



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSTGRADO EN EMERGENCIAS Y DESASTRES

TÍTULO:

**APLICABILIDAD DEL SISTEMA DE PUNTOS DE WINTHROP PARA EL
DIAGNÓSTICO DE INFLUENZA A, EN EL SERVICIO DE EMERGENCIAS
DEL HOSPITAL PABLO ARTURO SUÁREZ DE ENERO A MARZO DEL 2018.**

Disertación previa a la obtención de título de

Especialista en Medicina de Emergencias y Desastres

Autores: Md. Rafael Salazar; Md. Leonardo Yáñez

Directora académica: Dra. Maribel Cruz

Tutor Metodológico: Dr. Rene Buitrón

Quito, 2018

DEDICATORIA

Queremos dedicar este trabajo a Dios por iluminar nuestras mentes hacia el camino del saber y por otorgarnos las destrezas necesarias para brindar nuestro granito de arena en este bello Arte de la medicina.

De manera muy especial a nuestros padres; Franklin, Leonardo, Magda y Laura, por guiar nuestro camino y ser el pilar fundamental en esta ardua carrera, ya que sin ellos nada de esto fuese plasmado en estas hojas.

A nuestros hermanos; Cristina, Jenny y Fernando, quienes fuesen nuestros primeros pacientes y testigos de nuestro sacrificio y entrega por esta noble profesión

A la familia que escogimos, a nuestras esposas; Selene y Natalia, por brindarnos el apoyo, la comprensión y el amor incondicional día tras día en beneficio del ser humano y nuestra población.

A nuestros hijos; Benjamín, Julián y Matías por ser la fuente de inspiración para mediante el avance científico, ellos tengan un mundo mejor.

A todos nuestros profesores quienes fuesen nuestros mentores y ejemplos a seguir, en especial a nuestra tutora Dra. Maribel Cruz y nuestro asesor metodológico Dr. Rene Buitrón por apoyarnos y guiarnos durante la realización de este proyecto

Y a nuestros amigos y colegas quienes de una u otra manera nos apoyaron durante este largo caminar y jamás nos dejaron desmayar

AGRADECIMIENTOS

Empezamos agradeciendo de todo corazón a Dios por colocarnos en este camino lleno de sabiduría, destrezas y aprendizaje, y por permitirnos acariciar el bello arte de la Medicina en Emergencias y Desastres.

De manera muy especial a nuestra tutora Dra. Maribel Cruz y a nuestro asesor metodológico Dr. René Buitrón; por sus enseñanzas paciencia y sabiduría, ya que por su guía brindada, hemos logrado plasmar una pequeña gota de conocimiento a la humanidad.

A nuestros padres, las palabras nos faltan y a la vez nos sobran, ya que no solo nos trajeron al mundo y nos cuidaron en nuestros primeros pasos, sino nos incentivaron a llegar hasta este punto con mucho apoyo basado en el amor.

A nuestras esposas por brindarnos la confianza y el apoyo incondicional para poder escalar profesionalmente como médicos y ser mejores cada día, así como también a nuestros pequeños hijos por ser una fuente de inspiración en nuestra vida

A todos quienes fueron nuestros maestros y autoridades en la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, por habernos admitido en sus aulas y en sus memorias, por convertirse en un ejemplo y una guía en el camino del saber

A las autoridades, departamento de investigación, personal de estadística y epidemiología del Hospital Pablo Arturo Suárez por confiar en nuestro proyecto y ayudarnos de una u otra manera a desarrollarlo y plasmarlo en estas letras

Y a nuestros colegas, amigos y compañeros por siempre brindarnos una sonrisa y una mano amiga durante estos 4 años de arduo aprendizaje y además llenarlos de memorias que jamás se extinguirán de nuestras mentes.

TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTOS.....	iii
TABLA DE CONTENIDO	iv
ÍNDICE DE TABLAS.....	vii
ÍNDICE DE ANEXOS	ix
RESUMEN	x
ABSTRACT.....	xiii
CAPÍTULO I.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO II	4
2. MARCO TEÓRICO	4
CAPÍTULO III.....	17
3. MATERIALES Y MÉTODOS	17
3.1 Justificación.....	17
3.2 Planteamiento del problema	18
3.3 Objetivos de investigación	19
3.3.1 Objetivo general.....	19
3.3.2 Objetivos específicos	19
3.4 Universo y muestra	20

3.4.1 Criterios de inclusión	20
3.4.2 Criterios de exclusión.....	20
3.5 Tipo de estudio	21
3.6 Operacionalización de las variables.....	21
3.7 Procedimientos de recolección de información.....	25
3.8 Aspectos bioéticos	27
4. RESULTADOS.....	28
4.1 Características de la población	28
Tabla 1 Características Demográficas de los pacientes.....	28
4.2 Comorbilidades.....	28
4.3 Probabilidad de tener influenza según el sistema de puntos de Winthrop.....	29
4.4 Prueba molecular de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT – PCR) para Influenza A.....	30
4.5 Etiología de la infección respiratoria actual.....	30
4.6 Viajes a Zonas de Alto Riesgo, Vacunación, Uso de Oseltamivir, Ingreso a Cuidados Intensivos y Estado del paciente al alta	31
4.7 Eficacia de la Vacuna	31
4.8 Validación de la prueba diagnóstica	32
4.9 Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, CPP y CPN	35
5. DISCUSIÓN	41
5.1 Limitaciones del estudio	47

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	48
6.1 Conclusiones	48
6.2 Recomendaciones	49
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Características Demográficas de los pacientes.....	28
Tabla 2 Comorbilidades.....	29
Tabla 3 Probabilidad de tener influenza según el sistema de puntos de Winthrop.....	29
Tabla 4 Prueba molecular de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT – PCR) para Influenza A.....	30
Tabla 5 Etiología de la infección respiratoria actual.....	30
Tabla 6 Relación entre la probabilidad de tener influenza, según el sistema de puntos de Winthrop y la RT-PCR para influenza A en la población total.....	32
Tabla 7 Relación entre la probabilidad de tener influenza, según el sistema de puntos de Winthrop y la RT-PCR para influenza A, en menores de 5 años.....	33
Tabla 8 Relación entre la probabilidad de tener influenza, según el sistema de puntos de Winthrop y la RT-PCR para influenza A, en mayores de 6 años.....	33
Tabla 9 Relación entre la probabilidad de tener influenza, según el sistema de puntos de Winthrop y la RT-PCR para influenza A, en mayores de 65 años.....	34
Tabla 10 Relación entre la probabilidad de tener influenza, según el sistema de puntos de Winthrop y la RT-PCR para influenza A, en pacientes con comorbilidades.....	34
Tabla 11 Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo, CPP, CPN, en la población total.....	36

Tabla 12 Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo, CPP, CPN en menores de 5 años.....	37
Tabla 13 Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo, CPP, CPN en mayores de 6 años	38
Tabla 14 Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo, CPP, CPN en mayores de 65 años.....	39
Tabla 15 Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo, CPP, CPN en pacientes con comorbilidades.....	40

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1 Sistema de puntos de Winthrop	60
--	----

RESUMEN

El departamento de Infectología del Hospital Universitario de Winthrop en el año 2010, diseñó un instrumento inicialmente para el diagnóstico de neumonía por *Legionella*, que después se generalizó a los casos con sospecha de influenza tipo A, que pertenece a la familia Orthomyxoviridae, en pacientes con síntomas respiratorios agudos. Para luego generar un sistema de puntos mediante el cual se puede clasificar a los pacientes con mediana y alta sospecha de Influenza A y de esta forma obtener un diagnóstico temprano, optimizando el inicio precoz del tratamiento y su confirmación por la prueba molecular RT-PCR para influenza A.

Objetivo: Establecer la aplicabilidad del sistema de puntos de Winthrop para el diagnóstico de Influenza A en el servicio de emergencias del Hospital Pablo Arturo Suárez en el periodo de enero a marzo de 2018.

Metodología: se realizó un estudio de evaluación de pruebas diagnósticas. Se trabajó con el universo conformado por 149 pacientes de 0 a 100 años de edad, que fueron atendidos con enfermedad tipo influenza en el departamento de emergencias del hospital Pablo Arturo Suárez, en el primer trimestre del año 2018. A estos pacientes se les aplicó el sistema de puntos de Winthrop, que luego se comparó con el resultado de la RT-PCR para influenza, que es el patrón de oro para su diagnóstico. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, cociente de probabilidad de una prueba positiva y cociente de probabilidad para una prueba negativa, para establecer el rendimiento diagnóstico de este sistema de puntos para influenza A, tanto en la población total de nuestro estudio, así como estratificándolos en subgrupos de menores de 5 años, mayores de 6 años, mayores de 65 años y pacientes con comorbilidades.

Resultados: se atendieron 149 casos en el periodo de estudio, con un predominio del sexo masculino n=81 (54,4%); los grupos de edad más afectados fueron los menores de un año n=47 (31,5%), seguido por los pacientes de entre uno y cinco años n=38 (25,5%). La incidencia de influenza AH1N1 fue de 24,2% (n=36) y de influenza AH3N2 de 2,0% (n=3). Según el sistema de puntos de Winthrop, el 68,5% de los casos tenía una probabilidad baja de tener influenza (n=102), para el 8,7% la probabilidad era media (n=13) y para el 22,8% era elevada (n=34). El examen mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) para influenza fue positivo para el 26,2% de los casos (n=39). Se obtuvo para el sistema de puntos de Winthrop una sensibilidad de 97,4%; especificidad de 91,8%, valor predictivo positivo de 80,8%, valor predictivo negativo de 99,0%, CPP de 11.9 y CPN de 35.8 en la población total del estudio. Para menores de 5 años una sensibilidad del 100%; especificidad de 96.3%, valor predictivo positivo de 77.7%, valor predictivo negativo de 100%, CPP de 27 y CPN de 0. En pacientes mayores de 6 años una sensibilidad del 96.9%; especificidad de 89%, valor predictivo positivo de 84.21%, valor predictivo negativo de 98%, CPP de 8.8 y CPN de 29.4. Lo que abarca pacientes mayores de 65 años una sensibilidad del 100%; especificidad de 90%, valor predictivo positivo de 87.5%, valor predictivo negativo de 100%, CPP de 10 y CPN de 0. Finalmente en pacientes con comorbilidades; una sensibilidad del 90%; especificidad de 88.24%, valor predictivo positivo de 81.82%, valor predictivo negativo de 93.75%, CPP de 7.65 y CPN de 8.82.

Conclusiones: se obtuvo un rendimiento elevado del sistema de puntos de Winthrop para el diagnóstico de Influenza A, en pacientes con síntomas respiratorios agudos; tanto para la población global del estudio, así como en los diferentes grupos de edades, e incluso en aquellos pacientes con comorbilidades; por lo que consideramos de

utilidad para el diagnóstico oportuno de Influenza A en el departamento de emergencias.

Palabras clave: diagnóstico de influenza A, RT-PCR, sistema de puntos de Winthrop, rendimiento diagnóstico.

ABSTRACT

The Infectology Department of Winthrop University Hospital in 2010, designed an instrument initially for the diagnosis of Legionella pneumonia, which later became generalized to cases with suspected type A influenza, which belongs to the Orthomyxoviridae family, in patients with acute respiratory symptoms. To then generate a points system through which patients with medium and high suspicion of Influenza A can be classified and in this way obtain an early diagnosis, optimizing the early start of the treatment and its confirmation by the molecular test RT-PCR for influenza A.

Objective: To establish the applicability of the Winthrop points system for the diagnosis of Influenza A in the emergency service of the Hospital Pablo Arturo Suárez in the period from January to March 2018.

Methodology: an evaluation study of diagnostic tests was carried out. We worked with the Universe conformed by 149 patients from 0 to 100 years of age, who were treated with influenza-like illness in the emergency department of the Pablo Arturo Suárez Hospital, in the first quarter of the year 2018. These patients received the Winthrop's point system, which was then compared with the result of the RT-PCR for influenza, which is the gold standard for its diagnosis. We calculated the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, likelihood ratio of a positive test and probability ratio for a negative test, to establish the diagnostic performance of this point system for influenza A, both in the total population of our study, as well as stratifying them into subgroups of children under 5 years, over 6 years, over 65 years and patients with comorbidities.

Results: 149 cases were attended in the study period, with a predominance of males (n = 81, 54.4%); the groups of age most affected were those under one year of age (n = 47, 31.5%), followed by patients between one and five years (n = 38, 25.5%). The incidence of influenza AH1N1 was 24.2% (n = 36) and influenza AH3N2 of 2.0% (n = 3). According to the Winthrop point system, 68.5% of the cases had a low probability of having influenza (n = 102), for 8.7% the probability was medium (n = 13) and for 22.8 % was high (n = 34). The test by the reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) for influenza was positive for 26.2% of the cases (n = 39). A sensitivity of 97.4% was obtained for the Winthrop point system; specificity of 91.8%, positive predictive value of 80.8%, negative predictive value of 99.0%, CPP of 11.9 and CPN of 35.8 in the total study population. For children under 5 years, a sensitivity of 100%; specificity of 96.3%, positive predictive value of 77.7%, negative predictive value of 100%, CPP of 27 and CPN of 0. In patients older than 6 years a sensitivity of 96.9%; specificity of 89%, positive predictive value of 84.21%, negative predictive value of 98%, CPP of 8.8 and CPN of 29.4. What covers patients over 65 years a sensitivity of 100%; specificity of 90%, positive predictive value of 87.5%, negative predictive value of 100%, CPP of 10 and CPN of 0. Finally in patients with comorbidities; a sensitivity of 90%; specificity of 88.24%, positive predictive value of 81.82%, negative predictive value of 93.75%, CPP of 7.65 and CPN of 8.82.

Conclusions: a high yield of the Winthrop points system was obtained for the diagnosis of Influenza A in patients with acute respiratory symptoms, so it can be useful for timely diagnosis in the emergency department.

Key words: diagnosis of influenza A, RT-PCR, Winthrop point system, diagnostic performance.

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN

La Influenza AH1N1, presentó su primera epidemia como se la conoce en el 2009, iniciándose en Veracruz, México, se extendió rápidamente a los Estados Unidos y luego al resto del mundo por viajeros, principalmente turistas en estos lugares, transformándose en pandemia y llegando a nuestro país el 15 de Mayo del mismo año cuando aún no se conocían datos precisos tanto de su cuadro clínico, su comportamiento en el humano y su terapéutica, razón por lo cual se reunieron varios comités de especialistas en el tema en la ciudad de México así como en New York, para determinar su comportamiento y lineamientos de tratamiento, además de la estandarización de la prueba molecular de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) para Influenza AH1N1 por los Centros para el Control de Enfermedades (Atlanta, GA) y posteriormente distribuido a los departamentos de salud. Uno de los equipos que trabajó en esta enfermedad fue el Hospital Universitario de Winthrop, quienes en el 2009 desarrollaron un sistema de puntos para catalogar como casos sospechosos y poder iniciar la terapia antirretroviral, con Oseltamivir, aceptado por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA).

Dicho sistema de puntos estuvo basado en un inicio en la escala para diagnosticar Neumonía por *Legionella*, se comenzó con la aplicación de pruebas rápidas a casos sospechosos, de estos, los que resultaron positivos se les aplicó la prueba molecular de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT – PCR), confirmando su infección, sin embargo aquellos pacientes que resultaron negativos en las pruebas rápidas, permanecían hospitalizados con infecciones respiratorias graves, para lo cual se modificó la escala para determinar su infección mediante parámetros

clínicos y test de laboratorio, lo cual ha determinado hasta la fecha una sensibilidad de la prueba rápida de un 50 a 70%, de ahí que en el año 2010 se publicara un nuevo estudio sobre un sistema de puntos desarrollado por el mismo instituto para el diagnóstico clínico de Influenza A en pacientes hospitalizados y que resultaron negativos en las pruebas rápidas (Cunha, Syed, Mickail, y Strollo, 2010).

En el año 2010 se publicó una guía basada en dos estudios (Burke y Cunha 2010), donde se indica una herramienta diagnóstica fundamentada en signos, síntomas, test de laboratorio e imagen, para identificar pacientes con moderada y alta sospecha de Influenza A.

El último brote suscitado en el Ecuador alcanzó los 716 casos confirmados, desde el 9 de noviembre del año 2017 hasta el 27 de enero del 2018. De ellos hay; 642 casos de la cepa AH1N1, 64 de AH3N2, y 10 de influenza B (Ministerio de Salud Pública , 2018), de ahí la necesidad de establecer la utilidad de dicho sistema de puntos en la población ecuatoriana, para su aplicación clínica en los servicios de emergencias. Según datos de estudios internacionales la epidemia se puede producir en cualquier momento del año debido a la alta mutagenicidad del virus, por tanto en las salas de emergencia se contaría con una valiosa herramienta diagnóstica para poder administrar el tratamiento de manera oportuna, ya que si bien su letalidad es baja, la tasa de contagio es alta y pone una alarma en la población, congestionando los servicios de emergencias de pacientes con síntomas respiratorios altos, que no son compatibles con Influenza A.

El Hospital Pablo Arturo Suárez como hospital de segundo nivel y de referencia en casos de Influenza A, inició un plan de contingencia para manejo de pacientes con síntomas respiratorios catalogándolos en tres grupos como casos probables: Infección

Respiratoria Aguda Grave (IRAG), Infección Respiratoria Aguda Grave inusitada (IRAGi) y Enfermedad Tipo Influenza (ETI), a los cuales se deberá administrar Oseltamivir dentro de las 48h del inicio de sus síntomas.

Con el fin de establecer la utilidad del sistema de puntos de Winthrop para el diagnóstico de Influenza tipo A; se comparó las valoraciones obtenidas con este sistema de puntos, a los resultados obtenidos de la prueba molecular de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT – PCR) para Influenza A; realizados en el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI). Esto podría servir en un futuro para mejorar la eficiencia en los tiempos de atención y optimizar la realización de la prueba molecular de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT – PCR) a quienes realmente corresponde.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

En el mundo el problema de la salud es bastante complejo, hay países con graves problemas nutricionales, países con graves problemas de envejecimiento, hay una irracionalidad en el consumo, etc., a lo que se suman problemas de cambio climático, que en mucho hasta ha trastocado el comportamiento de los seres humanos, alternando épocas de inundaciones, con problemas graves de sequía.

Las principales causas de muerte, dependiendo de las regiones son enfermedades propias de la pobreza, como la desnutrición, parasitosis, y demás en unos casos. Y lo que se denomina enfermedades propias de la modernización como por ejemplo los infartos. Sin embargo, hay países como Ecuador en donde hay un fenómeno llamado transición epidemiológica en los que coexisten fuertes rezagos de las enfermedades de la pobreza con las enfermedades propias de la era moderna.

La modernidad trae consigo indudables beneficios, en la actualidad las comunicaciones son más rápidas, la movilidad humana ha mejorado sustancialmente, el acceso a la información que se traduce en conocimiento sobre diversos temas por parte de la población se ha incrementado, incluidos los temas de salud.

Sin embargo, estas ventajas también han implicado riesgos, así; se necesitan formas más eficientes de producción aun a pesar de los daños que se ocasionan al medio ambiente, la movilidad humana permite también cambios en los patrones de comportamiento de la población y en sus estilos de vida, la mayor información ha llevado a la adquisición de prácticas no adecuadas como la automedicación en materia de salud.

A todo este panorama actual y posiblemente consecuencia del mismo, se suma el apareamiento de nuevas enfermedades o el resurgimiento de algunas que se

consideraron en su momento superadas. Es así como la humanidad a lo largo de su historia ha pasado enfermedades que diezmaron grandes poblaciones, es decir, las epidemias, algunas de las cuales reaparecen y son llamadas enfermedades re-emergentes, otras, posiblemente asociadas a lo mencionado anteriormente se han re-editado, volviéndose más letales, lo que obliga a destinar esfuerzos y recursos ingentes en su lucha.

Una de estas enfermedades conocida en la historia de la humanidad es la influenza, causa importante de mortalidad y morbilidad a nivel mundial. Las epidemias anuales de influenza afectan aproximadamente a un billón de personas, con un estimado de entre 3 y 5 millones de casos de enfermedad grave, y entre 250 000 y 500 000 muertes anuales por esta causa. La infección por influenza tiene un carácter estacional, con un incremento notable del número de casos en los meses invernales, aunque en climas tropicales tiene gran actividad durante todo el año (Hou, y otros, 2018).

Los virus de la influenza causan epidemias recurrentes de enfermedad respiratoria febril cada uno a tres años. Se estima que cada año se afecte hasta el 10% de la población adulta y el 30% de la población pediátrica.

Dentro de los grupos de riesgo se incluyen todos los niños entre los seis meses de vida y los seis años de edad, los adultos mayores de 50 años. Los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas, incluida el asma bronquial, o afecciones cardiovasculares (a excepción de la hipertensión aislada), además, se acepta que los pacientes con comorbilidades renales, hepáticas, hematológicas, neurológicas o diabetes mellitus tienen más riesgo de padecerla que el resto de la población.

Los pacientes con inmunodepresión, incluidos los casos de infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), o la inmunosupresión por fármacos. Otros grupos de

riesgo son las gestantes, los niños o adolescentes que reciben tratamiento prolongado con aspirina, en los que se incrementa el riesgo de hacer un síndrome de Reye después de la infección con el virus de la influenza, los ancianos institucionalizados, los pacientes con obesidad mórbida y los trabajadores de salud (Grohskopf, y otros, 2017).

Las grandes pandemias de influenza ocurren debido a la emergencia de virus de la influenza A con grandes divergencias antigénicas, pueden afectar hasta el 45% de la población, con grandes diferencias en los grupos vulnerables. Se conocen tres pandemias históricas que han afectado a seres humanos (Hardelid, y otros, 2018):

En el año 1918, la pandemia de influenza A H1N1, también llamada “gripe española”, que causó un estimado de 50 millones de muertes a nivel global, con un mayor riesgo de mortalidad en los adultos de entre 20 y 40 años.

En el año 1957, la pandemia de influenza A H2N2, también llamada “gripe asiática” y en el año 1968, la “gripe de Hong Kong”, que entre ambas causaron 2 millones de muertes.

En el año 2009, la pandemia de influenza A H1N1 o “gripe porcina”, que ocasionó la muerte de 575 000 personas, de las cuales, más del 80% eran mayores de 65 años (Cheng, Tao, Li, Shi, y Liu, 2018).

El Sistema de Salud, en la República de Ecuador se encuentra clasificado en hospitales de primer, segundo y tercer nivel, en relación al nivel de complejidad, siendo el nivel inicial como el de menor complejidad y el último como el de mayor complejidad. El Hospital Pablo Arturo Suárez es considerado como un hospital de segundo nivel ya que por sus competencias abarca área de Hospitalización, Emergencias, Quirófano, y las principales especialidades médicas para la atención a la comunidad tanto en hospitalización como en la consulta externa.

El Hospital Pablo Arturo Suárez se encuentra ubicado al norte de la ciudad de Quito, esta casa de salud atiende a población que abarca todas las edades, género y condición económica y social. Asimismo se considera un hospital de referencia para toda la zona norte del país, debido a que hospitales con limitación para la resolución de diversas patologías y por falta de recursos económicos y/o especialidades refieren hacia esta casa de Salud para el manejo de los mismos.

Uno de los pilares fundamentales del Hospital Pablo Arturo Suárez es el servicio de Emergencia, este servicio presenta una gran demanda de atención médica de diversas patologías, de varios sectores de la zona centro norte de la ciudad, así también es el encargado de la recepción de pacientes que son transferidos de casas de salud de menor complejidad.

El servicio de Emergencia se encuentra conformado por un área de Triage en dónde se valora a pacientes que acuden por diversas patologías y se los clasifica acorde a una escala de severidad para identificar la prioridad de atención de cada uno de ellos, asimismo cuenta con un área de atención en consultorios para pacientes que no presentan compromiso vital pero que requieren atención médica no urgente, también cuenta con un área de observación en dónde se encuentran pacientes para complementar estudios de laboratorio e imagen que ayudarán a corroborar diagnósticos presuntivos y posterior manejo del paciente de manera ambulatorio o a su vez manejo intrahospitalario.

Existe una área de trauma en dónde se puede valorar a pacientes que han sido víctimas de accidentes de tránsito, agresión con objetos romos, cortantes o punzantes, y pacientes víctimas de varios traumatismos de diversa índole, el área de valoración para pacientes con dolor torácico que ingresan al área de emergencia con sospecha de una cardiopatía

que pueda desencadenar en un infarto cardiaco; el área de aislamiento en dónde se manejan a pacientes con infecciones con alto riesgo de contagio. Por último tenemos el área crítica de Emergencia con pacientes de alta gravedad y alto riesgo de fallecer.

En la Emergencia labora personal médico, licenciadas de enfermería, personal auxiliar de enfermería, personal de farmacia, laboratorio e imagen, así como personal de seguridad y personal administrativo.

Por la alta demanda de pacientes que presenta el hospital Pablo Arturo Suárez en el servicio de Emergencia durante las 24 horas del día, los 365 días del año, con diversas patologías de índole variada es importante priorizar recursos y personal de salud siendo de gran importancia el apoyo de herramientas diagnósticas las mismas que disminuyen el tiempo de atención de pacientes con sospecha de patologías graves así como la confirmación de ciertas patologías.

Una de las patologías que ha presentado complejidad para su manejo y diagnóstico en el servicio de Emergencia es la Influenza A, la misma que para su confirmación diagnóstica necesita de varios algoritmos y exámenes complementarios para llegar a su diagnóstico.

La escala de puntuación de Winthrop para diagnóstico de Influenza tipo A en el servicio de Emergencia, puede ser de gran utilidad, ya que al ser una herramienta de fácil manejo y aplicación, sin necesidad de solicitud de exámenes complejos, es ideal para la aplicación en el servicio de Emergencias, además de servir de orientación diagnóstica al personal de salud que hace uso de la misma.

La División de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario de Winthrop. Desarrolló un sistema de predicción de infección con Influenza en pacientes adultos con síntomas sugestivos de influenza, en los que el test rápido fue negativo. Este sistema de

predicción fue similar al diseñado por este mismo departamento para el diagnóstico de neumonía por *Legionella pneumophila*, basado en una serie de criterios clínicos y de laboratorio. (Cunha, *et al.* 2009).

Los criterios clínicos definidos por este sistema de puntos para adultos con síntomas de influenza, incluyen la presencia de fiebre (39 grados C), acompañada de mialgias graves, con una radiografía de tórax al momento de la admisión sin infiltrados segmentarios o lobares. Además, estos pacientes tenían una serie de alteraciones analíticas inespecíficas que incluyen una linfopenia relativa, trombocitopenia, incremento del lactato deshidrogenasa (LDH), incremento moderado de las transaminasas hepáticas (TGP y TGO) y un incremento de los niveles de creatin-fosfoquinasa (CPK), entre otras (Cunha, *et al.* 2010).

El sistema de puntos inicial resultaba complejo para ser utilizado en el departamento de emergencias, debido al incremento de casos que se evidencio durante el pico estacional de influenza y a lo extenso que resultaba, a pesar de ser un sistema de utilidad, consumía demasiado tiempo. Es por esto que, se simplificó esta herramienta diagnóstica, incluyendo solamente los puntos que contribuyan a tener un diagnóstico clínico presuntivo de influenza en pacientes hospitalizados con test rápido de influenza negativo. Por esa razón, la División de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario de Winthrop creó la triada diagnóstica de influenza porcina, basada en los elementos fundamentales del sistema de puntos inicial (Cunha, Syed, Mickail, & Strollo, 2010).

Este sistema de puntos ofrece una predicción de la probabilidad que tiene el paciente de tener una infección respiratoria causada por influenza AH1N1, especialmente aquellos casos hospitalizados en los que el test rápido fue negativo. Es de utilidad para decidir

indicar el tratamiento con Oseltamivir, en pacientes altamente sospechosos, en los que los test rápidos de influenza han sido negativos.

La probabilidad de que un paciente con síntomas respiratorios tenga influenza, dependerá del puntaje alcanzado en dicho sistema de puntos, que mide el comportamiento de los síntomas y signos, además de los exámenes complementarios, de laboratorio y de imagen. De donde se obtiene que si supera los 20 puntos, la probabilidad de que el diagnóstico sea una influenza A H1N1 es elevada, cuando el puntaje alcanzado está entre 10 y 20, la probabilidad es moderada y si se obtienen menos de 10 puntos, la posibilidad de que se trate de una influenza A H1N1 es realmente baja (Burke & Cunha, 2010).

Fisiopatológicamente la influenza es una de las principales causas de morbimortalidad en adultos a nivel mundial, los mecanismos por los que causa una infección severa se relacionan con la cepa viral y con factores relativos al hospedero, como el estado de su sistema inmune, o la comorbilidad con enfermedades crónicas no transmisibles. La mayoría de los adultos presentan cuadros de influenza no complicada, de intensidad leve a moderada, siendo un cuadro respiratorio autolimitado. Los síntomas comienzan en las primeras 48 horas después de la exposición a la fuente infectante (Gentile, y otros, 2018).

Los síntomas más frecuentes son la fiebre, que se caracteriza por un incremento rápido de la temperatura, hasta los 40 grados C en las primeras 12 horas de evolución. En el segundo y tercer días, la fiebre no es tan elevada, llegando a ser intermitente con el uso de antipiréticos. Otras manifestaciones que acompañan la fiebre son los escalofríos, las mialgias, de intensidad variable, el decaimiento extremo, con toma del estado general, la cefalea, acompañada de náuseas y rinorrea serosa. Uno de los síntomas más relevantes

en los pacientes con influenza es el dolor retro ocular, así como el eritema ocular y lagrimeo. Las adenopatías cervicales pueden estar presentes, aunque esto es más frecuente en la práctica pediátrica. Los síntomas sistémicos contribuyen a diferenciar la infección respiratoria por influenza de otros virus respiratorios que solamente cursan con infecciones respiratorias altas (Lucion, y otros, 2014).

Los casos de enfermedad grave son menos frecuentes, se presentan en pacientes de alto riesgo, especialmente aquellos que son mayores de 65 años, que tienen antecedentes de enfermedades crónicas, mujeres embarazadas (Ribeiro, y otros, 2018) y pacientes obesos (Sun, Wang, Yang, Lin, Zhang, & Yang, 2016).

Las complicaciones incluyen la neumonía primaria por influenza, con síndrome de distrés respiratorio del adulto (ARDS) fatal (Zatorski, Adamczyk, Kosieradzki, Baczkowska, Kosson, & Trzebicki, 2018), la neumonía bacteriana secundaria, la miositis, miocarditis, enfermedad del sistema nervioso central (Kheiri, Abu, Salih, Al Qasmi, & Bachuwa, 2017) como las convulsiones, encefalitis viral, mielitis transversa o síndrome de Guillan Barré (Rodríguez y otros, 2012).

El tratamiento de los pacientes con influenza se basa en las medidas sintomáticas en la mayoría de los casos. La terapéutica con fármacos antivirales está indicado en pacientes con influenza confirmada en los que se haya un cuadro grave, complicado o de empeoramiento progresivo, en los pacientes que requieran hospitalización, o en los grupos de riesgo elevado de hacer complicaciones en el curso de la influenza (Domínguez, y otros, 2018).

En los pacientes que no requieran ingreso, previamente sanos, con influenza confirmada o con alta sospecha de esta, si es posible comenzar a administrar el tratamiento en las primeras 48 horas de haber iniciado el cuadro respiratorio. Se acepta que el uso de

antivirales se relaciona con una disminución de la duración de los síntomas en la población general; obteniendo los mayores beneficios cuando el tratamiento comienza a administrarse en las primeras 48 horas de haber comenzado el cuadro.

El tratamiento de elección es con los fármacos inhibidores de la neuraminidasa (Lee, y otros, 2015), siendo de elección; el Oseltamivir, que en adultos se utiliza a razón de 75 mg cada 12 horas durante cinco días (Cowling, y otros, 2018).

El curso de la influenza A es generalmente benigno, sin complicaciones. La duración de los síntomas sistémicos y la fiebre es de tres días en el promedio de los casos, aunque puede extenderse entre cuatro y ocho días. Los síntomas respiratorios pueden persistir hasta cuatro días después de que los síntomas sistémicos han desaparecido. El periodo de convalecencia puede ser entre una y dos semanas, incluso, en algunos casos puede ser superior.

La influenza grave es más frecuente entre los grupos de riesgo definidos anteriormente, en los que puede mencionarse a los pacientes mayores de 65 años, a las embarazadas, los casos con antecedentes de enfermedades crónicas y los obesos. Las complicaciones en el curso de la influenza incluyen la neumonía (primaria por influenza o secundaria de etiología bacteriana), la miocarditis, la miositis, o la toma del sistema nervioso central (Gentile, y otros, 2018). Se ha visto, una asociación significativa entre el antecedente de influenza A H1N1 y el infarto agudo de miocardio, en poblaciones susceptibles, a los siete días después de la infección respiratoria (Kwong, y otros, 2018).

La coinfección de las vías respiratorias por bacterias (neumonía bacteriana coexistente) se ve hasta en el 30% de los casos con influenza estacional. Los gérmenes que se asocian a esta complicación más frecuentemente son *S. pneumoniae*, *S. aureus*, y *H. Influenzae*. Otros procesos respiratorios agudos pueden aparentar un cuadro viral, se

trata de las llamadas neumonías atípicas, especialmente por *L. pneumophila*, que el germen responsable de la Enfermedad de los Legionarios, en este caso, debe existir una elevada sospecha diagnóstica para poder confirmar el caso. No debe perderse de vista que si bien, en el periodo de alza epidemiológica de influenza esta es lo más frecuente, las demás enfermedades respiratorias no dejan de existir, por lo que no pueden obviarse (Innauzzi, De Robertis, Piazza, Rispoli, Servillo, & Tufano, 2011).

Los casos de influenza complicados se caracterizan por tener manifestaciones de enfermedad respiratoria baja. Los pacientes se manifiestan con polipnea, disnea e hipoxemia. Esto puede o no estar acompañado de manifestaciones radiológicas. Las alteraciones del sensorio y la deshidratación grave están presentes también en los casos complicados. Pueden aparecer también complicaciones secundarias, como el fallo renal agudo, la disfunción orgánica múltiple, el shock séptico, la rabdomiolisis y la miocarditis. En los casos de enfermedades crónicas preexistentes, estas se descompensan, agravando el cuadro (Freitas & Donalisio, 2018).

Los siguientes elementos hablan a favor de una enfermedad progresiva:

- Desoxigenación o insuficiencia cardiopulmonar, dada por la presencia de disnea, taquipnea, cianosis, esputo hemoptoico, dolor torácico, hipotensión arterial o hipoxemia (determinada por oximetría de pulso o por gasometría arterial) (Li, y otros, 2018).
- Complicaciones del sistema nervioso central; alteraciones del nivel del vigilia, somnolencia, confusión u obnubilación, convulsiones recurrentes o debilidad extrema (Ekstrand, 2012).

- Confirmación por exámenes de laboratorio de la replicación viral continua, o de la sobreinfección bacteriana (Fiore, Panoskaltis, Agan, Mistry, Thomas, & Mathay, 2017).
- Hipertermia o persistencia del resto de las manifestaciones clínicas por más de 72 horas (Gentile, y otros, 2018).
- Deshidratación grave, con postración, letargia o disminución de la diuresis (Aceituno, Fica, Fasce, Andrade, & Díaz, 2017).

La medida más importante de prevención de influenza es la vacunación, esta debe realizarse cada año, en todos los pacientes mayores de seis meses de edad, que no tengan contraindicaciones. El momento óptimo para realizar la vacunación es antes de que comience la actividad de influenza en la comunidad, en el hemisferio norte, eso es antes de finalice el mes de octubre. Las actividades de vacunación deben extenderse durante toda la temporada de influenza (Demicheli, Jefferson, Ferroni, Rivetti, & Di Pietroni, 2018).

La vacuna de virus inactivos, incluye dos formulaciones, la primera, es una trivalente (IIV3) y otra tetravalente (IIV4). La dosis de cualquiera de las dos en adultos es de 0,5 ml por vía intramuscular. La vacuna recombinante (RIV), fue creada sin el virus de influenza y sin utilizar huevos, está basada en el sistema de expresión de los insectos. Desde el año 2017 está disponible en su forma trivalente (RIV3) y cuadrivalente (RIV4). La dosis es igualmente de 0,5 ml intramuscular para los adultos. Los grupos prioritarios para la vacunación en la edad adulta son todas las personas que tienen riesgo de sufrir complicaciones en caso de infección con el virus de influenza (Demicheli, y otros, 2018).

Siendo de prioridad para vacunación los siguientes grupos:

- Todas las personas mayores de 50 años.
- Adultos con enfermedades crónicas respiratorias, incluida el asma bronquial, o cardiovasculares (excepto la hipertensión arterial aislada).
- Insuficiencia renal, hepática o neurológica de cualquier causa.
- Obesidad mórbida.
- Estado de gestación o puerperio.
- Trabajadores de salud.
- Pacientes institucionalizados.

Los principales efectos secundarios con esta vacuna son locales, con eritema y dolor discreto en el sitio de la inyección. Hay un riesgo bastante bajo de síndrome de Guillan Barré. El antecedente de alergia al huevo se relaciona con muy bajo riesgo de afectos adversos y no contraindica la vacunación (Demicheli, y otros, 2018).

Algunos investigadores no han podido obtener resultados beneficiosos con la vacunación en adultos mayores, como es el caso de Valent y Gallo (2018), quienes analizaron la efectividad de la vacunación frente a Influenza A, en una población de ancianos en Italia, obteniendo que la vacunación, en el periodo de 2016-2017 no tuvo efectividad en esta franja poblacional, justificando esto por la extensa cantidad de pacientes en los que se diagnosticó una neumonía por influenza que no pudo ser confirmada desde el punto de vista de los exámenes de laboratorio.

Otro estudio en España demostró que no había una protección efectiva de la vacuna frente a los casos de influenza A (H3N2), conformados por exámenes de laboratorio, tanto en los hospitales como en atención primaria, en la etapa de 2016/2017. La efectividad de la vacunación fue muy baja, especialmente en la población mayor de 80

años, esto lo justifican porque predominó el virus AH3N2, de igual manera que en el periodo de 2017/2018 (Rondy, y otros, 2017).

El uso de fármacos antivirales no está indicado rutinariamente, debido al riesgo potencial de desarrollar resistencia viral. En cambio, debe ser considerada en circunstancias puntuales, después de la exposición confirmada a influenza en pacientes con alto riesgo de complicaciones, si la exposición tuvo lugar en los primeros 15 días después de la vacunación. También está indicada la quimioprofilaxis con antivirales en casos de inmunosupresión severa, que no responda con la vacunación, o en los casos de riesgo en los que no se realizó la vacunación.

Para la quimioprofilaxis, los medicamentos de elección son el oseltamivir y el zanamivir. Con estos medicamentos, el riesgo de influenza disminuye en un 80%, en adultos sanos, o en ancianos residentes en instituciones de salud.

CAPÍTULO III

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Justificación

Internacionalmente se reporta dos brotes epidémicos de Influenza tipo A en el mundo, a principios del año en el hemisferio Norte con predominio en Febrero, y que adicionalmente se puede presentar a cualquier momento del año debido a su mutagenicidad.

En el Ecuador se presenta anualmente al menos 1 brote epidémico desde su aparición en 2009, siendo los meses de Febrero (Enero a Marzo) y Julio (Mayo a Septiembre) de predominio, con reportes de mortalidad que va del 5 al 7%, con mayor susceptibilidad hacia personas con comorbilidades sobreañadidas e infecciones bacterianas sobreañadidas; a la cabeza por *Estafilococo áureos*.

Por esto, existe la necesidad de contar con una herramienta diagnóstica con sustento científico aplicado en el contexto de la población ecuatoriana, que sea de bajo costo. El sistema de puntos de Winthrop solo necesita puntuar signos y síntomas clínicos, además de una biometría hemática y una radiografía de tórax, por lo que es de fácil y rápida aplicación; con costos bajos, por lo cual ayudará a pronosticar moderada y alta probabilidad de influenza A, para el tratamiento oportuno con Oseltamivir, hasta obtener su confirmación mediante una prueba molecular de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT – PCR) para influenza.

Con los resultados de esta investigación, se beneficiarían los servicios de emergencias, porque contarán con evidencia confiable sobre la aplicabilidad del sistema de puntos de Winthrop para el diagnóstico oportuno de influenza A en época de alza

epidemiológica. Además, se estima una mayor eficiencia en los tiempos de atención, beneficiando tanto al paciente como a la descongestión del servicio de emergencias. La realización de la prueba molecular de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT – PCR) de Influenza A, se aplicará solo a aquellos pacientes que en realidad lo necesitan, significando un ahorro en costos hospitalarios y un buen manejo de los recursos

Esta investigación sentará las bases para la validación de este sistema de puntos en la población ecuatoriana, por lo que es una contribución a la mejora del proceso de atención de los pacientes con enfermedad tipo influenza en el país.

3.2 Planteamiento del problema

En la actualidad, en nuestro medio, han surgido alarmas epidémicas que ponen en peligro la salud de la población, entre una de estas, y la más reciente; causada por el virus de la Influenza A, razón por la cual el Ministerio de Salud Pública inició campañas en distintos puntos estratégicos como Centros de Salud y Hospitales para cubrir esta alarma epidemiológica, sin embargo esto resulto en una convocatoria de un sin numero de pacientes; dueños de una clínica bastante insidiosa con síntomas y signos que muchas de las veces entran en cuadros sindrómicos que nos llevan a pensar en un sin número de patologías respiratorias e incluso correspondientes a otros sistemas de la economía humana, lo que directamente ocasiona que en las emergencias de los puestos de salud, al no estar equipados de herramientas diagnósticas rápidas; se congestionen. Al observar esto, como médicos de emergencia que somos, creemos necesario la implementación de un sistema de puntos por medio del cual se determine, que pacientes presentan alta probabilidad de tener Influenza A, y a dichos pacientes se les inicie la

terapia antirretroviral temprana, así como la toma de la muestra para la realización de RT-PCR para Influenza A, y se les de seguimiento epidemiológico. Dicho sistema de puntos fue ya desarrollado y modificado por el Hospital Universitario de Winthrop y su departamento de Enfermedades Infecciosas, a lo que nos es fácil cuestionaros; cual sería la aplicabilidad de dicho sistema de puntos para diagnóstico temprano de influenza A, en pacientes sospechosos de tener dicha infección viral; atendidos en la emergencia del Hospital Pablo Arturo Suárez en el periodo de Enero a Marzo del 2018. De resultar aplicable en un futuro no muy lejano, el sistema de puntos analizado en este apartado, resultaría en una fuerte herramienta diagnostica para el medico clínico encargado de la emergencia, optimizando la atención en aquellos pacientes con sospecha de portar Influenza A, en épocas de epidemia.

3.3 Objetivos de investigación

3.3.1 Objetivo general

Establecer la aplicabilidad del sistema de puntos de Winthrop para el diagnóstico de Influenza A en el servicio de emergencias del Hospital Pablo Arturo Suárez en el periodo de enero a marzo de 2018.

3.3.2 Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes atendidos con síntomas respiratorios en el departamento de emergencias del Hospital Pablo Arturo Suárez.
- Determinar la incidencia de cepas AH1N1 y AH3N2 confirmada por la prueba molecular de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en los pacientes con Influenza A.

- Establecer la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y los coeficientes de verosimilitud del sistema de puntos de Winthrop en pacientes con Influenza tipo A.

3.4 Universo y muestra

Se trabajó con el universo de 149 pacientes atendidos en la emergencia del Hospital Pablo Arturo Suárez catalogados como Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG), Infección Respiratoria Aguda Grave Inusitada (IRAGi) y Enfermedad Tipo Influenza (ETI) durante el periodo enero a marzo del 2018

3.4.1 Criterios de inclusión

- Pacientes de 0 a 100 años de edad.
- Historias clínicas legibles y completas.
- Hospitalizado con el diagnóstico de IRAG, IRAGi y ETI
- Pacientes que se realizaron la prueba molecular de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) para Influenza A.

3.4.2 Criterios de exclusión

- Pacientes mayores a 100 años
- Historias clínicas ilegibles e incompletas
- Pacientes no hospitalizados
- Pacientes que no se les realizó la prueba molecular de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) para Influenza A.

3.5 Tipo de estudio

Evaluación de pruebas diagnósticas.

3.6 Operacionalización de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	INDICADOR	ESCALA
Influenza A	Influenza A confirmada según prueba molecular RT – PCR para Influenza A	RT – PCR para Influenza A	Positivo – Negativo
Diagnóstico de influenza A	Influenza A diagnosticada según el sistema de puntos de Winthrop	Sistema de Puntos de Winthrop	Moderada Alta
APLICACIÓN DE ESCALA WINTHROP.	Conceptualización Winthrop	Inicio Hiperagudo	Si – No.
	Conceptualización Winthrop	Postración Severa	Si – No.
	Conceptualización Winthrop	Dolores Musculares Generalizados	Si – No.
	Conceptualización Winthrop	Dolor Retro – Orbital	Si – No.
	Conceptualización Winthrop	Dolores severos de nuca y región Lumbar	Si – No.
	Conceptualización Winthrop	Fiebre mayor a	Si – No.

Winthrop	39 C	
Conceptualización Winthrop	Tos Seca	Si – No.
Conceptualización Winthrop	Sufusión Conjuntival	Si – No.
Conceptualización Winthrop	Hemoptisis	Si – No.
Conceptualización Winthrop	Rales Localizados	Si – No.
Conceptualización Winthrop	Cianosis	Si – No.
Conceptualización Winthrop	Leucocitosis	Si – No.
Conceptualización Winthrop	Leucopenia	Si – No.
Conceptualización Winthrop	Linfopenia relativa	Si – No.
Conceptualización Winthrop	Trombocitopeni a	Si – No.
Conceptualización Winthrop	Sin infiltrados o Con mínimos infiltrados en menos de 48 horas	Si – No.
Conceptualización Winthrop	Infiltrados parciales bilaterales en	Si – No.

		más de 48 horas	
	Conceptualización Winthrop	Infiltrados Focalizados o segmentarios	Si – No.
EDAD	Clasificación por grupo etario.	Número de Años.	Años.
SEXO	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres.	Sexo	Masculino Femenino
COMORBILIDADES	Presencia de una o más enfermedades metabólicas además de Influenza A	Diabetes Mellitus Tipo II. Obesidad. IRC.	Si – No.
	Presencia de una o más enfermedades Cardiovasculares además de Influenza A	Hipertensión Arterial. Cardiopatía.	Si – No.
	Presencia de una o más enfermedades respiratorias además de Influenza A	Asma Bronquial. EPOC.	Si - No
	Presencia de una o más enfermedades neurológicas además de Influenza A	Afecciones del SNC	Si - No
	Presencia de una o más enfermedades inmunológicas además de Influenza A	Inmunodepresión	Si - No
	Presencia de una o más enfermedades genéticas además de Influenza A	Síndrome de Down	Si - No

PRUEBA MOLECULAR (RT – PCR) PARA INFLUENZA A	Método molecular de reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa para Influenza A	Realización de Prueba RT-PCR.	Si – No.
ETIOLOGÍA	Virus causante del cuadro respiratorio	Influenza AH1N1	Si – No.
		Influenza AH3N2	Si – No.
		Adenovirus	Si – No.
		Virus Sincitial Respiratorio	Si – No.
		Parainfluenza virus	Si – No.
		Negativo	Si – No.
TRATAMIENTO CON OSELTAMIVIR	Uso de tratamiento antirretroviral con Osetamivir	Uso de Osetamivir	Sí – No.
VIAJES A ZONAS DE ALTO RIESGO.	Viaje a Zonas de alta incidencia de Influenza A dentro de 15 días antes a presentar los síntomas respiratorios	Viaje a zonas de alto riesgo para Influenza A.	Sí – No.
VACUNACIÓN.	Administración de Vacuna para Influenza A en días anteriores a el inicio de síntomas respiratorios	Vacuna para Influenza A	Sí – No.

INGRESO CUIDADOS INTENSIVOS.	A	Paciente que necesitó manejo en UCI.	Ingreso a UCI.	Si – No.
ESTADO PACIENTE ALTA.	DEL AL	Condición Vital del paciente al egresar del Hospital	Estado del paciente al alta	Vivo – Muerto.

Elaborado por: Md. Salazar Rafael, Md. Yáñez Leonardo

3.7 Procedimientos de recolección de información

En el Hospital Pablo Arturo Suárez se crearon tres grupos de pacientes. El primer grupo fue catalogado como Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG): aquellos que presenten; fiebre mayor a 38°C, tos o dolor de garganta, dificultad respiratoria, necesidad de hospitalización.

El segundo grupo de pacientes catalogados como Infección Respiratoria Aguda Grave inusitada estuvo conformado por aquellos que presentaban: fiebre mayor a 38°C o antecedentes de fiebre, tos o dolor de garganta, dificultad respiratoria, necesidad de hospitalización más uno de los siguientes criterios: tener entre 5 y 64 años de edad sin comorbilidad, enfermedad respiratoria crónica como asma enfermedad cardíaca crónica, enfermedad renal crónica, inmunosupresión, diabetes, ser trabajador de salud, tener antecedentes de viajes hasta dos semanas previas a sitios con transmisión de alta patogenicidad.

El tercer grupo se catalogó como Enfermedad Tipo Influenza, donde se incluyeron aquellos que presentaban: fiebre mayor a 38°C, tos con dolor de garganta en ausencia de otras causas y que cumplan con criterio de comorbilidades como: asma,

diabetes, obesidad, insuficiencia cardiaca congestiva, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), inmunodeficiencias entre otros.

A estos grupos de pacientes se les realizó un hisopado nasofaríngeo y se les inició terapia con Oseltamivir, dichas muestras de hisopado se enviaron al Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI), para la realización de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT – PCR) para Influenza A, y confirmar su diagnóstico inicial, de ahí que parte la iniciativa por parte de los investigadores de este proyecto para la determinación de la aplicabilidad del sistema de puntos modificado; planteado por el Hospital Universitario de Winthrop para Influenza A en el 2010, la cual se basa en signos y síntomas clínicos, biometría hemática y una Radiografía de tórax, para agrupar a los pacientes como improbables, medianamente probables y altamente probables.

Se recolectaron las historias clínicas de todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y se les aplicó el sistema de puntos desarrollado y modificado por el Hospital Universitario de Winthrop y su departamento de Enfermedades Infecciosas para Influenza A el cual puede verse en el anexo 1.

A aquellos pacientes con moderada y alta probabilidad de Influenza A, según el sistema a de puntos; se les comparó con el resultado de la prueba molecular de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT – PCR) para Influenza A, obtenida mediante hisopado nasofaríngeo y analizada en el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública-INSPI.

3.8 Aspectos bioéticos

Para conseguir la aprobación y ejecución del proyecto se presentaron las respectivas cartas para aprobación en la dirección de docencia e investigación del Hospital General Pablo Arturo Suárez, y en la subcomisión de bioética de la facultad de medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, previa la aprobación de los directores de este estudio. Al ser un estudio exploratorio con datos secundarios éticamente se respetará la confidencialidad de la información garantizando que la misma será utilizada únicamente para el propósito de este estudio.

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS

4.1 Características de la población

Se presenta a continuación en la tabla 1 las características demográficas principales observadas en los pacientes analizados en nuestro estudio, donde población más afectada fue la pediátrica predominando los menores de un año, además se obtuvo un predominio del sexo masculino

Tabla 2 Características Demográficas de los pacientes

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Rangos de edad (años)		
< 1	47	31,5
1-5	38	25,5
6-18	9	6,0
19-35	10	6,7
36-54	15	10,1
55-70	16	10,7
≥71	14	9,4
Sexo		
Masculino	81	54,4
Femenino	68	45,6
Total de casos	149	100,0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Autor: Md. Salazar Rafael, Md. Yáñez Leonardo

4.2 Comorbilidades

A continuación se compone en la tabla 2 la presencia de comorbilidades de la población analizada, en la que predomina la patología de origen Cardiológico seguido por Diabetes Mellitus

Tabla 2 Comorbilidades

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Comorbilidades		
Sí	27	18,1
No	122	81,9
Tipo de comorbilidad		
Asma Bronquial	1	0,7
Diabetes Mellitus	6	4,0
Cardiopatía	11	7,4
Afecciones del SNC	2	1,3
IRC	1	0,7
Obesidad	4	2,7
Inmunodepresión	2	1,3
EPOC	4	2,7
Síndrome de Down	1	0,7

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Autor: Md. Salazar Rafael, Md. Yáñez Leonardo

4.3 Probabilidad de tener influenza según el sistema de puntos de Winthrop

Se detalla en la tabla 3 el resultado del análisis de las historias clínicas de los pacientes incluidos en nuestro estudio a los cuales se les aplico el sistema de puntos de Winthrop obteniendo los resultados descritos a continuación

Tabla 3 Probabilidad de tener influenza según el sistema de puntos de Winthrop

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Probabilidad de tener influenza según el sistema de puntos de Winthrop		
Baja	102	68,5
Media	13	8,7
Alta	34	22,8

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Autor: Md. Salazar Rafael, Md. Yáñez Leonardo

4.4 Prueba molecular de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT – PCR) para Influenza A

A todos los 149 paciente incluidos en nuestro estudio se les realizo la prueba RT – PCR para influenza A en el INSPI, resultados que fueron reportados al Hospital Pablo Arturo Suárez y que detallamos en numero y porcentaje a continuación en la tabla 4

Tabla 4 Prueba molecular de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT – PCR) para Influenza A

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Resultado de RT-PCR para influenza		
Positivo	39	26,2
Negativo	110	73,8

Fuente: Instrumento de recolección de datos
Autor: Md. Salazar Rafael, Md. Yáñez Leonardo

4.5 Etiología de la infección respiratoria actual

La prueba molecular de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT – PCR) para Influenza A realizada en el INSPI; reporto como resultados, diferenciando entre cepas AH1N1 y AH3N2 correspondientes a Influenza A, además de otros virus aislados tomados como negativos para el presente estudio, los cuales se consignan en la tabla 5 a continuación

Tabla 5 Etiología de la infección respiratoria actual

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Etiología de la infección respiratoria actual		
H1N1	36	24,2
H3N2	3	2,0
Adenovirus	1	0,7
Virus Sincitial Respiratorio	8	5,4
Parainfluenza virus	2	1,3
Negativo	98	65,8

Fuente: Instrumento de recolección de datos
Autor: Md. Salazar Rafael, Md. Yáñez Leonardo

4.6 Viajes a Zonas de Alto Riesgo, Vacunación, Uso de Oseltamivir, Ingreso a Cuidados Intensivos y Estado del paciente al alta

Se analizó dentro de la población de estudio que solo 3 pacientes correspondientes al 2% de la muestra total, viajaron a zonas de alto riesgo; catalogadas así por la alta incidencia de reportes de casos de Influenza A en dichas zonas. Además que solo 29 pacientes correspondientes al 19.5% de la población estudiada, recibieron una vacuna para Influenza A proporcionada por el Ministerio de Salud Pública, previo al episodio patológico. Un número de 42 pacientes correspondientes al 28.2% del total recibieron Oseltamivir como terapia antiretroviral. Como dato adicional se recalca que de la muestra total estudiada; 18 pacientes siendo el 12.1% ingresaron a UCI; a causa de insuficiencia respiratoria severa, con necesidad de ventilación mecánica invasiva. Por último 3 pacientes siendo el 2% de la muestra analizada fallecieron durante su hospitalización.

4.7 Eficacia de la Vacuna

Al contar con datos sobre la vacunación, se decidió analizar la eficacia de la vacuna para Influenza A en la población del estudio, obteniendo una eficacia del 60.9% y una fracción prevenible en expuestos del 96.4%

4.8 Validación de la prueba diagnóstica

Para el análisis del rendimiento del sistema de puntos de Winthrop en el diagnóstico de Influenza A, se recodificó la variable, en dos opciones, “probabilidad baja” y “probabilidad alta”, en esta última categoría, se incluyeron los casos que anteriormente se habían codificado como de “probabilidad media”. Se tomó como *gold standard* la prueba molecular de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) para influenza A, que se codificó en “positiva para influenza” y “negativa para influenza”, cuyos datos se analizaron de forma global en toda la población de nuestro estudio correspondiente a 149 pacientes; descritos en la tabla 6. De igual forma en pacientes menores de 5 años; que fueron en total 61 pacientes; esto se describe en la tabla 7. Similar a lo anterior, se analizó en pacientes mayores de 6 años; que fueron en total 88 pacientes, anotado en la tabla 8. El mismo análisis en pacientes mayores de 65 años; que fueron en total 17 pacientes, formulado en la tabla 9. Y por ultimo se estudio el mismo detalle en pacientes con comorbilidades; quienes fueron un total 27 pacientes, consignado en la tabla 10

Tabla 6 Relación entre la probabilidad de tener influenza, según el sistema de puntos de Winthrop y la RT-PCR para influenza A en la población total

Sistema de puntos de Winthrop	RT-PCR n(%)	
	Positivo para influenza	Negativo para influenza
Probabilidad alta de influenza	38 (97,4)	9 (8,2)
Probabilidad baja de influenza	1 (2,6)	101 (91,8)

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Autor: Md. Salazar Rafael, Md. Yáñez Leonardo

La relación entre el sistema de puntos de Winthrop y el RT-PCR para menores de 5 años fue:

Tabla 7 Relación entre la probabilidad de tener influenza, según el sistema de puntos de Winthrop y la RT-PCR para influenza A, en menores de 5 años

Sistema de puntos de Winthrop	RT-PCR n(%)	
	Positivo para influenza	Negativo para influenza
Probabilidad alta de influenza	7 (100)	2 (3.7)
Probabilidad baja de influenza	0 (0)	52 (96.3)

Fuente: Instrumento de recolección de datos
 Autor: Md. Salazar Rafael, Md. Yáñez Leonardo

La relación entre el sistema de puntos de Winthrop y el RT-PCR para mayores de 6 años fue:

Tabla 8 Relación entre la probabilidad de tener influenza, según el sistema de puntos de Winthrop y la RT-PCR para influenza A, en mayores de 6 años

Sistema de puntos de Winthrop	RT-PCR n(%)	
	Positivo para influenza	Negativo para influenza
Probabilidad alta de influenza	32 (96.9)	6 (10.9)
Probabilidad baja de influenza	1 (3.1)	49 (89.1)

Fuente: Instrumento de recolección de datos
 Autor: Md. Salazar Rafael, Md. Yáñez Leonardo

La relación entre el sistema de puntos de Winthrop y el RT-PCR para menores de 65 años fue:

Tabla 9 Relación entre la probabilidad de tener influenza, según el sistema de puntos de Winthrop y la RT-PCR para influenza A, en mayores de 65 años

Sistema de puntos de Winthrop	RT-PCR n(%)	
	Positivo para influenza	Negativo para influenza
Probabilidad alta de influenza	7 (100)	1 (10)
Probabilidad baja de influenza	0 (0)	9 (90)

Fuente: Instrumento de recolección de datos
 Autor: Md. Salazar Rafael, Md. Yáñez Leonardo

La relación entre el sistema de puntos de Winthrop y el RT-PCR para pacientes con comorbilidades fue:

Tabla 10 Relación entre la probabilidad de tener influenza, según el sistema de puntos de Winthrop y la RT-PCR para influenza A, en pacientes con comorbilidades

Sistema de puntos de Winthrop	RT-PCR n(%)	
	Positivo para influenza	Negativo para influenza
Probabilidad alta de influenza	9 (90)	2 (11.8)
Probabilidad baja de influenza	1 (10)	15 (88.2)

Fuente: Instrumento de recolección de datos
 Autor: Md. Salazar Rafael, Md. Yáñez Leonardo

4.9 Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, CPP y CPN

En la tabla 11 se pueden observar los valores obtenidos de sensibilidad, especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo para el sistema de puntos de Winthrop, también la probabilidad de encontrar un resultado altamente probable para Influenza A, con el sistema de puntos de Winthrop en los pacientes con Influenza A, y a su vez la probabilidad de encontrar un resultado de baja probabilidad para Influenza A, con el sistema de puntos de Winthrop para aquellos pacientes sin Influenza A; esto en la población total incluida en nuestro estudio. De la misma forma en la tabla 12 para pacientes menores de 5 años. El mismo análisis en la tabla 13 para pacientes mayores de 6 años. El mismo ejercicio en la tabla 14 para pacientes mayores de 65 años. Y por ultimo en la tabla 15 un análisis similar a los anteriores para pacientes con comorbilidades.

Tabla 11 Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo, CPP, CPN, en la población total con sus respectivos intervalos de confianza 95% (límite inferior y superior)

Parámetro	Valor	Inferior – Superior
Sensibilidad	97.44%	86.82 – 99.55
Especificidad	91.82%	85.18 – 95.64
Valor Predictivo Positivo	80.85%	67.46 – 89.58
Valor Predictivo Negativo	99.02%	94.65 – 99.83
CPP	11.9	9.565 – 14. 83
CPN	35.8	5.03 – 254

Fuente: Instrumento de recolección de datos
 Autor: Md. Salazar Rafael, Md. Yáñez Leonardo

Estos valores para los menores de 5 años fueron:

Tabla 12 Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo, CPP, CPN en menores de 5 años con sus respectivos intervalos de confianza 95% (límite inferior y superior)

Parámetro	Valor	Inferior – Superior
Sensibilidad	100%	64.57 – 100
Especificidad	96.3%	87.46 – 98.98
Valor Predictivo Positivo	77.78%	45.26 – 93.68
Valor Predictivo Negativo	100%	93.12 – 100
CPP	27	10.13 – 71.94
CPN	0	0

Fuente: Instrumento de recolección de datos
Autor: Md. Salazar Rafael, Md. Yáñez Leonardo

En población mayor de 6 años:

Tabla 13 Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo, CPP, CPN en mayores de 6 años con sus respectivos intervalos de confianza 95% (límite inferior y superior)

Parámetro	Valor	Inferior – Superior
Sensibilidad	96.97%	84.68 – 99.46
Especificidad	89.09%	78.17 – 94.9
Valor Predictivo Positivo	84.21%	69.58 – 92.56
Valor Predictivo Negativo	98%	89.5 – 99.65
CPP	8.889	6.4 – 12.35
CPN	29.4	4.12 – 209.73

Fuente: Instrumento de recolección de datos
Autor: Md. Salazar Rafael, Md. Yáñez Leonardo

En la población mayor de 65 años:

Tabla 14 Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo, CPP, CPN en mayores de 65 años con sus respectivos intervalos de confianza 95% (límite inferior y superior)

Parámetro	Valor	Inferior – Superior
Sensibilidad	100%	64,57 – 100
Especificidad	90%	59.58 – 98.1
Valor Predictivo Positivo	87.5%	52.91 – 97.76
Valor Predictivo Negativo	100%	70.08 – 100
CPP	10	1.409 – 70.99
CPN	0	0

Fuente: Instrumento de recolección de datos
Autor: Md. Salazar Rafael, Md. Yáñez Leonardo

En los pacientes que fueron diagnosticados de comorbilidades:

Tabla 15 Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo, CPP, CPN en pacientes con comorbilidades con sus respectivos intervalos de confianza 95% (límite inferior y superior)

Parámetro	Valor	Inferior – Superior
Sensibilidad	90%	59.58 – 98.21
Especificidad	88.24%	65.66 – 96.71
Valor Predictivo Positivo	81.82%	52.3 – 94.86
Valor Predictivo Negativo	93.75%	71.67 – 98.89
CPP	7.65	2.802 – 20.88
CPN	8.82	1.22 – 63.73

Fuente: Instrumento de recolección de datos
Autor: Md. Salazar Rafael, Md. Yáñez Leonardo

CAPÍTULO V

5. DISCUSIÓN

En esta investigación se incluyeron 149 casos que fueron atendidos con síntomas respiratorios agudos, con enfermedad tipo influenza, en el departamento de emergencias del Hospital Pablo Arturo Suárez, de la ciudad de Quito, en el primer trimestre del año 2018. Se constató un predominio del sexo masculino y de los pacientes en edad pediátrica, especialmente de lactantes y pre-escolares.

Estos resultados coinciden con el patrón epidemiológico descrito para la influenza estacional, que tiene picos cada dos o tres años, afectando en su mayoría a los niño/as (20-30%) y en menor proporción a los adultos (10-20%). En este trabajo, la afectación de pacientes pediátricos ascendió a más de la mitad de los casos (n=85; 57%), sin embargo; no se reportaron fallecidos menores de 18 años, lo que resulta alentador, al comparar con los informes publicados por Shang, *et al.*, (2018), para quienes la mortalidad pediátrica por Influenza A, ha ido en ascenso desde al año 2010; con más de 113 muertes anuales, siendo más afectados los lactantes menores de 6 meses de edad, seguidos por los niños entre 6 y 24 meses.

Si bien en esta serie de casos predominaron los niños/as menores de un año, seguidos por el rango de entre uno y cinco años, no se reportó ninguna muerte en menores de edad. El riesgo de enfermar y morir por influenza en la edad pediátrica se incrementa en los primeros meses de vida, en casos de malformaciones congénitas concomitantes, o afecciones congénitas del sistema nervioso central, como la parálisis cerebral infantil (PCI), sin embargo, más de la mitad de las muertes reportadas en edad pediátrica es en pacientes sanos (Biondo, y otros, 2018). La mayoría de los investigadores coinciden en el rol protector que tiene la vacunación en estos pacientes (Coelingh, Olajide, MacDonald, y Yogev, 2015; Halsey, y otros, 2015). De acuerdo a

los reportes del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Atlanta, en la epidemia de influenza del año 2018 murieron más niños/as que en las epidemias de 2012-2013 y que más del 80% de estas muertes, fue en niño/as que no habían sido vacunados en el último año (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2018).

En esta investigación, a excepción de un adulto mayor, el resto de los casos que habían sido vacunados eran menores de 18 años, sin embargo, la prevalencia de vacunación no fue elevada, si se tiene en cuenta que menos del 20% de los pacientes habían sido vacunados (n=29; 19,5%) y que ninguno de los casos que falleció estaba vacunado. Sin embargo al efectividad de la vacuna fue del 60% con un factor prevenible en expuestos del 96.4% en la población del estudio.

En cuanto a los adultos analizados en esta investigación, se obtuvo una distribución bastante similar en los rangos de 36-54 años (n=15; 10,1%); 55-70 años (n=16; 10,7%) y en los mayores de 70 años (n=14; 9,4%), aunque en la mayoría de las investigaciones consultadas se menciona que el riesgo se incrementa en los adultos mayores de 65 años, con comorbilidades de cualquier tipo, especialmente las respiratorias y cardiovasculares (Zolotusca, y otros, 2014; Gómez, y otros, 2014); sin embargo, se sabe que en la pandemia de influenza AH1N1 del año 2009, hasta el 80% de los fallecidos eran personas menores de 65 años, aunque con comorbilidades (Grohskopf, y otros, 2017). Estas últimas afectaron al 7,4% de los casos analizados en el presente estudio.

La incidencia de influenza AH1N1 fue de 24,2% en este trabajo (n=36) y la de influenza AH3N2, fue del 2,0% (n=3), con un claro predominio de la cepa AH1N1. Ambas son las cepas predominantes en las epidemias y pandemias que ocurrieron en los

años anteriores, junto a algunas cepas de influenza B (Victoria y Yamagata). El predominio de las cepas AH1N1 también ha sido descrito por Tivane, *et al.*, (2018); sin embargo, en la epidemia del año 2018 en los Estados Unidos, el 86,1% de los casos diagnosticados fueron causados por la cepa AH3N2, mientras que la AH1N1 fue responsable de solamente el 13,8% de los casos y en una menor cuantía (0,3%) hubo una coinfección por ambas cepas; reportándose además la circulación de una nueva cepa de virus de influenza A, en la ciudad de Ohio, que es una variante de influenza A H1N2; que suma a la lista de los 14 variantes serológicas descritas en lo que va del año, dentro de las que predominan las variantes de la AH3N2; y de AH1N2 (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2018).

Para Woyesa, *et al.*, (2018), influenza AH3N2 también prevaleció sobre la AH1N1 en Etiopía, que representó el 32,5% de los casos analizados. En el trabajo mencionado, la positividad de la prueba molecular de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) para influenza se reporta en 20,6%, cifra que es inferior a la obtenida en esta investigación, en la que hasta el 26,2% de los casos obtuvo una prueba molecular de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) positivo para influenza A; lo que pudiera estar en relación con las diferencias en los tamaños muestrales que en este trabajo fue de solo 149 casos, mientras que en la investigación mencionada fue de 4799 muestras, en el que además, los niños menores de un año fueron minoría, lo que es otro punto de diferencia con esta investigación.

Para Altas, *et al.*, (2016), también hubo un predominio de las cepas AH3N2 en Turquía, en la epidemia de 2011-2012, mientras que la incidencia de AH1N1 fue bastante más baja en esta población; sin embargo, estos investigadores describen un

cambio en el patrón epidemiológico después del año 2013, en que la incidencia fue mayor para las cepas AH1N1.

El Ministerio de Salud Pública del Ecuador (2018), en enero de 2018 publicó en su actualización epidemiológica un predominio de las cepas AH1N1, seguidas por las AH3N2; coincidiendo esto con lo obtenido en esta investigación.

El Oseltamivir se utilizó en el 28,2% de los casos que se analizaron en este trabajo; lo que es una cifra baja, si se parte de que todos los pacientes tenían una enfermedad tipo influenza, además, se obtuvo que este se utilizó más en pacientes con baja probabilidad de tener influenza, según el sistema de puntos de Winthrop (59,5%) y en pacientes en los que la RT-PCR fue negativa (66,7%).

Para McQuade y Blair (2015), el uso de Oseltamivir puede incrementar la sobrevivencia de los pacientes con influenza cuando se utiliza en los primeros cinco días del inicio de los síntomas, en pacientes con infección confirmada por influenza AH1N1 que requieren ingreso en UCI. En el presente estudio 12 pacientes (66,7%), de un total de 18 que ingresaron a UCI, recibieron la terapia antiretroviral

En esta investigación se determinó que el sistema de puntos de Winthrop tuvo una sensibilidad de 97,4% y especificidad de 91,8% para el diagnóstico de influenza A, en la población total con síntomas respiratorios agudos. Así como un VPP de 80.85% y un VPN de 99.02%, de igual forma un valor mas alto de CPN, lo que nos hace pensar que el sistema de puntos tiende a ser mas específico que sensible en la población analizada en este estudio. Y aunque se trata de un sistema de puntos que fue diseñada inicialmente para la población adulta (Cunha, *et al.*, 2009), la literatura no la descarta para la utilización en la población pediátrica, por lo que se analizamos cuidadosamente en la población menor de 5 años, donde tuvo el mismo comportamiento que en la

población mayor de 6 años y de igual manera en la población mayor de 65 años, lo que nos obliga a reiterar mas en su valor específico que sensible, por lo que al encontrarnos en la práctica médica de emergencias, al tener un casos sospechoso; y a este aplicar el sistema de puntos de Winthrop al ser de baja probabilidad podemos enviarlo con tratamiento ambulatorio sintomático, pero al tener una mediana o alta probabilidad, deberíamos ingresar al paciente para continuar con el análisis diagnóstico con la realización de la RT – PCR para influenza A, y la terapia antiretroviral indicada.

De igual forma se realizó el análisis del rendimiento diagnóstico del sistema de puntos en aquellos pacientes con presencia de comorbilidades, teniendo el mismo rendimiento y comportamiento que el descrito para los anteriores grupos etarios; por lo que según este estudio; el sistema de puntos tiene la misma aplicabilidad tanto para aquellos pacientes con comorbilidades, como para los pacientes sin comorbilidades. Siendo mas especifica que sensible, lo que descartaría el ingreso hospitalario, terapia antiretroviral y prueba de confirmación con seguridad a pacientes que presenten baja probabilidad según el sistema de puntos, y aquellos pacientes con comorbilidades que tenga mediana o alta probabilidad, pues continuarían con el ingreso, su terapia farmacológica y la prueba molecular de confirmación.

Los creadores de este sistema de puntos obtuvieron poca relación entre la probabilidad alta de tener influenza (puntuaciones elevadas) y la positividad del RT-PCR para influenza, por lo que crearon una triada diagnóstica especial para estos pacientes, con RT-PCR negativa y sospecha elevada de influenza, para pacientes adultos, en la que la presencia de fiebre elevada, mialgias y radiografía de tórax sin infiltrados focales (Cunha, *et al.*, 2010). Sin embargo, en esta investigación se obtuvo un grado de correlación significativa para la probabilidad alta de tener influenza, según el sistema de puntos de Winthrop y el resultado positivo de RT-PCR (n=38; 97,4%).

En esta investigación, se obtuvo un 8,2% (n=9) de falsos positivos y un 2,6% de falsos negativos (n=1) con el sistema de puntos de Winthrop, lo que es un resultado bastante superior al obtenido por los creadores del sistema de puntos, hace 9 años, cuando se obtuvo hasta un 30% de falsos negativos en las pruebas rápidas; con las diferencias propias del contexto en que se realizó la investigación, el número de pacientes superior al de este trabajo. (*Burke A, et al, 2010*)

El sistema de puntos de Winthrop parece ser un instrumento bastante útil en el departamento de emergencias para predecir la probabilidad de que un paciente con síntomas respiratorios agudos tenga influenza, pero es aún más útil para descartar la presencia de Influenza A en dichos pacientes, inclusive se planteó que pueda contribuir a discriminar la presencia de neumonías atípicas de una infección por influenza A (Cunha, Syed, Mickail, & Strollo, 2010); incluye variables de la anamnesis, del examen físico, de laboratorio y patrones radiográficos; por lo que pudiera ser un poco engorrosa su aplicación, aunque ha obtenido sus mejores resultados en la época de alza epidemiológica de influenza A.

A pesar de no encontrarse publicaciones sobre la validación exclusiva de este sistema de puntos en edad pediátrica, los resultados analizados en esta investigación describen el mismo comportamiento tanto para adultos como para la población pediátrica por lo que creemos que el sistema de puntos posee la misma utilidad diagnóstica en las diferentes poblaciones estratificadas por edades, sin embargo sería de gran utilidad continuar con este tema de investigación en un futuro para modificarla exclusivamente para la población pediátrica, especialmente lactantes.

5.1 Limitaciones del estudio

La principal limitación encontrada en el estudio fue que se tuvo que trabajar solo con los pacientes que se hicieron RT – PCR para Influenza A, ya que hubiese sido adecuado trabajar con toda la población que acudió por síntomas respiratorios al Hospital Pablo Arturo Suarez durante el periodo establecido; para así poder identificar en ellos, tanto los falsos positivos como negativos, a la prueba molecular RT- PCR para influenza A.

Otra limitante importante fue la calidad de los datos documentados en las historias clínicas, sin embargo pudo ser solventada por la minuciosidad de la información obtenida tratándose de esta patología

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 Conclusiones

La incidencia de influenza cepas AH1N1 fue de 24,2% y de AH3N2 fue de 2,0%, con una mortalidad general de 2,0%,

La eficacia de la vacuna al parecer es alta, ya que ninguno de los pacientes fallecidos estaba vacunado.

Hubo un predominio de pacientes de sexo masculino pediátricos en el primer trimestre del año 2018 con enfermedad tipo influenza que acudieron al departamento de emergencias del Hospital Pablo Arturo Suárez.

La división en dos categorías de la escala de Winthrop propuesta en el presente estudio, permite obtener alto puntaje en el Valor Predictivo Negativo, ya que en todos los subgrupos etáreos estudiados y en los pacientes que presentaron comorbilidades, sus valores superaron el 90%, lo que indica que la escala, tal y como se la dividió en este estudio es adecuada para descartar la presencia de AH1N1, es decir, si un paciente al que se le aplica la escala, el puntaje es bajo, por tanto negativo, la probabilidad de que se trate de un verdadero negativo es muy alta.

6.2 Recomendaciones

Estudiar la eficacia de la vacuna en nuestro país y las razones para no vacunarse, dada la tasa de mortalidad encontrada

Profundizar en la modificación del sistema de puntos en edad pediátrica especialmente lactantes, para facilitar su uso en el servicio de emergencias pediátricas

En las estrategias de prevención sería adecuado se tome en cuenta los grupos que aparecen como más vulnerables, es decir, los varones en edad pediátrica de acuerdo a los hallazgos del presente estudio

Se propone el uso del sistema de puntos de Winthrop en pacientes con enfermedad tipo influenza en el departamento de emergencias, sobre todo para descartar la presencia de la enfermedad

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aceituno, D., Fica, A., Fasce, R., Andrade, W., & Díaz, C. (2017). Glomerulonefritis aguda con requerimiento de diálisis asociada a influenza A H1N1pdm09. Comunicación de dos casos. *Rev. chil. infectol*, 34(1), 76-81. doi:<http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182017000100013>
- Altaş, A., Bayrakdar, F., & Korukluoğlu, G. (2016). Influenza surveillance in five consecutive seasons during post pandemic period: results from National Influenza Center, Turkey. *Mikrobiyol Bul*, 50(3), 401-417. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27525396>.
- Anderson, K., Simasathien, S., Watanaveeradej, V., Weg, A., Ellison, D., Suwanpakdee, D., . . . Phonpakobsin, T. (2018). Clinical and laboratory predictors of influenza infection among individuals with influenza-like illness presenting to an urban Thai hospital over a five-year period. *PLoS One*, 13(3), 19-25. doi:10.1371/journal.pone.0193050.
- Biondo, G., Santana, J., Lago, P., Piva, J., Souza, P., Gaulke, J., & Sebben, J. (2018). Impact of A/H1N1 influenza in children at a Brazilian University Hospital. *Braz J Infect Dis*, 22(3), 219-223. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29879425>.
- Burke, A., & Cunha, M. (2010). Swine Influenza (H1N1) Pneumonia: Clinical Considerations. *Infectious Disease Clinics of North America*, 24(1), 203-228. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891552009000737?via%3Dihub>.

- Center for Disease Control and Prevention. (2015). *Information on Rapid Molecular Assays, RT-PCR, and other Molecular Assays for Diagnosis of Influenza Virus Infection*. Atlanta. Obtenido de <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/molecular-assays.htm>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2018). *CDC Reported Flu Deaths in Children Exceeds Seasonal High*. Atlanta. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/spotlights/reported-flu-children-deaths.htm>: CDC.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2018). *Weekly U.S. Influenza Surveillance Report. 2017-2018 Influenza Season Week 34 ending August 25, 2018*. Atlanta. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/>: CDC.
- Cheng, J. Z., Tao, J., Li, B., Shi, Y., & Liu, H. (2018). Effects of the S42 residue of the H1N1 swine influenza virus NS1 protein on interferon responses and virus replication. *Virology*, 57-63. doi: 10.1186/s12985-018-0971-1.
- Coelingh, K., Olajide, I., MacDonald, P., & Yogeve, R. (2015). Efficacy and effectiveness of live attenuated influenza vaccine in school-age children. *Expert Review Vaccines*, 14(10), 1331-1346. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26372891>.
- Cowling, B., Chui, C., Lim, W., Wu, P., Hui, C., Peiris, J., & Chan, E. (2018). Use of influenza antivirals in patients hospitalized in Hong Kong, 2000-2015. *PLoS One*, 13(1), 19-25. doi: 10.1371/journal.pone.0190306
- Cunha, B., Schoch, P., & Pherez, F. (2009). Diagnostic Importance of Relative Lymphopenia as a Marker of Swine Influenza (H1N1) in Adults. *Clinical Infectious Diseases*, 49(9), 1454-1456. Disponible en:

https://www.researchgate.net/publication/26890471_Diagnostic_Importance_of_Relative_Lymphopenia_as_a_Marker_of_Swine_Influenza_H1N1_in_Adults.

Cunha, B., Syed, U., Mickail, N., & Strollo, S. (2010). Rapid clinical diagnosis in fatal swine influenza (H1N1) pneumonia in an adult with negative rapid influenza diagnostic tests (RIDTs): Diagnostic swine influenza triad. *Heart and Lung*, 47(3), 78-89. Disponible en: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.620.6274&rep=rep1&type=pdf>. doi:10.1016/j.hrtlng.2009.10.002

Cunha, B., Syed, U., Stroll, S., Mickail, N., & laguerre, M. (2009). Winthrop-University Hospital Infectious Disease Division's swine influenza (H1N1) pneumonia diagnostic weighted point score system for hospitalized adults with influenza-like illnesses (ILIs) and negative rapid influenza diagnostic tests (RIDTs). *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*, 38(6), 534-538. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147956309002350>. doi:<https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2009.09.005>

Demicheli, V., Jefferson, T., Di Pietroni, C., Ferroni, C., Thorning, S., Thomas, R., & Rivelti, A. (2018). Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*, 48(2), 48-52. doi: 10.1002/14651858.CD004876.pub4

Demicheli, V., Jefferson, T., Ferroni, E., Rivetti, A., & Di Pietroni, C. (2018). Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 12(3), 12-19. doi: 10.1002/14651858.CD001269.pub6

Domínguez, A., Romero, A., Soldevila, N., Godoy, P., Jané, M., Martínez, A., . . . Rius, C. (2018). Effectiveness of antiviral treatment in preventing death in severe

- hospitalised influenza cases over six seasons. *Epidemiol Infect*, 26(3), 1-10.
doi:10.1017/S0950268818000663
- Dunkle, L., Izikson, R., Patriarca, P., Goldenthal, K., Cox, M., & Treanor, J. (2016). Safety and Immunogenicity of a Recombinant Influenza Vaccine: A Randomized Trial. *Pediatrics*, 20(1), 21-27. doi:10.1542/peds.2017-3021
- Ekstrand, J. (2012). Neurologic complications of influenza. *Semin Pediatr Neurol*, 19(3), 96-100. doi:10.1016/j.spen.2012.02.004
- Fiore, A., Panoskaltzis, A., Agan, A., Mistry, A., Thomas, P., & Mathay, M. (2017). Cytokine Profiles of Severe Influenza Virus-Related Complications in Children. *Front Immunol*, 14-23. doi: 10.3389/fimmu.2017.01423
- Freitas, A., & Donalisio, M. (2018). Excess of Mortality in Adults and Elderly and Circulation of Subtypes of Influenza Virus in Southern Brazil. *Front Immunol*, 16(3), 19-25. doi:10.3389/fimmu.2017.01903
- Fry, A., Goswamii, D., Nahar, K., Sharmin, A., Rahman, M., Gubareva, L., . . . Brooks, W. (2014). Efficacy of oseltamivir treatment started within 5 days of symptom onset to reduce influenza illness duration and virus shedding in an urban setting in Bangladesh: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*, 14(2), 109-118. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24268590>.
- Gentile, A., Lucion, M., Del Valle, J., Martínez, A., Romanin, V., Bakir, J., . . . Mistchenko, J. (2018). Influenza virus: 16 years' experience of clinical epidemiologic patterns and associated infection factors in hospitalized children in Argentina. *PLoS One*, 13(3), 19-28. doi:10.1371/journal.pone.0195135

- Gómez, A., Magaña, M., Bernal, S., Araujo, J., Comas, A., Alonso, E., . . . Noyola, D. (2014). Risk factors for severe influenza A-related pneumonia in adult cohort, Mexico, 2013-14. *Emerg Infect Dis*, 20(9), 1554-1558. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25148014>.
- Grohskopf, L., Sokolow, L., Broder, K., Walter, E., Bresse, J., Fry, A., & Jernigan, D. (2017). Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2017-18 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep*, 66(2), 1-20. doi: 10.15585/mmwr.rr6602a1.
- Halsey, N., Talaat, K., Greenbaum, A., Menash, E., Dudley, M., Proveaux, T., & Salmon, D. (2015). The safety of influenza vaccines in children: An Institute for Vaccine Safety white paper. *Vaccine*, 33(5), 80-84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26822822>.
- Hardelid, P., Kapetanstrataki, M., Norman, L., Fleming, L., Lister, P., Gilbert, R., & Parslow, R. (2018). Characteristics and mortality risk of children with life-threatening influenza infection admitted to paediatric intensive care in England 2003-2015. *Respir Med*, 13(7), 23-29. doi: 10.1016/j.rmed.2018.02.012
- Herfst, S., Imai, M., Kawaoka, R., & Fouchier, R. (2014). Avian Influenza Virus Transmission to Mammals. *Influenza Pathogenesis and Control*, 1(1), 137-155. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F82_2014_387.
- Hou, Y., Tan, Y., Lim, W., Lee, V., Tan, L., Chen, ., M., & Yap, P. (2018). Adequacy of public health communications on H7N9 and MERS in Singapore: insights from a community based cross-sectional study. *BMC Public Health*, 18(1), 436-442. doi:10.1186/s12889-018-5340-x

- Innauzzi, M., De Robertis, E., Piazza, O., Rispoli, F., Servillo, G., & Tufano, R. (2011). Respiratory failure presenting in H1N1 influenza with Legionnaires disease: two case reports. *Journal of Medical Case Reports*, 5(520), 2-5.
- Ishiguro, N., Koseki, N., Kaiho, M., Ariga, T., Kikuta, H., Oba, K., . . . et., a. (2018). Clinical effectiveness of four neuraminidase inhibitors (oseltamivir, zanamivir, laninamivir, and peramivir) for children with influenza A and B in the 2014-2015 to 2016-2017 influenza seasons in Japan. *J Infect Chemother*, 21(18), 30-37. doi:10.1016/j.jiac.2018.01.013
- Jefferson, T., Jones, M., Doshi, P., del Mar, C., Hama, R., Thompson, M., . . . Mahtani, K. (2014). Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*, 10(4), 89-95. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24718923>.
- Jefferson, T., Jones, M., Doshi, P., Spencer, E., Onakpoya, I., & Heneghan, C. (2014). Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ*, 34(8), 25-45. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24811411>.
- Kadam, R., & Wilson, I. (2018). A small-molecule fragment that emulates binding of receptor and broadly neutralizing antibodies to influenza A hemagglutinin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 20(1), 73-79. doi:10.1073/pnas.1801999115
- Kheiri, B., Abu, E., Salih, A., Al Qasmi, M., & Bachuwa, G. (2017). Acute disseminated encephalomyelitis following Influenza A pneumonia. *Clin Case Rep*, 6(2), 436-438. doi:10.1002/ccr3.1353
- Kwong, J., Schawartz, K., Campitelli, M., Chung, H., Crowcroft, N., Karnauchow, T., . . . Ko, T. (2018). Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed

- Influenza Infection. *N Engl J Med*, 376(4), 345-353.
doi:10.1056/NEJMoa1702090
- Lee, N., Leo, Y., Cao, B., Chan, P., Kyaw, W., Uyeki, T., . . . Cheung, C. (2015). Neuraminidase inhibitors, superinfection and corticosteroids affect survival of influenza patients. *Eur Respir J*, 45(6), 1642-1652.
doi:10.1183/09031936.00169714
- Li, H., Weng, H., Lan, C., Zhang, H., Wang, X., Pan, J., . . . Huang, J. (2018). Comparison of patients with avian influenza A (H7N9) and influenza A (H1N1) complicated by acute respiratory distress syndrome. *Medicine (Baltimore)*, 97(12), 194-203. doi:10.1097/MD.0000000000010194
- Lin, W., Chang, L., Lee, L., Tang, K., Li, C., & Eng, H. (2014). Clinical diagnosis of pandemic A(H1N1) 2009 influenza in. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 8(1), 91-98. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/irv.12182>.
- Lucion, M., Juárez, V., Viegas, M., Castellano, V., Romainin, V., Grobaporto, M., . . . Mistchenko, A. (2014). Respiratory syncytial virus: clinical and epidemiological pattern in pediatric patients admitted to a children's hospital between 2000 and 2013. *Arch Argent Pediatr*, 112(5), 397-404. doi:10.1590/S0325-00752014000500003.
- McQuade, B., & Blair, M. (2015). Influenza treatment with oseltamivir outside of labeled recommendations. *Am J Health Syst Pharm*, 72(2), 112-116. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25550133>.
- Ministerio de Salud Pública . (2018). *Actualización de los casos de Influenza en el Ecuador 2017-2018*. Quito. Disponible en:

<https://www.salud.gob.ec/actualizacion-de-los-casos-de-influenza-en-el-ecuador-informe-al-13-de-enero-de-2018/>: MSP.

Nakamura, S., Muyazaki, T., Izumikawa, K., Kakeya, H., Saisho, Y., Yanagihara, K., . . . Kohno, S. (2017). Efficacy and Safety of Intravenous Peramivir Compared With Oseltamivir in High-Risk Patients Infected With Influenza A and B Viruses: A Multicenter Randomized Controlled Study. *Open Forum Infect Dis*, 4(3), 129-136. doi: 10.1093/ofid/ofx129

National Institute for Health and Care Excellence . (2008). *Oseltamivir, amantadine (review) and zanamivir for the prophylaxis of influenza*. Londres. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta158/resources/oseltamivir-amantadine-review-and-zanamivir-for-the-prophylaxis-of-influenza-82598321461957>: NICE.

Ribeiro, A., Pellini, A., Kitagawa, B., Margues, D., Madalosso, G., Fred, J., . . . et., a. (2018). Severe influenza A(H1N1)pdm09 in pregnant women and neonatal outcomes, State of Sao Paulo, Brazil, 2009. *PLoS One*, 13(3), 43-50. doi: 10.1371/journal.pone.0194392

Richard, M., & Fouchier, R. (2016). Influenza A virus transmission via respiratory aerosols or droplets as it relates to pandemic potential. *FEMS Microbiol Rev*, 40(1), 68-85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26385895>.

Rondy, M., Gherasim, A., Casado, I., Luanay, O., Rizzo, C., Pitigoi, D., & Mickieni, A. (2017). Low 2016/17 season vaccine effectiveness against hospitalised influenza A(H3N2) among elderly: awareness warranted for 2017/18 season. *Euro Surveill*, 22(41), 17-19. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5710120/pdf/eurosurv-22-41-2.pdf>.

Shang, M., Blanton, L., Brammer, L., Olsen, S., & Fry, A. (2018). Influenza-Associated Pediatric Deaths in the United States, 2010–2016. *Pediatrics*, *141*(4), 20-29. Disponible en:

<http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2018/02/09/peds.2017-2918.full.pdf>.

Sun, Y., Wang, Q., Yang, G., Lin, C., Zhang, Y., & Yang, P. (2016). Weight and prognosis for influenza A(H1N1)pdm09 infection during the pandemic period between 2009 and 2011: a systematic review of observational studies with meta-analysis. *Infect Dis (Lond)*, *48*(11), 813-822. doi:10.1080/23744235.2016.1201721

Tivane, A., Daniels, R., Nguenha, N., Machalele, L., Nacoto, A., Pale, M., . . . Muteto, D. (2018). Antigenic and genetic characterization of influenza viruses isolated in Mozambique during the 2015 season. *PLoS One*, *13*(7), 12-18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30048502>.

Valent, F., & Gallo, T. (2018). Influenza vaccine effectiveness in an Italian elderly population during the 2016-2017 season. *Ann Ist Super Sanità*, *54*(1), 67-71. Disponible en: http://old.iss.it/binary/publ/cont/ANN_18_01_13.pdf.

Vemula, S., Zhao, J., Liu, J., Wang, X., Biswass, S., & Hewlet, I. (2016). Current Approaches for Diagnosis of Influenza Virus Infections in Humans. *Viruses*, *8*(4), 96-101. doi:10.3390/v8040096

Vincent, A., Awada, L., Brown, I., Chen, H., Dauphin, G., Donis, R., & Culhane, M. (2014). Review of influenza A virus in swine worldwide: a call for increased

surveillance and research. *Zoonoses Public Health*, 61(1), 4-17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23556412>.

World Health Organization . (2013). *18th edition. Essential Medicines*. Ginebra. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/93142/EML_18_eng.pdf?jsessionid=B85488FC3E39BE3290E52C0801CBFF80?sequence=1: WHO.

Worobey, M., Han, G., & Rambaut, A. (2014). Genesis and pathogenesis of the 1918 pandemic H1N1 influenza A virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111(2), 8107-8112. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24778238>.

Woyessa, A., Mengesha, M., Belay, D., Tayachew, A., Ayele, W., Beyene, B., . . . Amare, B. (2018). Epidemiology of influenza in Ethiopia: findings from influenza sentinel surveillance and respiratory infection outbreak investigations, 2009-2015. *BMC Infect Dis*, 18(1), 449-454. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30176806>.

Zatorski, P., Adamczyk, A., Kosieradzki, M., Baczkowska, T., Kosson, D., & Trzebicki, J. (2018). Fatal Acute Respiratory Distress Syndrome Due to Influenza A (H1N1) Infection in Patients After Kidney Transplantation: A Report of Five Cases. *Ann Transplant*, 30(23), 218-223. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29599422>

Zolotusca, L., Jorgensen, P., Popovici, O., Pistol, A., Popovici, F., Widdowson, M., . . . Ivanciuc, A. (2014). Risk factors associated with fatal influenza, Romania, October 2009-May 2011. *Influenza Other Respir Viruses*, 8(1), 8-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24251915>.

Buitrón Luis. (2016). Herramientas para el análisis de datos en Epidemiología. 83-102

ANEXOS

Anexo 1 Sistema de puntos de Winthrop

SISTEMA DE PUNTOS DE WINTHROP PARA INFLUENZA A	
Síntomas	
Inicio Hiperagudo	+3
Postración Severa	+5
Dolores Musculares Generalizados	+ 3
Dolor Retro – Orbital	+ 5
Dolores severos de nuca y región Lumbar	+5
Signos	
Fiebre mayor a 39 C	+ 2
Tos Seca	+ 1
Sufusión Conjuntival	+ 5
Hemoptisis	+ 3
Rales Localizados	- 3
Cianosis	+ 5
Pruebas de Laboratorio	
Leucocitosis	- 5
Leucopenia	+ 3
Linfopenia relativa	+ 3
Trombocitopenia	+ 3
RX de Tórax	
Sin infiltrados o Con mínimos infiltrados en menos de 48 horas	+ 3
Infiltrados parciales bilaterales en más de 48 horas	+ 5
Infiltrados Focalizados o segmentarios	-5
Interpretación:	
>20 = Alta probabilidad de Influenza A severa	
10-20 = Probabilidad Moderada de Influenza A	
<10 = Improbable Influenza A	

Fuente: Cunha, B., Syed, U., Stroll, S., Mickail, N., & laguerre, M. (2009). Winthrop-University Hospital Infectious Disease Division's swine influenza (H1N1) pneumonia diagnostic weighted point score system for hospitalized adults with influenza-like illnesses (ILIs) and negative rapid influenza

diagnostic tests (RIDTs). *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*, 38(6), 534-538.
Disponibile en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147956309002350>

