 Influenza. *N Engl J Med* 2009; 361:674–679.
23. Louie JK, Acosta M, Winter K et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA*. 2009; 302:1896–1902
24. Tamerius JD, Shaman J, Alonso WJ, Bloom-Feshbach K, Uejio CK, Comrie A, et al. Environmental predictors of seasonal influenza epidemics across temperate and tropical climates. *PLoS Pathog*. 2013;9:e1003194 10.1371/journal.ppat.1003194 [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
25. Azziz Baumgartner E, Dao CN, Nasreen S, Bhuiyan MU, Mah EMS, Al Mamun A, et al. Seasonality, timing, and climate drivers of influenza activity worldwide. *J Infect Dis*. 2012;206:838–46 10.1093/infdis/jis467 [PubMed] [Cross Ref]
26. Angeles Marcos M, Camps M, Pumarola T, Antonio Martinez J, Martinez E, Mensa J et al. The role of viruses in the aetiology of community-acquired pneumonia in adults. *Antivir Ther*. 2006;Vol. 11:351-9.
27. Joseph Bresee, M.D., and Frederick G. Hayden, M.D. Epidemic Influenza — Responding to the Expected but Unpredictable. *NEJM* 368;7 nejm.org february 14, 2013
28. Hamelin ME, Cote S, Laforge J, Lampron N, Bourbeau J, Weiss K, et al. Human metapneumovirus infection in adults with community-acquired pneumonia and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;41(4):498-502.
29. Widmer K, Zhu Y, Williams JV, Griffin MR, Edwards KM, Talbot HK. Rates of hospitalizations for respiratory syncytial virus, human metapneumovirus, and influenza virus in older adults. *The Journal of infectious diseases*. 2012;206(1):56- 62.
30. Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, Chua A, Laing RT, Werno AM, et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax*. 2008; 63 (1) : 42-8.
31. Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58:1–52.
32. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quinones-Falconi F, et al. (2009) Pneumonia and respiratory failure from swineorigin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 361: 680–689. doi:10.1056/NEJMoa0904252. 15.
33. Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavalí S, et al. (2009) Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 302: 1896–1902. doi:10.1001/jama.2009.1583.
34. Chan PA, Mermel LA, Andrea SB, McCulloh R. Distinguishing Characteristics between

- Pandemic 2009–2010 Influenza A (H1N1) and Other Viruses in Patients Hospitalized with Respiratory Illness. *PLoS One*. 2011;6(9):e24734. doi: 10.1371/journal.pone.0024734. Epub 2011 Sep 16.
35. Tang JW, Tambyah PA, Lai FY, Lee HK, Lee CK, Loh TP, et al. Differing symptom patterns in early pandemic vs seasonal influenza infections. *Arch Intern Med*. 2010;170:861–7.
 36. Kraft CS, Jacob JT, Sears MH, Burd EM, Caliendo AM, Lyon GM. Severity of human rhinovirus infection in immunocompromised adults is similar to that of 2009 H1N1 influenza. *J Clin Microbiol* 2012; 50:1061–1063
 37. Van Elden LJ, van Kraaij MG, Nijhuis M et al. Polymerase chain reaction is more sensitive than viral culture and antigen testing for the detection of respiratory viruses in adults with hematological cancer and pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 34:177–183.
 38. Walker and Ison. (2014) Respiratory viral infections among hospitalized adults: experience of a single tertiary healthcare hospital. *Influenza and Other Respiratory Viruses* 8(3), 282–292.
 39. Galindo-Fraga A, Ortiz-Hernandez AA, Ramirez-Venegas A, et al. Clinical characteristics and outcomes of influenza and other influenza-like illnesses in Mexico City. *Int J Infect Dis*. 2013;17:e510–e517
 40. Skowronski DM, Chambers C, Sabaiduc S, De Serres G, Dickinson JA, Winter AL, et al. Interim estimates of 2013/14 vaccine effectiveness against influenza A(H1N1)pdm09 from Canada's sentinel surveillance network, January 2014. *Euro Surveill* 2014;19(5). [PubMed].
 41. Dorigatti I, Cauchemez S, Ferguson NM. Increased transmissibility explains the third wave of infection by the 2009 H1N1 pandemic virus in England. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Aug 13;110(33):13422–7.
 42. Suárez-Ognio, Juan Arrasco, Jorge Gómez. Mortalidad relacionada a influenza A H N en el Perú durante la pandemia en 2009-2010. *Rev. peru. epidemiol*. Vol 15 No 1 Abril 2011.
 43. Fuhrman C, Bonmarin I, Paty AC, et al. Severe hospitalised 2009 pandemic influenza A(H1N1) cases in France, 1 July–15 November 2009. *Euro Surveill*. 2010;15:19463.
 44. 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*. 2010;182:39–44.
 45. Cocoros NM, Lash TL, Demaria A, Jr., Klompas M. Obesity as a risk factor for severe influenza-like illness. *Influenza Other Respir Viruses*. 2014;8:25–32.
 46. Mabie WC, DiSessa TG, Crocker LG, Sibai BM, Arheart KL. A longitudinal study of cardiac output in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170:849–56. [PubMed]
 47. Robson SC, Hunter S, Moore M, Dunlop W. Haemodynamic changes during the puerperium: a Doppler and M-mode echocardiographic study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1987;94:1028–39.
 48. Ellington SR, Hartman LK, Acosta M, et al. Pandemic 2009 influenza A (H1N1) in 71 critically ill pregnant women in California. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(6 Suppl 1):S21–S30. M. L. Lim, "2009/H1N1 infection in pregnancy association with adverse perinatal outcomes," *Evidence-Based Nursing*, vol. 15, no. 1, pp. 11–12, 2012
 49. L. Liu, J. Wang, X.-H. Yang et al., "Pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus in pregnancy," *Reviews in Medical Virology*, vol. 23, no. 1, pp. 3–14, 2013
 50. Varner M, Murguia R. et al. Influenza-Like Illness in Hospitalized Pregnant and Postpartum Women During the 2009–2010 H1N1 Pandemic. *Obstet Gynecol*. 2011 September ; 118(3): 593–600. doi:10.1097/AOG.0b013e318229e484.
 51. Louie JK, Yang S, Acosta M et al. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09. *Clin Infect Dis* 2012; 55:1198–1204.
 52. Viasus D, Pano-Pardo JR, Pachon J et al. Timing of oseltamivir administration and outcomes in hospitalized adults with pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus infection. *Chest* 2011; 140:1025–1032.
 53. Higuera Iglesias AL, Kudo K, Manabe T et al. Reducing occurrence and severity of pneu-

- monia due to pandemic H1N1 2009 by early oseltamivir administration: a retrospective study in Mexico. PLoS ONE 2011; 6:e21838.
54. Harper SA, Bradley JS, Englund JA et al. Seasonal influenza in adults and children—diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 48:1003– 1032.
 55. Fiore AE, Fry A, Shay D et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2011; 60:1–24
 56. Cunha BA, Pherez FM, Stollo S. Swine influenza H1N1: diagnostic dilemma early in the pandemic. Scand J of Infect 2009;41:900–2.
 57. CDC. Patients Hospitalized with 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) - New York City, May 2009. MMWR 2010, 58:1436-1440.
 58. Skarbinski J,¹ Seema Jain,² Anna Bramley,² Esther J. Lee. Hospitalized Patients with 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infection in the United States- September–October 2009. Clinical Infectious Diseases 2011; 52(S1):S50–S59.
 59. Bin Cao, M.D., Xing-Wang Li, M.D., Yu Mao, M.D., Jian Wang, M.D., Clinical Features of the Initial Cases of 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infection in China. N Engl J Med 2009; 361:2507-2517.
 60. GERESA. Informe Final de la Vigilancia y respuesta frente a la Pandemia de Influenza A H1N1- La Libertad 2009-2010.
 61. Elisa Estenssoro, Fernando G. Ríos, Carlos Apezteguía, Rosa Reina, Jorge Neira, Daniel H. Ceraso, Cristina Orlandi, Ricardo Valentini, Norberto Tiribelli, Matías Brizuela, Carina Balasini, Sebastián Mare, Gustavo Domeniconi. Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) in Argentina: A study of 337 patients on mechanical ventilation. American Thoracic Society. pp 1-55.