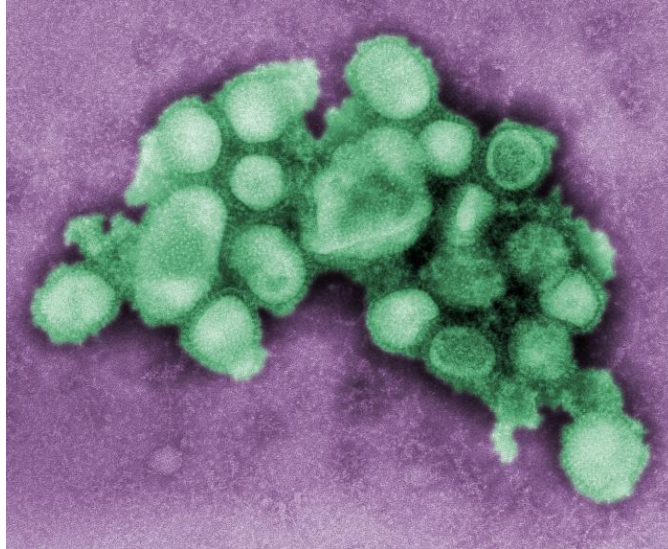


**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**“JOSÉ ASSEF YARA”**



**INTERVENCIÓN EDUCATIVA SOBRE INFLUENZA A H1N1 2009**  
**EN MÉDICOS DEL ÁREA DE SALUD “BELKYS SOTOMAYOR”.**

**AUTOR: Dr Michel Salinas Batista**

**Especialista de 1er grado en Medicina General Integral**

**Profesor Instructor**

**TUTOR: Dr. Manuel Salinas Pérez**

**Especialista de 1er grado en Medicina Interna**

**Máster en Enfermedades Infecciosas**

**Profesor Instructor**

**Tesis para optar por la categoría de Máster en**  
**Enfermedades Infecciosas**

**“Año 2010”**

## **Dedicatoria**

A todos los médicos de vocación genuina que ven en su ciencia la posibilidad de aliviar la pena de los que sufren. A los que se esfuerzan por hacer bien “el bien”.

## **Agradecimientos**

Primero a Dios, de quien desciende toda buena dádiva y don perfecto. Gracias a mi padre, el Dr Manuel Salinas Pérez, tutor de esta tesis e inspiración personal, a los Doctores Rafael García Cabrera, Maikel Roque Pérez y a la Dra en Ciencias Yaerci Díaz Echavarría, que dedicaron de su valioso tiempo y conocimiento en la revisión de este trabajo. A mis profesores de Maestría Dr Fernando Díaz Mizos y Vivian Couce Herrera por compartir exhortaciones y conocimiento de excelencia durante todo un año. A mi esposa, por su apoyo incondicional durante todos estos meses de estudio, a los médicos dispuestos a superarse que aceptaron participar en el programa de intervención, a todos los que me ayudaron y pueda pasar por alto inadvertidamente.

## **RESUMEN**

Se realizó un estudio preexperimental (antes-después) para evaluar la eficacia de una intervención educativa participativa, con el objetivo de elevar el nivel de conocimiento sobre Influenza A H1N1 2009, en médicos del Policlínico Docente Universitario “Belkys Sotomayor Álvarez” del municipio Ciego de Ávila, en el período de mayo a septiembre del 2010.

Del universo de 65 médicos que laboran actualmente en la unidad, se seleccionó previo consentimiento informado, un total de 39 que cumplían con todos los criterios de inclusión de la investigación y no poseían ningún criterio excluyente. A los mismos se les aplicó una encuesta diagnóstica que permitió identificar el nivel de conocimientos antes de la intervención educativa, según criterios educativos de “adecuado” e “inadecuado”, lo que constituyó la fuente primaria de la obtención de la información.

La intervención educativa desarrollada a continuación incluyó diferentes métodos y técnicas (conferencias, seminarios, y dinámicas de grupo), que se realizaron de forma programada y estructuradas en diferentes secciones. Al finalizar se aplicó nuevamente la encuesta evaluativa para medir el efecto de la intervención, observándose un incremento significativo del conocimiento general sobre la influenza pandémica en los médicos participantes en el estudio, lo que puede favorecer el mejoramiento de la calidad en la atención y manejo de los pacientes con esta infección.

### Palabras clave:

Intervención educativa /Influenza AH1N1 2009 / Influenza Pandémica

## ***Índice***

Resumen

I- Introducción-----1 – 3

II- Objetivos-----5

III- Marco Teórico----- 6-26

IV- Material y Métodos-----27-33

V- Análisis y discusión de los resultados----- 34-40

VI- Conclusiones----- 41

VII- Recomendaciones----- 42

VIII- Referencias Bibliográficas----- 43-55

IX- Anexos

## Introducción

La Influenza o gripe es una enfermedad respiratoria aguda causada por una infección provocada por los virus del mismo nombre, que se dividen en 3 géneros: A, B, y C. La influenza afecta la porción superior, inferior, o a ambas, de las vías aéreas, y causa una amplia constelación de síntomas respiratorios que con frecuencia se acompaña de manifestaciones generales, como fiebre, cefalea, mialgias y debilidad. Casi todos los inviernos surgen brotes de este padecimiento, de extensión y gravedad variables, que producen una morbilidad considerable en la población general, así como una mortalidad elevada en ciertos enfermos de alto riesgo, como consecuencia principalmente de complicaciones pulmonares.<sup>1</sup>

El tratamiento incluye fundamentalmente reposo en cama, incremento en el consumo de líquidos, medidas sintomáticas (antitusígenos, antipiréticos y analgésicos), y más recientemente el uso de fármacos antivirales como los adamantanos (solo en los casos donde no se haya reportado resistencia) y los inhibidores de la neuraminidasa. Los casos severos pudieran requerir fluidos intravenosos y otras medidas de apoyo vital.<sup>2</sup>

Los brotes más extensos y graves de Influenza han sido causados por los virus de la gripe A, y ocurren casi exclusivamente en los meses de invierno en las zonas templadas de ambos hemisferios, mientras que en el trópico, las infecciones se producen durante todo el año. El hecho de que el comportamiento epidémico recurrente sea mayoritariamente por virus de la Influenza A se debe en parte a la tendencia notable de los antígenos H (Hemaglutinina) y N (Neuraminidasa) de éstos a experimentar una variación antigénica periódica. Las variaciones antigénicas mayores, denominadas cambios antigénicos, pueden guardar relación con las pandemias y se restringen a los virus de la gripe A. Desde el año 1918 han ocurrido varias pandemias de influenza A con mortalidad de millones de personas y un costo económico incalculable.<sup>1,3,4</sup>

Durante la primavera (marzo) del año 2009, un nuevo virus de influenza A (H1N1) de origen porcino, causó infección y enfermedad respiratoria aguda en humanos, en México <sup>5,6</sup>. El brote fue subsecuentemente confirmado como Influenza A H1N1.<sup>7</sup> Inicialmente se habían reportado casos clínicos sospechados en 19 de los 32 estados del país. Aunque solo 97 de los casos mexicanos habían sido confirmados por el laboratorio como Influenza A/H1N1<sup>8</sup> (12 de ellos genéticamente idénticos a los virus Influenza A/H1N1 de California<sup>7</sup>).

Ya el 5 de Mayo del 2009, se habían confirmado casi 600 casos de Influenza A H1N1 en México, incluyendo 25 muertes.<sup>9</sup>

El 7 de Abril del 2009, los CDC (Centros para el Control de las Enfermedades, del inglés "Centers for Disease Control") de los Estados Unidos determinaron que dos casos de enfermedad respiratoria febril en niños que residían en condados adyacentes en el sur de California eran causados por infección con el virus de la Influenza Porcina A H1N1<sup>10</sup> y solo 19 días después el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos declaró una emergencia de Salud Pública Nacional que involucraba a la Influenza A H1N1, citando su potencial significativo para afectar la seguridad nacional<sup>11</sup>. Ya el 5 de Mayo del 2009, se habían confirmado casi 600 casos de Influenza. El 25 de Junio del 2009 se habían confirmado 27,717 casos confirmados por laboratorio de en los Estados Unidos.<sup>8,12,13,14</sup>.

El 11 de Junio del 2009, la OMS elevó una alerta de nivel de pandemia a fase 6 (indicando una pandemia global) a causa de la infección diseminada más allá de Norte América, a Australia, el Reino Unido, Argentina, Chile, España, y Japón.<sup>8</sup> Ya el primero de Septiembre del 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó que la Influenza A H1N1 había sido confirmada en más de 200,000 personas en más de 100 países y que estaban conscientes de al menos 2185 muertes confirmadas.<sup>15</sup>

El 24 de Octubre del 2009, el presidente Obama declaró a la pandemia de Influenza A H1N1 una emergencia nacional.<sup>16</sup>

Hasta marzo del 2010, casi todos los países habían reportado casos clínicos, y la OMS había recibido informe de más de 17 700 muertes por influenza A H1N1 con confirmación por el laboratorio.<sup>17</sup> El número de casos confirmados por el laboratorio, no obstante, subestima el impacto de la pandemia. Se estima que solamente en los EUA, hasta mediados de febrero del 2010, el virus de la Influenza A (H1N1) 2009 había causado 59 millones de casos de la enfermedad, 265 000 hospitalizaciones y 12 000 muertes.<sup>18</sup>

Así pues, la propagación del virus inicialmente a la población de los Estados Unidos y Canadá <sup>19,20</sup>, y luego a nivel global, resultó en la primera pandemia de Influenza desde 1968 con circulación fuera de la temporada de la influenza habitual en el hemisferio norte (Influenza estacional).

Hasta las 12:00 horas del día 23 de marzo (hora de Cuba) se habían notificado oficialmente en la Región de las Américas 7726 casos de fallecimiento por infección con el virus de la pandemia H1N1 2009 en 35 países (incluido el nuestro).<sup>21</sup>

Por la misma fecha, en nuestra provincia de Ciego de Ávila se habían notificado 5073 ingresos hospitalarios por Enfermedad Tipo Influenza de los cuales el 21.6 % eran gestantes, el 52.1% estaba representado por niños y el 25.4% pertenecía a adultos.<sup>22</sup> Por tal motivo y teniendo en cuenta que no existe precedente de esta situación sanitaria en nuestra provincia nos trazamos el objetivo de realizar una intervención educativa sobre esta viriasis con el objetivo de incrementar el conocimiento del personal médico que labora en el área de salud de la Policlínica Docente Universitaria Belkys Sotomayor Álvarez.

## **Problemática:**

En nuestro municipio se ha reportado un gran número de casos de infección por el virus de la Influenza A H1N1 2009, que representa una cepa nueva del virus de la gripe con comportamiento pandémico no antes vista en nuestro medio, y el personal médico de la atención primaria no tiene experiencia y conocimiento suficiente para el diagnóstico y manejo adecuado de esta enfermedad.

## **Pregunta investigativa:**

¿Cómo se podría elevar el nivel de conocimiento sobre la influenza A H1N1 2009 en los médicos de nuestra área de salud?

## **Hipótesis de la investigación**

Si se realizara una intervención educativa sobre la Influenza AH1N1 2009 en los médicos de nuestra área de salud, se incrementará significativamente el conocimiento acerca de dicho tema.

## **OBJETIVOS**

### **General:**

Evaluar la eficacia de una intervención educativa diseñada para elevar el nivel de conocimiento sobre Influenza A H1N1 2009 en personal médico de la atención primaria.

### **Específicos:**

1. Evaluar la eficacia de la intervención educativa sobre Influenza AH1N1 2009 para elevar conocimientos acerca de:
  - Epidemiología de la Infección.
  - Definición de caso sospechoso, y confirmado.
  - Cuadro clínico.
  - Diagnóstico.
  - Manejo y prevención de la enfermedad.
  
2. Evaluar la eficacia de la intervención educativa para elevar el conocimiento general sobre la influenza AH1N1 2009 de la muestra estudiada.

## Marco Teórico

Los virus de la Influenza A pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae*, género *influenzavirus*. Son virus con RNA monocatenario segmentado, de 80-120 nm de diámetro, simetría helicoidal y con envoltura en la que están dispuestas espículas de naturaleza glicoproteica. Los viriones presentan forma esférica o filamentosa y en su interior se encuentra el nucleocápside helicoidal, un tubo flexible segmentado en 8 fragmentos, constituido por el RNA, la nucleoproteína y la RNA polimerasa. Por debajo de la membrana de envoltura existe gran cantidad de proteína matriz (proteína M1) que confiere estabilidad al virión; en la misma membrana se incluye una segunda proteína (M2). La envoltura deriva en parte de la membrana citoplasmática de la célula huésped. En ella hay glicoproteínas de codificación vírica con forma de proyecciones o espículas superficiales de dos tipos: hemaglutinina y neuraminidasa.<sup>4</sup>

La *hemaglutinina* (H) es el componente glicoproteico más importante y constituye un 25% de las proteínas del virus. Es un trímero de tres subunidades idénticas, con un peso molecular aproximado de 250.000 daltons. La H es responsable de la adsorción del virus a la célula huésped mediante la fijación de su extremidad libre hidrófila *N*-terminal a los receptores mucoproteicos (con ácido *N*-acetil-neuramínico o siálico) de las células del epitelio respiratorio. También se fija a receptores del mismo tipo presentes en los hematíes, circunstancia responsable del fenómeno de la hemaglutinación típico de los virus gripales; la H se expresa también en la membrana de las células infectadas. Las espículas de H participan en la entrada del virus en las células por fusión de la membrana celular y la envoltura vírica. En definitiva, la H es responsable principal de la infecciosidad del virus gripal.<sup>4,23</sup>

La *neuraminidasa* (N) es la otra espícula glicoproteica del virus gripal. Supone un 5% de las proteínas totales del virus, cada virión muestra alrededor de 200 N, lo que representa una espícula de N por cada cuatro o cinco espículas de H. La molécula de N, que tiene forma de champiñón, es un tetrámero de 240.000 daltons, compuesto por cuatro subunidades idénticas y actividad enzimática *N*-

acetil-neuraminilhidrolasa (sialidasa) que provoca la hidrólisis del ácido *N*-acetil-neuramínico presente en todas las mucinas y concretamente en los receptores para la H.

Las funciones biológicas de la N parecen vitales en el ciclo replicativo del virus gripal. Es posible que reduzca la inactivación del virus por el moco respiratorio. Interviene en la liberación del virus de la célula huésped, impide la agregación vírica y facilita la difusión de célula a célula, mejorando la capacidad infectante vírica.<sup>4, 24, 25, 26</sup>

El genoma de los virus gripales, especialmente el del virus gripal A, presenta dos características que explican su extraordinaria variabilidad antigénica. Por una parte, la segmentación del genoma posibilita que en la naturaleza se produzcan recombinaciones genéticas con intercambio de segmentos entre dos virus A distintos; por otra, todos los segmentos de RNA muestran una elevada capacidad de mutación que se traduce en variaciones en los epítomos de los antígenos que codifican. Esta variabilidad es importante y frecuente en el segmento 4 que codifica la hemaglutinina (H). El virus gripal responde al concepto de cuasiespecie acuñado para designar a los virus RNA de extrema variabilidad.<sup>1,3,4</sup>

Los virus de la gripe A se subclasifican (subtipifican) con base en los antígenos de superficie hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N). Las cepas individuales se designan de conformidad con el sitio de origen, el número del aislamiento, el año del aislamiento y el subtipo. El virus de la gripe A tiene 16 subtipos H y 9 subtipos N distintos, de los que sólo se han relacionado los subtipos H1, H2, H3, N1 y N2 con brotes extensos de enfermedad en seres humanos<sup>4</sup>. El virus de la Influenza Pandémica A (H1N1) 2009 contiene 6 genes que tienen su origen en un triple surtido de virus de linaje porcino de Norteamérica; y 2 genes (que codifican la neuraminidasa y la hemaglutinina) de virus porcinos euroasiáticos.<sup>20</sup> Aunque el virus A (H1N1) 2009 es antigénicamente distinto de otros virus de la influenza A (H1 N1) humanos y porcinos<sup>20</sup>, las cepas del virus encontradas durante la epidemia han sido antigénicamente homogéneas, y la cepa A/California/7/2009 que fue

seleccionada para elaborar las vacunas contra la Influenza pandémica es antigénicamente similar a casi todas las cepas aisladas hasta la fecha.<sup>27</sup>

Se han reconocido múltiples grupos genéticos, incluido recientemente un linaje predominante,<sup>28</sup> pero cualquier importancia clínica posible en cuanto a dichas diferencias es hasta ahora incierta. Hasta la fecha no ha ocurrido un “re-surtido” con los virus de la Influenza humana. El nivel de replicación pulmonar del virus A (H1N1) 2009 ha sido mayor que el del influenza A estacional en animales infectados experimentalmente,<sup>29,30,31</sup> pero la cepa pandémica H1N1 2009 generalmente carece de las mutaciones asociadas al incremento de la patogenicidad vistas en otros virus de la Influenza.

La mayoría de los casos de enfermedad causados por el virus H1N1 2009 han sido agudos y autolimitados, reportándose las tasas de morbilidad más altas entre niños y adultos jóvenes. El hecho de que los adultos mayores de 60 años han sido relativamente “eximidos” de la enfermedad<sup>19,32,33</sup> se debe presumiblemente a la exposición en una etapa más temprana de la vida a virus de la Influenza antigénicamente relacionados, con el desarrollo subsecuente de anticuerpos protectores con reacción cruzada.<sup>30,34</sup>

Las tasas de la enfermedad por infección del virus H1N1 2009 han variado, pero durante un brote en Nueva Zelanda, la tasa de ataque de la enfermedad se estimó en un 7,5 %, y la tasa de ataque de la infección en total se estimó en un 11%.<sup>35</sup> Se estimó que un tercio de las infecciones ocurridas en un internado fueron subclínicas.<sup>36</sup> Después del pico de una segunda ola de infección en Pittsburgh, la seroprevalencia de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación sugirió que cerca del 21 % del total de las personas y 45% de los pertenecientes al grupo de edad entre 10 y 19 años había sido infectado.<sup>37</sup>

La tasa de mortalidad total ha sido de menos del 0,5%, y el amplio rango de estimados (0.0004 a 1.47%) refleja la falta de certeza en cuanto a la determinación de los casos y el número de infecciones.<sup>38,39,40</sup>

La tasa de mortalidad estimada para los casos de enfermedad sintomática en los EUA fue de 0.048%<sup>41</sup> y en el Reino Unido de 0.026%<sup>33</sup> En contraste con

la Influenza estacional, la mayoría de los casos graves causados por el virus pandémico ha ocurrido entre niños y adultos no ancianos, y aproximadamente el 90 % de las muertes han ocurrido en menores de 65 años.

Las tasas de muerte y hospitalización han variado ampliamente entre diferentes países.<sup>42</sup> Esta última (tasa de hospitalización) ha sido mayor entre niños menores de 5 años,<sup>42</sup> y especialmente entre los menores de 1 año. La tasa de hospitalización más baja se vio entre los mayores de 65 años.<sup>43</sup> En los EUA, 32 al 45 % de los pacientes que fueron hospitalizados con influenza pandémica, fueron menores de 18 años.<sup>43,44</sup> Aproximadamente entre el 9 y el 31 % de los hospitalizados han sido ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), donde han fallecido del 14 al 16 % de los casos.<sup>43,44,45,46,47</sup>

La tasa total de mortalidad entre los hospitalizados parece ser máxima entre los pacientes de 50 años o más, y mínima entre niños.<sup>5,33,43,47</sup>

Los mecanismos de transmisión de persona a persona del virus H1N1 2009 parecen ser similar a los de la influenza estacional, pero las contribuciones relativas de las microgotas de aerosoles, la gotas más grandes y los fómites son inciertas. Las tasas de brotes secundarios de la enfermedad varían de acuerdo al ambiente y la población expuesta, pero los estimados oscilan entre un 4 y un 28%. La transmisión doméstica es máxima entre niños y mínima entre adultos mayores de 50 años de edad.<sup>48,49</sup> En los EUA e Inglaterra las tasas de brotes secundarios domésticos fueron de 7 y 13% respectivamente, con un riesgo de infección que fue mayor de 2 a 4 veces para los niños.<sup>36,48</sup>

Muchos brotes han ocurrido en escuelas, centros de cuidado diurno, campamentos y hospitales.<sup>36,50,51</sup> Los estimados del número básico de reproducción( el número medio de casos de infección transmitidos por un solo caso primario en una población susceptible) oscilan por lo general entre 1,3 y 1,7 según el ambiente, lo cual es similar o ligeramente superior a los estimados para la influenza a estacional,<sup>40,52,53</sup> pero pudieran ser tan altos como 3 a 3,6 en brotes en escuelas con gran cantidad de estudiantes.<sup>51</sup>

Aproximadamente del 25 al 50% de los pacientes con infección por el virus H1N1 2009 que fueron hospitalizados o murieron no reportaron patologías crónicas comórbidas.<sup>33,43,46,47,54</sup> Las condiciones subyacentes que se asocian a complicaciones debido a influenza estacional también representan factores de riesgos de complicación en el caso de la infección por el virus de la Influenza A H1N1 2009. Se ha visto además una mayor incidencia de Influenza H1N1 2009 grave en mujeres gestantes (especialmente durante el 2do o tercer trimestre del embarazo), en aquellas que se encuentran en las primeras 2 semanas del puerperio y en pacientes inmunodeprimidos o con trastornos neurológicos.<sup>43,44,46,55</sup> Aunque las embarazadas representan solo del 1 al 2 % de la población total, entre los pacientes con infección por el virus de la Influenza A H1N1 2009, han representado entre el 7 y el 10 % de los hospitalizados,<sup>42,43,44</sup> del 6 al 9% de los ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos,<sup>46,47</sup> y del 6 al 10 % de los pacientes fallecidos.<sup>43,55</sup> Particularmente parece haber un riesgo incrementado de muerte durante el tercer trimestre del embarazo,<sup>56</sup> especialmente para las gestantes en las que coexiste infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).<sup>57</sup>

Las tasas de Obesidad Severa (Índice de masa corporal [IMC]  $\geq 35$ ) u Obesidad Mórbida (IMC  $\geq 40$ ) fueron de 5 a 15 veces mayores entre los casos severos o fatales de infección por Influenza A H1N1 2009 que entre la población general.<sup>43,46,47,58</sup>

Además de los factores asociados a la obesidad tales como enfermedad cardiovascular y Diabetes, pudieran contribuir a esto posibles efectos adversos inmunológicos y problemas del manejo relacionados con la obesidad.

En ciertos grupos poblacionales en desventaja, como poblaciones indígenas norteamericanas y de la región de Australia y el Pacífico, las tasas de infección grave por el virus de la Influenza A H1N1 2009 han sido 5 a 7 veces mayor que en el resto.<sup>43,46,47</sup> Entre los factores que pudieran contribuir a esta tendencia se incluyen el incremento en la prevalencia de enfermedades médicas subyacentes, el alcoholismo y el tabaquismo<sup>47</sup>; la demora en la búsqueda de atención médica o en el acceso a ésta; y posiblemente a factores genéticos no identificados. El status de aborigen, la presencia de patologías

comórbidas y la demora en recibir terapia antiviral estuvieron asociadas de forma independiente con enfermedad grave en un estudio canadiense.<sup>59</sup>

Los estudios de unión al receptor de las hemaglutininas indican que el virus H1N1 2009 está bien adaptado a los huéspedes mamíferos y se une tanto a los receptores celulares de enlace  $\alpha 2,6$  (de la misma forma que lo hacen los virus de la influenza estacional) como a los receptores de enlace  $\alpha 2,3$ <sup>60</sup> presentes en la conjuntiva, la porción distal de las vías aéreas y los neumocitos alveolares. El virus H1N1 2009 muestra un incremento de la replicación en el epitelio bronquial ex vivo a 33°C, comparado con el virus de la Influenza estacional,<sup>61</sup> y también se caracteriza por un incremento de la replicación y cambios patológicos en los pulmones de primates no humanos, así como incremento de la replicación ex vivo en tejidos pulmonares humanos.<sup>30</sup> Tales observaciones pudieran ayudar a explicar la habilidad del virus para causar neumonitis severa en seres humanos.

En los casos no complicados de la enfermedad las cargas de ARN viral alcanzan un pico el día de comienzo de los síntomas y luego de eso declinan gradualmente.<sup>62</sup> No obstante, la replicación puede ser más prolongada que en la Influenza estacional, y tanto en adultos como en adolescentes con enfermedad no complicada se ha demostrado ARN viral (74 % de los casos) y virus infecciosos (13%) en los exudados nasofaríngeos aún en el 8vo día de la enfermedad.<sup>50,63</sup> En niños se han recuperado partículas virales infecciosas hasta 6 días después de la resolución de la fiebre.

La carga viral nasofaríngea está incrementada en pacientes con neumonía grave y disminuye lentamente en pacientes con enfermedad crítica.<sup>64</sup>

Entre los pacientes intubados se ha detectado ARN viral a niveles más altos y por períodos más largos en el tracto respiratorio bajo que en las vías aéreas superiores.<sup>65</sup> El ARN viral puede detectarse en secreciones del tracto respiratorio bajo hasta 28 días después del comienzo de una neumonía grave,<sup>66</sup> y aún por más tiempo en pacientes inmunodeprimidos. Tanto el ARN viral como las partículas virales infecciosas completas (más raramente) han sido detectadas en heces fecales de pacientes con Influenza A H1N1 2009.

Asimismo se ha detectado con poca frecuencia ARN del virus en la sangre y orina de pacientes afectados por el virus <sup>64,65</sup> aunque en un estudio pequeño se reportó la detección del ARN viral en sangre como un hecho frecuente independientemente de la severidad de la enfermedad.<sup>67</sup>

Los patrones de respuestas inmunes innatas y adquiridas en pacientes con infección viral H1N1 2009 no se conocen por completo. El virus de la influenza pandémica A H1N1 2009 induce una respuesta proinflamatoria de mediadores en células humanas in vitro que es similar a la de la Influenza estacional<sup>61</sup> pero no activa respuestas innatas antivirales efectivas en células dendríticas humanas ni en macrófagos.<sup>68</sup> Los niveles aumentados de interleucina-15, interleucina-12p70, interleucina-8 y especialmente la interleucina-6 pudieran ser marcadores críticos de enfermedad.<sup>65,67</sup> En pacientes hospitalizados se han reportado niveles sistémicos altos de interferón- $\gamma$  y de mediadores involucrados en el desarrollo de las repuestas tipo 1 y 17 de células T cooperadoras.<sup>67</sup>

Comparados con los pacientes con enfermedad menos severa, los pacientes que murieron o presentaron síndrome de distress respiratorio agudo (del inglés: acute respiratory distress syndrome [ARDS]) tuvieron mayores niveles plasmáticos de interleucina-6, interleucina-10, e interleucina-15 durante toda la enfermedad, y de factor estimulante de colonias de granulocitos, interleucina 1- $\alpha$ , interleucina-8 proteína inducida por interferón 10 y factor de necrosis tumoral $\alpha$  durante la fase tardía de la enfermedad.<sup>64</sup>

Los niveles de anticuerpos inhibidores la hemaglutinación y de anticuerpos neutralizantes se elevan rápidamente después de la infección en personas inmunocompetentes,<sup>34</sup> pero se han reportado reinfecciones sintomáticas.<sup>69</sup>

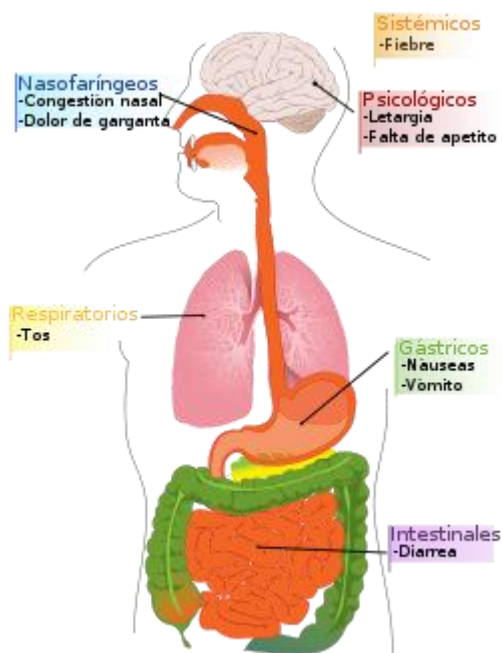
En los casos fatales de infección por el virus de la Influenza A H1N1 los hallazgos histopatológicos más consistentes consisten en varios grados de daño alveolar difuso con membranas hialinas y edema septal, traqueítis y bronquiolitis necrotizante.<sup>70,71,22</sup> Otros cambios incluyen congestión vascular pulmonar y en algunos casos hemorragia alveolar. Además de infectar las células de las vías respiratorias altas, el epitelio traqueobronquial y las glándulas mucosas, el virus H1N1 2009 ataca las células de revestimiento

alveolar (neumocitos tipo 1 y tipo 2) <sup>70</sup>. Los antígenos virales se han identificado fácilmente hasta en alrededor de dos tercias partes de los pacientes que murieron en los primeros 10 días después del comienzo de la enfermedad, pero pudieran detectarse incluso después de este período de tiempo en pacientes que contrajeron la infección.<sup>70</sup> Otros hallazgos en la autopsia incluyen hemofagocitosis, tromboémbolos y hemorragias pulmonares y miocarditis.<sup>64</sup> Se ha encontrado neumonía con evidencia de coinfección bacteriana hasta en un 26 a un 38 % de los casos fatales.<sup>70,71,72</sup>

El período de incubación parece durar de 1, 5 a 3 días igual que el de la Influenza estacional.<sup>38,48,51,52,73</sup> En una minoría de pacientes el período puede extenderse hasta 7 días.

La infección con el virus H1N1 2009 causa un amplio espectro de síndromes clínicos, que abarcan desde una enfermedad de las vías respiratorias altas que cursa sin fiebre hasta una neumonía viral fulminante. La enfermedad leve afebril se ha reportado entre un 8 y un 32 % de las personas infectadas.<sup>73</sup> La mayoría de los pacientes que acuden a recibir servicios médicos tiene una enfermedad similar a la influenza típica, con fiebre y tos, síntomas que a veces se acompañan de enrojecimiento faríngeo y rinorrea.<sup>44,54,73,74,75,76</sup> Los síntomas generales son frecuentes. Las manifestaciones gastrointestinales (incluyendo náuseas vómitos y diarreas) son más frecuentes que en la influenza estacional, especialmente en adultos.<sup>19,77</sup>

## Síntomas de la gripe A(H1N1)



La presencia de disnea, taquipnea en el caso de los niños, dolor torácico, hemoptisis o esputos purulentos, fiebre prolongada o recurrente, status mental alterado, manifestaciones de deshidratación y la reaparición de síntomas del tracto respiratorio inferior después de una mejoría aparente son los signos de progresión a una forma más grave de la enfermedad o de complicaciones..<sup>6,45,46,47,78</sup>

El principal síndrome causante de hospitalizaciones e ingresos en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) es la neumonitis viral difusa asociada a hipoxemia severa, distress respiratorio (ARDS) y en ocasiones shock e insuficiencia renal aguda.<sup>46,47</sup> Este síndrome ha sido la causa del 49 al 72 % de los ingresos en UCI en pacientes con Influenza A H1N1 2009.<sup>46,47</sup> El progreso a la gravedad es usualmente rápido, comenzando típicamente al 4to o 5to día del inicio de la enfermedad, requiriéndose con frecuencia de intubación y ventilación mecánica en las primeras 24 horas del ingreso. Los algoritmos pronósticos disponibles en la actualidad para evaluar una neumonía adquirida en la comunidad, tales como el CURB -65 [un score para predecir la gravedad de estos cuadros neumónicos basado en la presencia de confusión (del inglés **C**onfusion), nivel de nitrógeno ureico (del inglés **U**rea nitrogen), frecuencia respiratoria (**R**espiratory rate), presión arterial (**B**lood pressure) y una edad

mayor de 65 años], podrían no ser aplicables.<sup>78</sup> Los hallazgos radiográficos comúnmente incluyen infiltrados difusos mixtos (intersticiales y alveolares), aunque puede existir distribución lobar y multilobar, particularmente en pacientes con coinfección bacteriana. La TAC de tórax muestra múltiples áreas de opacidad “en vidrio molido”, broncogramas aéreos, y consolidación alveolar, sobre todo en los lóbulos inferiores.<sup>44</sup> Pueden aparecer pequeños derrames pleurales, pero el incremento de volumen sugiere sobrecarga líquida o posiblemente empiema. En algunos pacientes con enfermedad crítica debido a síndrome de distress respiratorio agudo han ocurrido tromboembolismos pulmonares.

Otros síndromes importantes incluyen la exacerbación prolongada de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), o del Asma (en 14 al 15 % de los pacientes), la coinfección bacteriana y la descompensación de otras enfermedades importantes preexistentes.<sup>43,46,47</sup> Entre los pacientes hospitalizados con infección por el virus H1N1 2009 se ha reportado historia de Asma hasta en el 24 al 50 % de los niños y adultos, y EPOC en el 36 % de los adultos.<sup>43,44</sup> La Neumonía bacteriana, usualmente por *Staphylococcus aureus* (con frecuencia resistente a Meticilina), *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, y a veces por otras bacterias se ha sospechado o diagnosticado en el 20 al 24% de los pacientes en UCI y se ha encontrado entre el 26 y el 38 % de los fallecidos, asociándose frecuentemente a un curso clínico breve.<sup>46,47,70,72</sup> La muerte debido a coinfecciones por bacterias y el virus de la Influenza A H1N1 2009 ocurrió en un período de 2 o 3 días en algunos pacientes. Se reportaron además casos esporádicos de manifestaciones neurológicas (confusión, convulsiones, pérdida de la conciencia, encefalopatía aguda o posinfecciosa, cuadriparesia, mielitis transversa y encefalitis)<sup>79</sup>, y miocarditis, incluyendo algunos casos fulminantes.

Los hallazgos de laboratorio en el momento de presentación en pacientes con enfermedad severa incluyen conteos de leucocitos normales o en los límites inferiores de normalidad, con linfocitopenia y elevación del nivel sérica de las aminotransferasas, la láctico-deshidrogenasa (LDH), la creatín- kinasa (CK) y la creatinina.<sup>45,47</sup>

En casos graves ha ocurrido miositis y rhabdomiolisis. Los niveles elevados de CK, creatinina y quizás de LDH se asocian a un mal pronóstico. Igualmente ocurre en los casos que presentan trombocitopenia y acidosis metabólica.<sup>5</sup>

Los niños pequeños con infección por el virus de la Influenza A H1N1 2009 pueden presentarse con irritabilidad marcada, letargo severo, apetito pobre, deshidratación con shock y convulsiones.<sup>76,80</sup> Otras complicaciones incluyen coinfecciones bacterianas invasivas, encefalopatía o encefalitis (a veces necrotizante), y cetoacidosis diabética.<sup>79,81</sup> La Bronquiolitis en bebés y los cuadros de Crup en niños pequeños pudieran requerir hospitalización pero usualmente no necesitan de ingreso en cuidados intensivos. Se ha reportado la sospecha de transmisión transplacentaria del virus H1N1 2009,<sup>82</sup> y es ya claro que puede ocurrir la transmisión de una madre sintomática al recién nacido durante el período posparto. Los recién nacidos pueden también presentar apnea, taquipnea, cianosis y letargo. Las mujeres embarazadas corren mayor riesgo de enfermedad severa, aborto espontáneo, trabajo de parto y parto pretérminos mientras que sus bebés tienen más riesgo de sufrimiento fetal.<sup>55,56,77</sup>

Se han visto casos afebriles o con presentaciones atípicas en embarazadas, inmunodeprimidos, pacientes en tratamiento con hemodiálisis y en otros grupos de riesgo. Los pacientes con inmunosupresión severa tienen mayor riesgo de desarrollar replicación viral prolongada y neumonía.<sup>83,84</sup>

La sospecha clínica y la exactitud del diagnóstico varían sustancialmente, dependiendo de si los casos ocurren de forma esporádica o durante un brote reconocido cuando es probable que una enfermedad con presentación característica tipo- influenza represente una infección por el virus H1N1 2009. Sin embargo, el amplio espectro clínico de la infección por el virus H1N1 2009, y el hecho de que sus manifestaciones clínicas se solapan con las de otras infecciones comunes, han llevado en ocasiones a errores en el diagnóstico de otras enfermedades potencialmente tratables (e.g., legionelosis, meningococcemia, leptospirosis, dengue, y paludismo).<sup>78</sup> En algunos pacientes con infección grave por el virus H1N1 2009 se ha reportado coinfección con el virus del Dengue y con ciertos virus respiratorios (Parainfluenza y Virus Sincitial

Respiratorio) así como la detección de *S. pneumoniae*.<sup>85</sup> Hay también reportes de coinfección con otros virus respiratorios, incluyéndose el virus de la influenza estacional.<sup>54,85</sup>

Los criterios de caso sospechoso de Influenza A H1N1 según los CDC son los siguientes :

- Comienzo de enfermedad respiratoria febril aguda en los 7 días que siguen a un contacto con una persona que se ha confirmado como caso de infección por Influenza A H1N1, o
- Comienzo de enfermedad respiratoria febril aguda en los 7 días de haber viajado a una comunidad donde se han confirmado uno o más casos de Influenza A H1N1, o
- Enfermedad respiratoria febril aguda en una persona que reside en una comunidad donde al menos ha sido confirmado un caso de Influenza A H1N1.<sup>86</sup>

La confirmación de la infección por el laboratorio se puede realizar por varios métodos. De todos éstos, la detección del ARN Viral mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa para Transcriptasa Inversa (PCR-TI), o por el modo convencional (PCR) permanece como el mejor para el diagnóstico inicial de infección por el virus H1N1 2009.<sup>78</sup> Los exudados nasofaríngeos recogidos por aspiración o mediante hisopos poco después del comienzo de los síntomas son muestras adecuadas para el estudio, pero se obtienen mejores resultados con material obtenido por aspiración endotraqueal o broncoscopia en pacientes con enfermedad del tracto respiratorio bajo.<sup>66,78,87</sup> Un estudio mostró que el 19% de los pacientes con ARN viral H1N1 detectable en muestras broncoscópicas habían tenido resultados negativos para la detección del mismo en las muestras obtenidas de las vías respiratorias altas.<sup>87</sup> Los estudios de muestras de secreciones obtenidas del tracto respiratorio bajo fueron negativos en un 10% o más de los casos con infección grave por Influenza A H1N1 2009. En consecuencia, los resultados negativos en el estudio de una sola muestra no descartan la infección por Influenza pandémica A H1N1 y se recomienda la recolección repetida de secreciones respiratorias de diferentes tipos cuando la sospecha clínica es alta.

Las pruebas rápidas de antígenos de Influenza disponibles comercialmente tienen pobre sensibilidad clínica para la detección del virus H1N1 en muestras de secreciones respiratorias, (del 11 al 70 %) y no permiten la diferenciación entre los subtipos de influenza A. Por lo tanto la negatividad de los resultados no se debe tomar en cuenta para las decisiones con respecto al tratamiento o el control de la infección. Las pruebas de inmunofluorescencia directa e indirecta son menos sensibles que la PCR-TI.<sup>87</sup>

El virus H1N1 2009 se replica en varios tipos de células<sup>88</sup>, pero el aislamiento usualmente requiere varios días. Los estudios serológicos que detectan incrementos en los niveles de anticuerpos en muestras de sueros pareados (microneutralización e inhibición de la hemaglutinación), permiten el diagnóstico retrospectivo; los títulos elevados de anticuerpos en monosueros en pacientes convalecientes pudieran ser indicativos de infecciones recientes,<sup>34</sup> pero no se recomienda el uso rutinario de monosueros para detectar infección reciente.

El tratamiento de la enfermedad por Influenza A H1N1 2009 debe ser primeramente preventivo, lo cual incluye básicamente medidas higiénicas como el lavado de manos frecuente o el uso de gel antiséptico de base alcohólica (la envoltura lipídica viral condiciona que los virus gripales sean muy sensibles a agentes externos), el evitar los saludos que incluyan contacto físico y la permanencia en lugares cerrados y/o concurridos durante la epidemia, la utilización de los medios de protección por el personal de salud (nasobuco, mascarillas), el aislamiento de los casos sospechosos o confirmados, la quimioprofilaxis en los casos indicados y la vacunación contra la cepa específica infectante.

Recientemente, Greenberg et al<sup>89</sup> reportaron que una dosis única de 15- $\mu$ g de una vacuna de virus 2009 H1N1 divididos, fue inmunogénica en adultos saludables de 18 a 64 años de edad, con reacciones de ligeras a moderadas asociadas a la vacuna. Sin embargo, dado que los niños y los ancianos no fueron incluidos en el estudio, no se sabe si sería necesaria una segunda dosis para inducir suficiente inmunidad en estas poblaciones.

Ha habido preocupaciones concernientes a la seguridad de la vacuna contra la Influenza AH1N1 debido a que en octubre del año 1976, luego de una campaña de vacunación durante la cual se inmunizaron alrededor de 40 millones de estadounidenses con la vacuna A/NewJersey/1976/H1N1, se reportaron cerca de 500 casos de Síndrome de Guillain Barré (SGB) <sup>90,91</sup> con 25 muertes debidas a las complicaciones pulmonares asociadas.<sup>92</sup>

Una investigación reciente buscó determinar la asociación entre SGB y la vacuna para la influenza porcina de 1976, dado que las vacunas subsecuentes para la influenza no tuvieron esta fuerte asociación. Nachamkin et al (2008) encontraron que la inoculación de la vacuna de la influenza porcina de 1976, así como la de 1991-1992 y la de 2004-2005, a ratones provocó la producción de anticuerpos contra los antigangliósidos (anti-GM1), que están asociados con el desarrollo de SGB. Ellos propusieron la necesidad de estudios posteriores de los componentes de la vacuna de la influenza para determinar cómo estos componentes provocan efectos antigangliosidos.<sup>93</sup>

No obstante, los resultados de un estudio (artículo) muestran que la vacuna H1N1 2009 está asociada con un perfil de seguridad aceptable para adultos, así como para niños y ancianos.

El nivel de inmunidad inducida por la primera dosis de esta vacuna parece haber estado influenciada por la presencia o ausencia del adyuvante alumbre y la edad de los recipientes. Las vacunas formuladas sin el adyuvante alumbre fueron más efectivas e indujeron una respuesta inmune en los sujetos más que lo que lo hicieron las vacunas con adyuvante. Esta falta de amplificación por el uso del adyuvante alumbre fue consistente con datos de estudios previos de otras vacunas de influenza.<sup>94,95</sup> No hubo diferencias significativas en la inmunogenicidad de las dosis de 15 y 30 µg de la vacuna no adyuvante, en línea con los resultados reportados por Greenberg et al.<sup>89</sup> La respuesta inmune a la vacuna varió entre los grupos de edades. Como en los estudios de la vacuna para la influenza estacional <sup>96,97,98</sup> la edad fue un factor importante asociado con el nivel de inmunidad inducida en este estudio.

Las respuestas inmunes en niños y en ancianos, pueden ser sustancialmente amplificadas por una segunda dosis de la vacuna, pero no en adultos ni en adolescentes. Este hallazgo es consonante con los resultados de estudios que evalúan la efectividad de la vacunación de la influenza estacional, que mostraron que una dosis de vacuna fue altamente inmunogénica en adultos saludables mayores de 6 años de edad, y que la segunda dosis no aumentaba sustancialmente la respuesta de anticuerpos.<sup>99,100,101</sup>

En un estudio aquí, dependiendo de la edad de los sujetos, la administración de una dosis única de 15- $\mu$ g está asociada con una proporción de sujetos con un título de 1:40 o más del 74.5% (95% intervalo de confianza [CI], 65.1 a 82.5) al 97.1% (95% CI, 91.9 a 99.4) y un título medio geométrico de 64.1 (95% CI, 51.1 a 80.3) al 430.7 (95% CI, 330.0 a 562.1). Estos resultados son consistentes con los requerimientos legales o regulatorios de la mayoría de los gobiernos para el uso de las vacunas.<sup>102,103</sup>

Aunque una dosis de 15  $\mu$ g de vacuna sin adyuvante protege a la mayoría de las personas, otra dosis dada 21 días después aumentará la respuesta de anticuerpos en niños. La decisión de administrar o no dos dosis de vacuna en niños debe ser hecha por las autoridades de salud. Un argumento para un esquema de dos dosis en niños es la inusual epidemiología de la pandemia de H1N1 2009: Afecta grupos más jóvenes de edades, incluyendo niños jóvenes, y la morbilidad y mortalidad significativa parece ocurrir en estos grupos de edades más jóvenes.<sup>104</sup>

Una vez que alguien ha enfermado debido a infección por el virus de la Influenza AH1N1 el tratamiento es básicamente de soporte e incluye abundantes líquidos, fármacos con acción analgésica y antipirética para las mialgias y la fiebre como el acetaminofén y los antiinflamatorios no esteroideos (en los menores de 18 años se proscriben el uso de aspirina por el riesgo de Síndrome de Reye), fármacos contra la tos y la congestión nasal y al igual que otras cepas de la gripe el uso de antivirales.<sup>2,3,105,106</sup>

Los adamantanos (Amantadina y Rimantadina), que interfieren con el descubrimiento del virus dentro de la célula y se han utilizado desde hace

tiempo en epidemias de Influenza A, han probado no ser efectivos en la mayoría de los casos de Influenza AH1N1<sup>30</sup> y están asociados con varios efectos tóxicos y con la rápida emergencia de variantes resistentes a las drogas. Los aislados de Influenza resistentes a los Adamantanos son genéticamente estables, pueden ser transmitidos a contactos susceptibles, son tan patogénicos como los aislados salvajes del virus, y pueden ser liberados por períodos prolongados en pacientes que toman la droga.<sup>107</sup>

El virus H1N1 2009 circulante actualmente es susceptible a los inhibidores de la neuraminidasa Oseltamivir (Tamiflu) y Zanamivir (Relenza). La terapia con un inhibidor de la neuraminidasa es especialmente importante en pacientes con factores de riesgo asociados, incluyendo el embarazo<sup>108</sup> y la presencia de enfermedad clínicamente severa o progresiva.<sup>109</sup> Las dosis estándares de Oseltamivir o Zanamivir inhalado pueden ser usadas para el tratamiento de la enfermedad leve, a menos que se sospeche o se haya documentado resistencia viral al Oseltamivir (e.g., por causa del fallo de la quimioprofilaxis), en cuyo caso se prefiere el Zanamivir. El tratamiento precoz con Oseltamivir en pacientes con infección por el virus de la Influenza A H1N1 2009 puede reducir el tiempo de hospitalización<sup>110</sup> y el riesgo de progreso a enfermedad grave que requiera de ingreso en cuidados intensivos o cause la muerte.<sup>44,55,56</sup> En un estudio con 45 pacientes afectados por el virus H1N1 2009 (todos tratados con oseltamivir) que tenían cáncer o habían sido sometidos a trasplante de médula ósea, el 18% presentó neumonía y el 37% fue hospitalizado. No se reportó ningún caso de muerte.<sup>111</sup> Los pacientes tratados con Oseltamivir que además presentaban infección por el VIH y estaban recibiendo Terapia Antirretroviral Altamente Efectiva, tuvieron un curso clínico similar al de los pacientes inmunocompetentes.<sup>112</sup>

Tanto estudios anteriores como la experiencia en la epidemia actual apuntan a que el inicio precoz del tratamiento parece ser el determinante más importante de la eficacia del tratamiento. El estudio Immediate Possibility to Access Treatment (IMPACT) del 2003, que investigó directamente la relación entre el tiempo de inicio de la terapia con oseltamivir y la duración de la enfermedad y otras medidas de eficacia en 1426 pacientes en edades entre los 12 y los 70

años. El tratamiento que comenzó en las primeras 12 horas después del comienzo de la fiebre acortó la enfermedad en más de 3 días, comparado con el tratamiento que comenzó a las 48 horas. El inicio del tratamiento a tiempos intermedios acortó la enfermedad proporcionalmente. La duración de la fiebre, la severidad de los síntomas, y el tiempo de regreso a la actividad normal también se correlacionó con el tiempo de la intervención antiviral, llevando a la clara conclusión de que el tratamiento iniciado a las 36 a 48 horas después del comienzo de los síntomas no refleja justamente los excelentes resultados que se pueden obtener con el tratamiento más precoz.<sup>107</sup> Aunque en la epidemia actual han ocurrido muertes a pesar de la terapia precoz,<sup>113</sup> la administración de Oseltamivir incluso después de las 48 horas después del comienzo de la enfermedad, se ha asociado con disminución de las tasas de muerte entre los pacientes hospitalizados tanto por Influenza AH1N1,<sup>45</sup> como por Influenza estacional o infección por Influenza A H5N1. Las decisiones en relación al tratamiento antiviral no deben esperar la confirmación de la infección por el laboratorio, y los pacientes con enfermedad progresiva después de 48 horas de comienzo de la enfermedad deben ser tratados empíricamente con Oseltamivir tan pronto como sea posible. Los pacientes con enfermedad severa o progresiva que tuvieron inicialmente resultados negativos en una prueba de laboratorio para confirmar infección por el virus H1N1 2009 deben continuar recibiendo tratamiento a menos que se establezca un diagnóstico diferente.

En las infecciones no complicadas, el uso precoz del Oseltamivir se asocia con la eliminación temprana de las partículas infecciosas del virus H1N1 2009 en las vías respiratorias altas.<sup>73</sup> No obstante frecuentemente se han detectado estas formas infecciosas del virus después de la resolución de la fiebre, y a veces incluso después de terminado el tratamiento.<sup>50</sup> mientras que el ARN viral (de significado cínico incierto) puede identificarse hasta 12 días después del comienzo de la enfermedad.<sup>114</sup> En un estudio, los factores de riesgo independientes para la detección prolongada del ARN viral fueron la edad menor de 14 años, el sexo masculino y un intervalo de más de 48 horas entre el comienzo de la enfermedad y el inicio del tratamiento con Oseltamivir.<sup>73</sup>

En pacientes con enfermedad severa, el ARN puede detectarse en aspirados endotraqueales por varias semanas después de haberse iniciado el tratamiento con Oseltamivir.<sup>65,66</sup> El Oseltamivir se presenta en Cáps de 30, 45 y 75 mgs, y polvo para suspensión oral con 12 mg /ml una vez que se ha reconstituido. Se absorbe regularmente por el tracto gastrointestinal, es convertida por las esterasas hepáticas a la forma activa del compuesto (oseltamivir carboxilato), y es ampliamente distribuido por todo el cuerpo. La vida media es de 6 a 10 horas. La droga se excreta primariamente por los riñones; de modo que la dosis puede ser modificada en pacientes con insuficiencia renal. El Oseltamivir alcanza altos niveles en el plasma y así puede actuar fuera del aparato respiratorio.<sup>107</sup> La dosis habitual para adultos en casos no complicados es de 75 mg c/12 hs x 5 días.<sup>2</sup> Un incremento en la dosis de la droga (e.g., 150 mg 2 veces al día en adultos) y particularmente la prolongación de los días de tratamiento (e.g., un total de 10 días), evitando las interrupciones del mismo, son estrategias razonables en pacientes con neumonía o evidencia clínica de progresión de la enfermedad.<sup>109</sup> En adultos sanos se han administrado exitosamente dosis de hasta 450 mgs 2 veces al día y actualmente se están llevando a cabo estudios con regímenes terapéuticos a dosis altas. Las dosis pediátricas en casos no severos se resumen en el siguiente cuadro:

<b>Edades</b>	<b>Dosis de Oseltamivir</b>
<3 meses:	12 mg vo c/12 hs x 5 d
3-5 meses:	20 mg vo c/12 hs x 5 d
6-11 meses:	25 mg vo c/12 hs x 5 d
>1 año	<15 kg: 30 mg vo c/12 hs x 5 d 15-23 kg: 45 mg vo c/12 hs x 5 d 23-40 kg: 60 mg vo c/12 hs x 5 d
	>40 kg: Igual a los adultos

Los niños pequeños requieren también dosis mayores ajustadas al peso para garantizar una exposición al fármaco similar a la de los adultos.<sup>109,115</sup> La biodisponibilidad del Oseltamivir en pacientes con enfermedad crítica que reciben el medicamento a través de una sonda nasogástrica parece ser similar a la observada en pacientes con enfermedad no complicada.<sup>116</sup> La tolerancia y eficacia del zanamivir inhalado no se ha estudiado adecuadamente en pacientes con Influenza severa.

El Zanamivir no es biodisponible por vía oral y se comercializa como polvo seco para inhalación. Se suministra directamente a la vía respiratoria a través de un inhalador que retiene pequeñas bolsas de la droga. El Zanamivir es altamente concentrado en el aparato respiratorio, del 10 al 20 % del compuesto activo alcanza los pulmones, y el resto es depositado en la orofaringe. Del 5-15 % de la dosis total se absorbe y se excreta en la orina, resultando en una biodisponibilidad del 2 %, una característica que es potencialmente ventajosa en situaciones en las cuales es indeseable una droga sistémica. La concentración de la droga en el aparato respiratorio se ha estimado que es más de 1000 veces más alta que el 50 % de la concentración inhibitoria para la neuraminidasa; además el efecto inhibitorio comienza a los 10 segundos — dos características favorables en términos de reducir la probabilidad de emergencia de variantes del virus resistentes a la droga.<sup>107</sup>

El tratamiento de la enfermedad aguda en el caso de los adultos y los niños mayores de 7 años es de 10 mg (2 inhalaciones, 5 mg/inhalación) inhalados c/12 hs x 5 d. comenzar en las primeras 48 hs de los síntomas. En menores de 7 años no se ha establecido la dosis.

No obstante, se ha reportado algunos fallos para eliminar el virus en pacientes con neumonía.<sup>83</sup> Algunos pacientes con enfermedad grave que fueron tratados con Zanamivir inhalado han presentado distress respiratorio; y la administración nebulizada de soluciones preparadas de forma improvisada con polvo de Zanamivir con lactosa como vehículo se ha asociado con disfunción ventilatoria letal<sup>117</sup>

Una mutación en la neuraminidasa viral (Histidina -275 -Tirosina) confiere al virus un alto nivel de resistencia al Oseltamivir, pero no al Zanamivir.<sup>19,118</sup> La mayoría de las cepas del virus H1N1 2009 resistentes a Oseltamivir han sido aisladas esporádicamente en pacientes bajo tratamiento, particularmente en inmunodeprimidos que recibieron esta terapia por tiempo prolongado<sup>83,84</sup> o en aquellos en quienes falló la quimioprofilaxis con Oseltamivir después de haberse expuesto al virus.<sup>118</sup> No obstante, se han aislado cepas del virus resistentes a Oseltamivir en pacientes sin exposición conocida al fármaco, y en grupos limitados de casos asociados a la transmisión de persona a persona, tanto sanos como inmunodeprimidos.<sup>118,119</sup> Aunque en la mayoría de los casos las variantes del virus con resistencia al Oseltamivir han causado un cuadro sintomático leve y autolimitado, también se han asociado con neumonía en niños y con enfermedad grave, e incluso fatal en pacientes inmunodeprimidos.<sup>84,118,120</sup>

La administración intravenosa de Zanamivir (introducida recientemente) o Peramivir permite una distribución rápida de estos medicamentos a altos niveles en el organismo. La eficacia del Peramivir intravenoso parece ser similar a la del oseltamivir en un estudio de adultos hospitalizados por Influenza estacional,<sup>121</sup> pero el Peramivir es como mínimo 80 veces menos activo ante las cepas virales resistentes a Oseltamivir que portan la mutación His275Tir que ante las cepas virales susceptibles al fármaco. El Zanamivir intravenoso (si está disponible) es la primera opción terapéutica para los pacientes hospitalizados en los que se haya sospechado o documentado infección viral de la influenza H1N12009 con resistencia al Oseltamivir.<sup>83,84,120</sup> Ambos medicamentos están disponibles gratuitamente para el tratamiento de pacientes graves, y el Peramivir fue recientemente autorizado para el uso de emergencia en pacientes hospitalizados en los Estados Unidos<sup>121</sup>, y también en Japón.

A pesar de que se ha reunido una gran cantidad de información acerca de la historia natural y el manejo clínico de la infección por el virus de la Influenza A H1N1 en un período de tiempo extraordinariamente corto, existe todavía un número considerable de elementos que se desconocen. La evolución incierta

de este virus entre los humanos y potencialmente en otras especies, destaca la necesidad de una vigilancia virológica en busca de cambios antigénicos, resurgido genético del virus, resistencia a los antivirales y alteraciones en la virulencia. Se requiere mejorar a nivel global la capacidad para la detección de los virus de la Influenza mediante análisis molecular como el realizado con RCP o por aislamiento viral. Todavía queda por desarrollarse un test diagnóstico de Influenza que sea sencillo, barato, de gran exactitud y aplicable a nivel mundial. La carga que representa la enfermedad y su comportamiento en ambientes de pocos recursos aún no se entienden del todo bien,<sup>122</sup> especialmente con respecto a las poblaciones en desventaja, como los marginados, refugiados y las poblaciones marginales. La pobreza, la falta de hogar, el analfabetismo, la inmigración reciente, las barreras idiomáticas y los factores culturales pudieran impedir el acceso a los cuidados médicos, y traer consecuencias más graves a causa de la Infección por Influenza. Así, los esfuerzos de la salud pública reducen los factores de riesgo, y la tarea de identificar las poblaciones expuestas a los mismos -con el propósito de inmunizarlas y brindarle cuidados tempranamente, incluido el uso de tratamientos antivirales- se debe enfocar tanto en aspectos sociales como clínicos. La experiencia con pandemias anteriores y los esfuerzos de modelos predictivos de la reciente indican que el corte de edad observado en los brotes de infección por el virus de la Influenza AH1N1 puede cambiar en los próximos meses hacia personas de mayor edad, con implicaciones para la distribución de los recursos de salud pública.<sup>123</sup>

Quedan aún por comprender elementos fundamentales concernientes a la transmisión viral, la patogénesis de la enfermedad, los factores genéticos del huésped y otros relacionados con su vulnerabilidad<sup>124,125</sup> o con la gravedad de la enfermedad así como el manejo óptimo de la forma severa de la misma. El desarrollo de nuevos esquemas de tratamiento antiviral de mayor eficacia, las combinaciones con terapias adyuvantes dirigidas (i.e., inmunomoduladores y anticuerpos neutralizantes o inmunoterapia) y el mejor manejo del distress respiratorio asociado a la Influenza constituyen prioridades, al igual que mejorar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las coinfecciones bacterianas. Los hallazgos realizados enfatizan la importancia del uso precoz de fármacos

antivirales y antibióticos en el tratamiento de los casos graves, y realzan el valor potencial preventivo de las vacunas específicas antineumocócicas y contra Influenza AH1N1. Tanto las “brechas” en nuestros conocimientos como la experiencia acumulada hasta la fecha subrayan la urgente necesidad de mayor colaboración en la investigación clínica, particularmente en el caso de las enfermedades con potencial pandémico en las que la detección rápida, la investigación y la caracterización de los síndromes clínicos son prerequisites para mitigar más eficazmente sus consecuencias en la salud pública.

## **MATERIAL Y MÉTODO:**

### **Diseño de investigación:**

Se realizó un estudio preexperimental (antes-después) para evaluar la eficacia de una intervención educativa participativa, con el objetivo de elevar el nivel de conocimiento sobre Influenza A H1N1 2009, en médicos de la Policlínica Docente Universitaria “Belkys Sotomayor Álvarez” del municipio Ciego de Ávila, en el período de mayo a septiembre del 2010.

Se asume un nivel de error posible de 5% ( $\alpha = 0.05$ ) para aceptar significación estadística.

### **Universo y Muestra:**

El universo estuvo constituido por la totalidad de los médicos que se encuentran laborando actualmente en el área de salud perteneciente a la Policlínica Docente Universitaria Belkys Sotomayor Álvarez que es un total de 65 (N =65). El tamaño de la muestra se seleccionó de forma simple aleatoria previo consentimiento informado y habiéndose tomado en cuenta los criterios de inclusión y de exclusión. Así se escogió un total de 42 médicos, de los cuales 3 abandonaron el estudio, llegando a constituir nuestra muestra final un total de 39 (n=39), que representa el 60 % del universo.

### **Criterios de inclusión:**

- ✓ **Ser médico graduado.**
- ✓ **Tener vínculo con la práctica clínica diaria.**
- ✓ **Prestar servicio asistencial en el área de estudio.**
- ✓ **Acceder a formar parte del estudio.**

### **Criterios de Exclusión**

- ✓ **Negarse a formar parte del estudio.**
- ✓ **No asistir a las actividades educativas por cualquier causa.**
- ✓ **No encontrarse laborando en el momento del estudio.**

### **Consideraciones Éticas**

Se les solicitó a los médicos su consentimiento para la realización del estudio, explicándoseles las características del mismo (anexo1). Se les informó que el objetivo sería explorar y mejorar sus conocimientos acerca de la Influenza Pandémica AH1N1 2009. La integridad de los datos que se obtuvieron en el presente estudio será respetada en las publicaciones que se pudieran realizar posteriormente. Se respetó la decisión de cada médico de participar o no en el estudio.

## **Procedimiento**

A los médicos que conformaban la muestra se les aplicó una encuesta evaluativa (anexo No 2) que reunió tópicos correspondientes a las dimensiones de la variable dependiente de la investigación. Cada una de estos tópicos, que consignaban el nivel de conocimiento respecto a variados aspectos concernientes a la infección por Influenza A H1N12009, fue calificada en base a criterio de “adecuado” o “inadecuado”, de acuerdo a clave prediseñada al efecto. Se calificó como “adecuado” la variable de nivel de conocimiento general en el caso de que se hubiesen calificado como “adecuadas” al menos 4 de las variables individuales.

Posteriormente se sometió la totalidad de los médicos de la muestra a intervención educativa en forma de programa de encuentros, con conferencias prediseñadas, seminarios y 1 dinámica de grupo. Todo la programación se concibió para 7 sesiones y se dividió el total de la muestra en 2 grupos para mayor comodidad. Esta intervención fue validada por 3 Másters en Infectología. (Anexo No 3).

El sitio de encuentros y exámenes seccionó en un aula de la Policlínica Docente Universitaria Belkys Sotomayor Álvarez de Ciego de Ávila, en horario vespertino entre 3:00 y 4:00 pm. El examen pre intervención se aplicó el viernes 14 de mayo y el programa de intervención educativa se llevó a cabo durante el transcurso de los meses de junio y julio del año actual.

Finalmente se repitió la encuesta evaluativa realizada inicialmente y se procedió al mismo sistema de calificación por dimensiones individuales y general de la variable “nivel de conocimiento”.

Este examen post intervención fue aplicado el sábado 21 de agosto. La calificación y tabulación estadística de los resultados se hicieron durante los diez días siguientes y los resultados se expusieron en tablas estadísticas.

La encuesta diagnóstica (anexo 2) realizada antes y después de la intervención educativa permitió identificar el nivel de conocimiento en ambos momentos, y constituyó la fuente de información primaria.

Las tablas utilizadas para el vaciamiento de la información y el cálculo de los porcentajes necesarios fueron realizadas en el programa Microsoft Excel 2003, del paquete de aplicaciones Microsoft Office 2003.

Los resultados fueron procesados mediante el método estadístico no paramétrico “décima de Mc. Nemar” para evaluar la significación del cambio de calificaciones luego de la intervención e inferir la efectividad de la misma en razón de modificar el conocimiento previo, logrando cambios no atribuibles al azar. Para aplicar el procedimiento se hizo necesario construir una tabla de contingencia de dos por dos para cada uno de los aspectos a evaluar, a los que se le asignaron variables de la forma siguiente:

	<u>Aprobados</u>	<u>Desaprobados</u>
<u>Antes</u>	<u>A</u>	<u>B</u>
<u>Aprobados</u>	<u>C</u>	<u>D</u>
	<u>Después</u>	

Aprobados y desaprobados antes y después de la intervención educativa con carácter participativo:

A =Desaprobados que después de la intervención aprobaron.

B =Desaprobados que después de la intervención se mantienen desaprobados.

C =Aprobados que después de la intervención siguen aprobados.

D =Aprobados que después de la intervención desaprobaron.

La prueba de Mc Nemar fue calculada utilizando el programa Statistica, versión 6 (50), para lo que se utilizó un ordenador personal Dell Dimension 3000, Pentium 4, con el sistema operativo Windows XP, SP3.

**Hipótesis estadística:**

**H<sub>0</sub>** (hipótesis nula): El instrumento interventor no modificará el conocimiento de la población participante sobre las variables de investigación en la evaluación realizada después de la intervención comparada con la realizada antes de esta.

**H<sub>1</sub>** (hipótesis alternativa): El instrumento interventor modificará significativamente el conocimiento de la población participante sobre las variables de investigación en la evaluación realizada después de la intervención comparada con la realizada antes de esta.

### **Prueba de hipótesis:**

Se acepta **H<sub>0</sub>** si  $\chi^2$  calculada es menor o igual que  $\chi^2$  tabulada y la probabilidad marginal (**p**) es mayor o igual a 0.05.

Se acepta **H<sub>1</sub>** si  $\chi^2$  calculada es mayor que  $\chi^2$  tabulada y la probabilidad marginal (**p**) es menor que 0.05.

El estadígrafo utilizado es:

$$\text{Proporción de cambios: } X^2 = \frac{(A - D - 1)^2}{A + D}$$

Región crítica:  $X^2_{(0.95)}^{(1)} = 3.84$

### **Conceptualización y operacionalización de las variables:**

#### **Variable independiente:**

- **Intervención educativa:** Sistema de actividades educativas efectivas, que se realizan después de detectar una problemática en la cual se planifican acciones, encuentros con los diagnosticados y se ofrecen conferencias, talleres, seminarios y actividades prácticas sobre tópicos centrales del tema, con el fin de lograr cambios específicos y sostenidos en la población, se imparte tratando de conjugar los componentes

teóricos y prácticos. Debe estar centrado en el sujeto, implicándolo afectivamente, con una comunicación horizontal.

### **Operacionalización de esta variable:**

Centrado en el sujeto: Los médicos participantes son el centro de la actividad.

Comunicación horizontal: Cuando los elementos del conocimiento necesarios se transmiten, sin diferencia de nivel entre sujetos de diferentes estratos.

Métodos educativos: Son las vías y los modos de la actividad conjunta entre los sujetos, para lograr los objetivos propuestos.

Implicado afectivamente: Cuando no se limita el sujeto a conocer sobre el problema, sino que este está relacionado con sus necesidades y motivos.

**Variable dependiente: Nivel de conocimiento sobre la Influenza A H1N1 2009.**

### **Operacionalización de la variable dependiente**

<b>Dimensiones de la variable.</b>	<b>Tipo</b>	<b>Operacionalización</b>	
		<b>Escalas</b>	<b>Descripción</b>
Conocimientos sobre la epidemiología de la Influenza	Cualitativa nominal politómica.	<u>Adecuado</u> : Cuando logren responder de forma correcta 4 o más de los incisos sobre el tema	Según resultados de la encuesta prediseñada.

A H1N1		<p>consignados en la encuesta.</p> <p><u>Inadecuado:</u> Cualquier otra variante.</p>	
Conocimientos sobre la definición de caso sospechoso y confirmado de Influenza H1 N1 2009	Cualitativa nominal politómica.	<p><u>Adecuado:</u> Cuando responda de forma correcta el único inciso que realmente lo es</p> <p><u>Inadecuado:</u> Cualquier otra variante</p>	Según resultados de la encuesta prediseñada.
Conocimientos sobre el cuadro clínico de la infección por Influenza AH1N1 2009	Cualitativa nominal politómica.	<p><u>Adecuado:</u> Cuando logren responder de forma correcta 4 o más de los incisos sobre el tema consignados en la encuesta.</p> <p><u>Inadecuado:</u> Cualquier otra variante</p>	Según resultados de la encuesta prediseñada.
Conocimientos sobre el diagnóstico de la infección por Influenza A H1 N1 2009	Cualitativa nominal politómica.	<p><u>Adecuado:</u> Cuando logren responder de forma correcta 3 o más de los incisos sobre el tema consignados en la encuesta.</p> <p><u>Inadecuado:</u> Cualquier otra variante</p>	Según resultados de la encuesta prediseñada.

Conocimientos sobre el manejo y prevención de la Infección por Influenza AH1N1 2009	Cualitativa nominal politómica.	<u>Adecuado</u> : Cuando logren responder de forma correcta 2 o más de los incisos sobre el tema consignados en la encuesta.  <u>Inadecuado</u> : Cualquier otra variante	Según resultados de la encuesta prediseñada.
Nivel de conocimiento general sobre Influenza AH1N1 2009		<u>Adecuado</u> : Cuando el conocimiento sea considerado adecuado en al menos 4 de los parámetros individuales evaluados.  <u>Inadecuado</u> : Cualquier otra variante	Según resultados de la encuesta prediseñada.

## ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

**Tabla 1: Conocimiento en cuanto a la epidemiología de la infección por Influenza A H1N1 2009 antes y después de la intervención educativa en médicos del área de salud de la Policlínica Docente Universitaria Belkys Sotomayor Álvarez del municipio Ciego de Ávila en el año 2010.**

Nivel de Conocimientos	Antes n=39		Después n=39	
	#	%	#	%

<b>Adecuado</b>	<b>12</b>	<b>30,8</b>	<b>32</b>	<b>82,1</b>
<b>Inadecuado</b>	<b>27</b>	<b>69,2</b>	<b>7</b>	<b>17,9</b>
<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>100</b>	<b>39</b>	<b>100</b>

**Fuente: Cuestionario aplicado.**

**McNemar:**

$$X^2 = 13,88 \quad X^2(0.95) (1) = 3,84 \quad p = 0,0002 \quad gl=1$$

En la Tabla No 1, al valorarse el conocimiento de los médicos sobre aspectos epidemiológicos de la infección por el virus de la Influenza pandémica se percibe que previamente a la intervención casi el 70% no tenía conocimientos adecuados sobre el tema, lo que contrasta con el 82% que sí los presentaba después del programa educativo.

Al considerar el número de desaprobados y aprobados antes y después de la intervención y aplicar el test de Mc Nemar, se obtuvo un Chi cuadrado de 13,88 con un valor de p igual a 0.002, por lo que se rechaza la hipótesis  $H_0$  y se acepta la  $H_1$ , es decir, la intervención educativa fue efectiva

**Tabla 2: Conocimiento sobre la definición de caso sospechoso y confirmado de Influenza A H1N1 2009 antes y después de la intervención educativa en médicos del área de salud de la Policlínica Docente Universitaria Belkys Sotomayor Álvarez del municipio Ciego de Ávila en el año 2010.**

<b>Nivel de Conocimientos</b>	<b>Antes n=39</b>		<b>Después n=39</b>	
	<b>#</b>	<b>%</b>	<b>#</b>	<b>%</b>

<b>Adecuado</b>	<b>15</b>	<b>38,5</b>	<b>30</b>	<b>76,9</b>
<b>Inadecuado</b>	<b>24</b>	<b>61,5</b>	<b>9</b>	<b>23,1</b>
<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>100</b>	<b>39</b>	<b>100</b>

**Fuente: Cuestionario aplicado.**

**McNemar:**

$$X^2 = 10,32 \quad X^2(0.95) (1) = 3,84 \quad p = 0,013 \quad gl=1$$

El análisis de la tabla 2 nos muestra que sólo un 38, 5% de los encuestados tenía un nivel de conocimiento adecuado sobre el tema previamente a la intervención. Pese a que este es el ítem en el que mayor cantidad de médicos presentaba un nivel de conocimiento adecuado antes de la intervención (12) es notable el incremento del mismo al final del programa educativo, aumentando a 76,9% (30 médicos). El cálculo de Chi cuadrado ( $X^2$ ) en este caso es también significativo de cambio y  $p$  es de 0,013, por lo que se rechaza  $H_0$  y se acepta  $H_1$ , demostrándose también la efectividad de la intervención.

**Tabla 3: Conocimiento sobre el cuadro clínico de la infección por Influenza A H1N1 2009 antes y después de la intervención educativa en médicos del área de salud de la Policlínica Docente Universitaria Belkys Sotomayor Álvarez del municipio Ciego de Ávila en el año 2010.**

<b>Nivel de conocimientos</b>	<b>Antes n=39</b>		<b>Después n=39</b>	
	<b>#</b>	<b>%</b>	<b>#</b>	<b>%</b>

<b>Adecuado</b>	<b>7</b>	<b>17,9</b>	<b>32</b>	<b>82,1</b>
<b>Inadecuado</b>	<b>32</b>	<b>82,1</b>	<b>7</b>	<b>17,9</b>
<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>100</b>	<b>39</b>	<b>100</b>

**Fuente: Cuestionario aplicado.**

**McNemar:**

$$X^2 = 23,04 \quad X^2(0.95) (1) = 3,84 \quad p = 0,0000 \quad gl=1$$

La tabla 3 muestra que el conocimiento sobre el cuadro clínico de la Influenza pandémica que poseían los médicos antes de la intervención era, de los parámetros individuales evaluados, en el que menor número de médicos tenía un conocimiento adecuado (solo 7 médicos), a pesar de ser este de tanta importancia para el diagnóstico de la enfermedad y sus complicaciones. La tabla muestra el impacto más dramático en aspectos individuales en cuanto a la efectividad de la intervención, observándose que posteriormente a la intervención un 82,1 % (32 de los 39 médicos participantes) presentaba un conocimiento adecuado en cuanto este aspecto, calculándose  $X^2=23,04$  y  $p=0,0000$  (altamente significativo), por lo que también se rechaza la Hipótesis nula y se acepta la alternativa y la eficacia de la intervención que ésta implica.

**Tabla 4: Conocimiento sobre el diagnóstico de la infección por Influenza A H1N1 2009 antes y después de la intervención educativa en médicos del área de salud de la Policlínica Docente Universitaria Belkys Sotomayor Álvarez del municipio Ciego de Ávila en el año 2010.**

<b>Nivel de conocimientos</b>	<b>Antes n=39</b>		<b>Después n=39</b>	
	<b>#</b>	<b>%</b>	<b>#</b>	<b>%</b>

<b>Adecuado</b>	<b>8</b>	<b>20,5</b>	<b>27</b>	<b>69,2</b>
<b>Inadecuado</b>	<b>31</b>	<b>79,5</b>	<b>12</b>	<b>30,8</b>
<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>100</b>	<b>39</b>	<b>100</b>

**Fuente: Cuestionario aplicado.**

**McNemar:**

$$X^2 = 15,43 \quad X^2(0.95) (1) = 3,84 \quad p = 0,0001 \quad gl=1$$

El nivel de conocimiento sobre el diagnóstico de la enfermedad representado en esta tabla (#4) fue- según se puede observar- el 2do peor aspecto individual antes de la intervención educativa, ya que sólo 8 médicos tenían un nivel de conocimiento adecuado y los en 31 restantes era inadecuado. Al final de la intervención 27 galenos lograron un nivel de conocimiento, y 12 presentaron un conocimiento inadecuado.  $X^2$  fue igual a 15,43 y p fue de 0,0001 (intervalo de confianza altamente significativo), demostrándose una vez más que queda rechazada  $H_0$  y aceptada  $H$ .

**Tabla 5: Conocimiento sobre el manejo y prevención de la Infección por Influenza AH1N1 2009 antes y después de la intervención educativa en médicos del área de salud de la Policlínica Docente Universitaria Belkys Sotomayor Álvarez del municipio Ciego de Ávila en el año 2010.**

	<b>Antes n=39</b>	<b>Después n=39</b>
--	-------------------	---------------------

Nivel de conocimientos	#	%	#	%
Adecuado	12	30,8	31	79,5
Inadecuado	27	69,2	8	20,5
Total	39	100	39	100

Fuente: Cuestionario aplicado.

**McNemar:**

**$X^2 = 14,09$        $X^2(0.95) (1) = 3,84$        $p = 0,0002$        $gl=1$**

La 5ta tabla representa el nivel de conocimiento de los médicos de la muestra sobre el manejo y prevención de la infección por el virus de la influenza A H1N12009, que igualmente a los demás aspectos era bajo inicialmente (casi el 70 % de los galenos tenían un nivel de conocimiento inadecuado y solo en el 30,8% era adecuado) La intervención educativa generó una mejoría sustancial en este aspecto observándose un nivel de conocimiento adecuado sobre el tópico en 31 de los 39 médicos participantes (79,5%) con  $X^2 = 14,09 (> 3,84)$  y  $p = 0,0002$ , por lo que queda demostrado la alta eficacia de la intervención con un intervalo de confianza altamente significativo

**Tabla 6: Conocimiento general sobre Influenza AH1N1 2009 antes y después de la intervención educativa en médicos del área de salud de la Policlínica Docente Universitaria Belkys Sotomayor Álvarez del municipio Ciego de Ávila en el año 2010.**

Nivel de conocimiento	Antes n=39		Después n=39	
	#	%	#	%
Adecuado	2	5,1	33	84,6
Inadecuado	37	94,9	6	15,4
Total	39	100	39	100

Fuente: Cuestionario aplicado.

McNemar:

$X^2 = 29,03$        $X^2(0.95) (1) = 3,84$        $p = 0,0000$        $gl=1$

La tabla 6 muestra el más complejo de los ítems a evaluar puesto que consignar el conocimiento general sobre Influenza A H1N1 2009 como adecuado incluye según clave prediseñada y validada por opinión de expertos, que el conocimiento fuera adecuado en al menos 4 de los ítems que representaban las dimensiones individuales de la variable dependiente representadas en tablas anteriores. No obstante éste es por esta misma razón el parámetro más representativo de todos para evaluar el impacto de la intervención educativa. Se observa en la tabla que inicialmente se podía considerar que sólo 2 de los médicos participantes del estudio presentaban un nivel de conocimiento general adecuado (5,1%) vs un total de 33 (84,6%) al final del estudio. Este parámetro muestra el valor más alto de Chi cuadrado calculado ( $x^2=29,03$ ) y un bajísimo valor de probabilidad marginal ( $p = 0,0000$ ), pudiéndose rechazar la hipótesis nula ( $H_0$ ) y aceptarse la alternativa y demostrándose una vez más la alta efectividad de la intervención educativa.

Desafortunadamente no hallamos en la bibliografía otro trabajo de intervención educativa sobre Influenza AH1N1 que nos permitiera comparar los datos con los obtenidos en el nuestro.

## **VI- Conclusiones**

- Posteriormente a la intervención educativa se elevó el nivel de conocimiento de los médicos sobre Influenza A H1N1 2009 en cuanto a: Epidemiología, Definición de caso sospechoso y confirmado, Aspectos clínicos, Diagnóstico, y Manejo y prevención de la enfermedad.

- La Intervención Educativa realizada fue efectiva en elevar el nivel de conocimiento general acerca de la Influenza Pandémica AH1N12009

### **Recomendaciones**

Se recomienda extender este trabajo a otras áreas de salud para aumentar entre los médicos el nivel de conocimiento sobre la Influenza pandémica A H1N1 2009.

### **Referencias Bibliográficas**

- 1- Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and control of influenza. MMWR 55(RR-11):1, 2006

- 2- Stuart Bronze Michael, MD, Professor, Stewart G Wolf Chair in Internal Medicine, Department of Medicine, University of Oklahoma Health Science Center H1N1 Influenza (Swine Flu): Treatment & Medication E medicine, infectious diseases, Viral diseases
- 3- National Center for Biotechnology Information. Influenza Virus Resource. Available at [http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/FLU/Swine Flu.html](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/FLU/SwineFlu.html). Accessed May 4, 2009.
- 4- G. Hayden Frederick. Influenza. Cecil Medicine TextBook, 23rd ed. Chapter 387. 2007
- 5- Echevarría-Zuno S, Mejía-Aranguré JM, Mar-Obeso AJ, et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. Lancet 2009;374:2072-2079. [\[CrossRef\]](#)[\[Web of Science\]](#)[\[Medline\]](#)
- 6- Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. N Engl J Med 2009;361:680-689. [\[Free Full Text\]](#)
- 7- World Health Organization. Influenza-like illness in the United States and Mexico. WHO Epidemic and Pandemic Alert and Response. Available at [http://www.who.int/csr/don/2009\\_04\\_24/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2009_04_24/en/index.html). Accessed April 27, 2009.
- 8- WHO. Influenza A (H1N1): Special Insights. World Health Organization. Available at <http://www.who.int/en/>. Accessed September 1, 2009
- 9- McNeil DG Jr. U.S. Declares Public Health Emergency Over Swine Flu. *New York Times*. April 27, 2009;A: 1. Available at <http://www.nytimes.com/2009/04/27/world/27flu.html?th&emc=th>.
- 10- Swine influenza A (H1N1) infection in two children--Southern California, March-April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Apr 24 2009;58(15):400-2. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
- 11- U.S. Department of Health and Human Services. Determination That a Public Health Emergency Exists. Available at [http://www.hhs.gov/secretary/phe\\_swh1n1.html](http://www.hhs.gov/secretary/phe_swh1n1.html). Accessed April 27, 2009.
- 12- CDC. Swine Influenza (Flu). Centers for Disease Control and Prevention. Available at <http://www.cdc.gov/h1n1flu/>. Accessed September 1, 2009.

- 13-Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*. Jun 18 2009;360(25):2605-15. [\[Medline\]](#).
- 14-Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: novel influenza A (H1N1) virus infections - worldwide, May 6, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. May 8 2009;58(17):453-8. [\[Medline\]](#).
- 15-CDC. CDC Estimates of 2009 H1N1 Influenza Cases, Hospitalizations and Deaths in the United States, April - October 17, 2009. Centers for Disease Control and Prevention. Available at [http://www.cdc.gov/h1n1flu/estimates\\_2009\\_h1n1.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/estimates_2009_h1n1.htm).
- 16-Obama Declares Swine Flu A National Emergency. *The New York Times*. October 24, 2009:Available at <http://www.nytimes.com/reuters/2009/10/24/world/international-uk-flu-usa-obama.html>
- 17-Pandemic (H1N1) 2009 — update 94. Geneva: World Health Organization, April 1, 2010. (Accessed April 9, 2010, at [http://www.who.int/csr/don/2010\\_04\\_01/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2010_04_01/en/index.html).)
- 18-CDC estimates of 2009 H1N1 influenza cases, hospitalizations and deaths in the United States, April 2009–February 13, 2010. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2010. (Accessed April 9, 2010, at [http://flu.gov/individualfamily/about/h1n1/estimates\\_2009\\_h1n1.html](http://flu.gov/individualfamily/about/h1n1/estimates_2009_h1n1.html).)
- 19-Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360:2605-2615. [Erratum, *N Engl J Med* 2009;361:102.] [\[Free Full Text\]](#)
- 20-Garten RJ, Davis CT, Russell CA, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 2009;325:197-201. [\[Free Full Text\]](#)
- 21-[Pandemia H1N1 2009. Situación Epidemiológica – 23 de marzo](#) Archivado en: [Cuba, Fuentes oficiales, Situación epidemiológica](#) — Infomed. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas @ 12:00
- 22-Comportamiento de la Morbilidad por ETI. Ciego de Ávila. Higiene y Epidemiología Municipal. Marzo-2010

- 23-Treanor JJ: Influenza virus, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier, 2005, pp 2201–2203
- 24-Cooper NJ et al: Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 326:1235, 2003 [PMID: 12791735]
- 25-Varghese JN, Epa VC, Colman PM. Three-dimensional structure of the complex of 4-guanidino-Neu5Ac2en and influenza virus neuraminidase. *Protein Sci* 1995;4:1081-1087. [\[Web of Science\]](#)[\[Medline\]](#)
- 26- Matrosovich MN, Matrosovich TY, Gray T, Roberts NA, Klenk HD. Neuraminidase is important for the initiation of influenza virus infection in human airway epithelium. *J Virol* 2004;78:12665-12667. [\[Free Full Text\]](#)
- 27- Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2010 influenza season (southern hemisphere winter). *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:421-431. [\[Medline\]](#)
- 28-Valli MB, Meschi S, Selleri M, et al. Evolutionary pattern of pandemic influenza (H1N1) 2009 virus in the late phases of the 2009 pandemic. *PLoS Curr Influenza* 2010:March 3:RRN1149.
- 29-Maines TR, Jayaraman A, Belser JA, et al. Transmission and pathogenesis of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses in ferrets and mice. *Science* 2009;325:484-487. [\[Free Full Text\]](#)
- 30-Itoh Y, Shinya K, Kiso M, et al. In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 2009;460:1021-1025. [\[Web of Science\]](#)[\[Medline\]](#)
- 31-Munster VJ, de Wit E, van den Brand JM, et al. Pathogenesis and transmission of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza virus in ferrets. *Science* 2009;325:481-483. [\[Free Full Text\]](#)
- 32-Reed C, Angulo FJ, Swerdlow DL, et al. Estimates of the prevalence of pandemic (H1N1) 2009, United States, April-July 2009. *Emerg Infect Dis* 2009;15:2004-2007. [\[Web of Science\]](#)[\[Medline\]](#)
- 33-Donaldson LJ, Rutter PD, Ellis BM, et al. Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study. *BMJ* 2009;339:b5213-b5213. [\[CrossRef\]](#)

- 34-Miller E, Hoschler K, Hardelid P, Stanford E, Andrews N, Zambon M. Incidence of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection in England: a cross-sectional serological study. *Lancet* 2010;375:1100-1108. [\[CrossRef\]](#)[\[Web of Science\]](#)[\[Medline\]](#)
- 35-Baker MG, Wilson N, Huang QS, et al. Pandemic influenza A(H1N1)v in New Zealand: the experience from April to August 2009. *Euro Surveill* 2009;14:pii19319-pii19319.
- 36-Pandemic (H1N1) 2009 in England: an overview of initial epidemiological findings and implications for the second wave. London: Health Protection Agency, 2009.
- 37-Ross T, Zimmer S, Burke D, et al. Seroprevalence following the second wave of pandemic 2009 H1N1 influenza. *PLoS Curr Influenza* 2010;February 24:RRN1148.
- 38-Mathematical modelling of the pandemic H1N1 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:341-348. [\[Medline\]](#)
- 39-Wilson N, Baker MG. The emerging influenza pandemic: estimating the case fatality ratio. *Euro Surveill* 2009;14:pii19255-pii19255.
- 40-Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. *Science* 2009;324:1557-1561. [\[Free Full Text\]](#)
- 41-Presanis AM, De Angelis D, Hagy A, et al. The severity of pandemic H1N1 influenza in the United States, from April to July 2009: a Bayesian analysis. *PLoS Med* 2009;6:e1000207-e1000207. [\[CrossRef\]](#)[\[Medline\]](#)
- 42-Transmission dynamics and impact of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:481-484. [\[Medline\]](#)
- 43-Louie JK, Acosta M, Winter K, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009;302:1896-1902. [\[Free Full Text\]](#)
- 44-Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009;361:1935-1944. [\[Free Full Text\]](#)
- 45-Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al. Critically Ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009;302:1880-1887. [\[Free Full Text\]](#)

- 46-The ANZIC Influenza Investigators. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* 2009;361:1925-1934. [\[Free Full Text\]](#)
- 47-Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009;302:1872-1879. [\[Free Full Text\]](#)
- 48-Cauchemez S, Donnelly CA, Reed C, et al. Household transmission of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in the United States. *N Engl J Med* 2009;361:2619-2627. [\[Free Full Text\]](#)
- 49-France AM, Jackson M, Schrag S, et al. Household transmission of 2009 influenza A (H1N1) virus after a school-based outbreak in New York City, April-May 2009. *J Infect Dis* 2010;201:984-992. [\[CrossRef\]\[Medline\]](#)
- 50-Witkop CT, Duffy MR, Macias EA, et al. Novel influenza A (H1N1) outbreak at the U.S. Air Force Academy: epidemiology and viral shedding duration. *Am J Prev Med* 2010;38:121-126. [\[CrossRef\]\[Web of Science\]\[Medline\]](#)
- 51-Lessler J, Reich NG, Cummings DA, et al. Outbreak of 2009 pandemic influenza A (H1N1) at a New York City school. *N Engl J Med* 2009;361:2628-2636. [\[Free Full Text\]](#)
- 52-Yang Y, Sugimoto JD, Halloran ME, et al. The transmissibility and control of pandemic influenza A (H1N1) virus. *Science* 2009;326:729-733. [\[Free Full Text\]](#)
- 53-White LF, Wallinga J, Finelli L, et al. Estimation of the reproductive number and the serial interval in early phase of the 2009 influenza A/H1N1 pandemic in the USA. *Influenza Other Respir Viruses* 2009;3:267-276. [\[CrossRef\]\[Web of Science\]](#)
- 54-Libster R, Bugna J, Coviello S, et al. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. *N Engl J Med* 2010;362:45-55. [\[Free Full Text\]](#)
- 55-Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med* 2010;362:27-35. [\[Free Full Text\]](#)
- 56-Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009;374:451-458. [\[CrossRef\]\[Web of Science\]\[Medline\]](#)

- 57-Archer B, Cohen C, Naidoo D, et al. Interim report on pandemic H1N1 influenza virus infections in South Africa, April to October 2009: epidemiology and factors associated with fatal cases. *Euro Surveill* 2009;14:p19639-p19639.
- 58-Morgan OW, Bramley A, Fowlkes A, et al. Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A(H1N1) disease. *PLoS One* 2010;5(3):e9694.
- 59-Zarychanski R, Stuart TL, Kumar A, et al. Correlates of severe disease in patients with 2009 pandemic influenza (H1N1) virus infection. *CMAJ* 2010;182:257-264. [\[Free Full Text\]](#)
- 60-Childs RA, Palma AS, Wharton S, et al. Receptor-binding specificity of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus determined by carbohydrate microarray. *Nat Biotechnol* 2009;27:797-799. [\[CrossRef\]](#)[\[Web of Science\]](#)[\[Medline\]](#)
- 61-Chan MC, Chan RW, Yu WC, et al. Tropism and innate host responses of the 2009 pandemic H1N1 influenza virus in ex vivo and in vitro cultures of human conjunctiva and respiratory tract. *Am J Pathol* 2010;176:1828-1840. [\[Free Full Text\]](#)
- 62-To KK, Chan KH, Li IW, et al. Viral load in patients infected with pandemic H1N1 2009 influenza A virus. *J Med Virol* 2010;82:1-7. [\[CrossRef\]](#)[\[Web of Science\]](#)[\[Medline\]](#)
- 63-De Serres G, Rouleau I, Hamelin M-E, et al. Contagious period for pandemic (H1N1) 2009. *Emerg Infect Dis* 2010 May (Epub ahead of print).
- 64-To KK, Hung IF, Li IW, et al. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection. *Clin Infect Dis* 2010;50:850-859. [\[CrossRef\]](#)[\[Web of Science\]](#)[\[Medline\]](#)
- 65-Lee N. Pathogenesis of pandemic H1N1 in humans. Presented at the XII International Symposium on Respiratory Viral Infections, Taipei, Taiwan, March 11–14, 2010.
- 66-Fleury H, Burrell S, Balick Weber C, et al. Prolonged shedding of influenza A(H1N1)v virus: two case reports from France 2009. *Euro Surveill* 2009;14:p19434-p19434.

- 67-Bermejo-Martin JF, Ortiz de Lejarazu R, Pumarola T, et al. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Crit Care* 2009;13:R201-R201. [[CrossRef](#)][[Medline](#)]
- 68-Osterlund P, Pirhonen J, Ikonen N, et al. Pandemic H1N1 2009 influenza A virus induces weak cytokine responses in human macrophages and dendritic cells and is highly sensitive to the antiviral actions of interferons. *J Virol* 2010;84:1414-1422. [[Free Full Text](#)]
- 69-Perez CM, Ferres M, Labarca JA. Pandemic (H1N1) 2009 reinfection, Chile. *Emerg Infect Dis* 2010;16:156-157. [[Web of Science](#)][[Medline](#)]
- 70-Shieh WJ, Blau DM, Denison AM, et al. Pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the U.S. *Am J Pathol* (in press).
- 71-Gill JR, Sheng Z, Ely SF, et al. Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:225-243. [[Web of Science](#)]
- 72-Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD, et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:72-79. [[Free Full Text](#)]
- 73-Cao B, Li X-W, Mao Y, et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med* 2009;361:2507-2517. [[Free Full Text](#)]
- 74-Estadísticas: influenza A (H1N1). Mexico City: Secretaria de Salud, May 29, 2009. (Accessed April 9, 2010, at <http://portal.salud.gob.mx/contenidos/noticias/influenza/estadisticas.html>.)
- 75-Shimada T, Gu Y, Kamiya H, et al. Epidemiology of influenza A(H1N1)v virus infection in Japan, May-June 2009. *Euro Surveill* 2009;14:pii19244-pii19244.
- 76-Hackett S, Hill L, Patel J, et al. Clinical characteristics of paediatric H1N1 admissions in Birmingham, UK. *Lancet* 2009;374:605-605. [[Web of Science](#)][[Medline](#)]
- 77-Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from Mexico and other affected countries, May 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:185-189. [[Medline](#)]

- 78-Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. Geneva: World Health Organization, November 2009. (Accessed April 9, 2010, at [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical\\_management/en/index.html](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management/en/index.html).)
- 79-Noriega LM, Verdugo RJ, Araos R, et al. Pandemic influenza A (H1N1) 2009 with neurological manifestations, a case series. *Influenza Other Respir Viruses* 2010 February 24 (Epub ahead of print).
- 80-Lister P, Reynolds F, Parslow R, et al. Swine-origin influenza virus H1N1, seasonal influenza virus, and critical illness in children. *Lancet* 2009;374:605-607. [[Web of Science](#)][[Medline](#)]
- 81-Larcombe PJ, Moloney SE, Schmidt PA. Pandemic (H1N1) 2009: a clinical spectrum in the general paediatric population. *Arch Dis Child* 2009 November 10 (Epub ahead of print).
- 82-Dulyachai W, Makkoch J, Rianthavorn P, et al. Perinatal pandemic (H1N1) 2009 infection, Thailand. *Emerg Infect Dis* 2010;16:343-344. [[Web of Science](#)][[Medline](#)]
- 83-Kidd IM, Down J, Nastouli E, et al. H1N1 pneumonitis treated with intravenous zanamivir. *Lancet* 2009;374:1036-1036. [[CrossRef](#)][[Web of Science](#)][[Medline](#)]
- 84-Gaur AH, Bagga B, Barman S, et al. Intravenous zanamivir for oseltamivir-resistant 2009 H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2010;362:88-89. [[Free Full Text](#)]
- 85-Palacios G, Hornig M, Cisterna D, et al. Streptococcus pneumoniae coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza. *PLoS One* 2009;4(12):e8540.
- 86-CDC. Interim Guidance on Specimen Collection and Processing for Patients with Suspected Swine Influenza A (H1N1) Virus Infection. Centers for Disease Control and Prevention. Available at <http://www.cdc.gov/swineflu/specimencollection.htm>
- 87-Blyth CC, Iredell JR, Dwyer DE. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;361:2493-2493. [[Free Full Text](#)]

- 88-Li IW, Chan KH, To KW, et al. Differential susceptibility of different cell lines to swine-origin influenza A H1N1, seasonal human influenza A H1N1, and avian influenza A H5N1 viruses. *J Clin Virol* 2009;46:325-330. [\[CrossRef\]](#)[\[Web of Science\]](#)[\[Medline\]](#)
- 89- Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF, et al. Response after one dose of a monovalent influenza A (H1N1) 2009 vaccine — preliminary report. *N Engl J Med* 2009;361. DOI: 10.1056/NEJMoa0907413.
- 90-Roan S. Swine flu 'debacle' of 1976 is recalled. *LA Times*. April 27, 2009;Health: Available at <http://articles.latimes.com/2009/apr/27/science/sci-swine-history27>.
- 91-CDC. Swine Flu - Vaccine Safety and Emergency Preparedness. Centers for Disease Control and Prevention. Available at <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/emergency/swineflu.htm>
- 92-Vellozzi C, Burwen DR, Dobardzic A, Ball R, Walton K, Haber P. Safety of trivalent inactivated influenza vaccines in adults: background for pandemic influenza vaccine safety monitoring. *Vaccine*. Mar 26 2009;27(15):2114-20. [\[Medline\]](#).
- 93- Nachamkin I, Shadomy SV, Moran AP, Cox N, Fitzgerald C, Ung H, et al. Anti-ganglioside antibody induction by swine (A/NJ/1976/H1N1) and other influenza vaccines: insights into vaccine-associated Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis*. Jul 15 2008;198(2):226-33. [\[Medline\]](#).
- 94-Bresson JL, Perronne C, Launay O, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated split-virion influenza A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) vaccine: phase I randomised trial. *Lancet* 2006;367:1657-1664. [\[CrossRef\]](#)[\[Web of Science\]](#)[\[Medline\]](#)
- 95-Ehrlich HJ, Müller M, Oh HML, et al. A clinical trial of a whole-virus H5N1 vaccine derived from cell culture. *N Engl J Med* 2008;358:2573-2584. [\[Free Full Text\]](#)
- 96-American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention of influenza: recommendations for influenza immunization of children, 2007-2008. *Pediatrics* 2008;121:e1016-e1031. [\[Free Full Text\]](#)
- 97-Gross PA, Weksler ME, Quinnan GV Jr, Douglas RG Jr, Gaerlan PF, Denning CR. Immunization of elderly people with two doses of influenza vaccine. *J Clin Microbiol* 1987;25:1763-1765. [\[Free Full Text\]](#)

- 98- Levine M, Beattie BL, McLean DM. Comparison of one- and two-dose regimens of influenza vaccine for elderly men. CMAJ 1987;137:722-726. [\[Abstract\]](#)
- 99- Englund JA, Walter EB, Fairchok MP, Monto AS, Neuzil KM. A comparison of 2 influenza vaccine schedules in 6- to 23- month-old children. Pediatrics 2005;115:1039-1047. [\[Free Full Text\]](#)
- 100- Neuzil KM, Jackson L, Nelson J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of 1 versus 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine in vaccine-naive 5-8-year-old children. J Infect Dis 2006;194:1032-1039. [\[CrossRef\]](#)[\[Web of Science\]](#)[\[Medline\]](#)
- 101- Ritzwoller DP, Bridges CB, Shetterly S, Yamasaki K, Kolczak M, France EK. Effectiveness of the 2003-2004 influenza vaccine among children 6 months to 8 years of age, with 1 vs 2 doses. Pediatrics 2005;116:153-159. [\[Free Full Text\]](#)
- 102- European Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on harmonisation of requirements for Influenza vaccines (CPMP/BWP/214/96). London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1997.
- 103- European Committee for Proprietary Medicinal Products. Guideline on dossier structure and content for pandemic Influenza vaccine marketing authorisation application (CPMP/VEG/4717/03). London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2004.
- 104- *Feng-Cai Zhu, M.D., Hua Wang, et al* A Novel Influenza A (H1N1) Vaccine in Various Age Groups NEngJ. Volume 361:2414-2423 December 17, 2009 Number 25
- 105- Hayden FG. Pandemic influenza: is an antiviral response realistic? Pediatr Infect Dis J 2004; 23:Suppl:S262-S269. [\[CrossRef\]](#)[\[Medline\]](#)
- 106- Matrosovich MN, Matrosovich TY, Gray T, Roberts NA, Klenk HD. Neuraminidase is important for the initiation of influenza virus infection in human airway epithelium. J Virol 2004;78:12665-12667. [\[Free Full Text\]](#)

- 107- Moscona Anne, M.D Neuraminidase Inhibitors for Influenza. NEJM Review Article. Volume 353:1363-1373 September 29, 2005 Number 13
- 108- Lim ML, Chong CY, Tee WS, Lim WY, Chee JJ. Influenza A/H1N1 (2009) infection in pregnancy — an Asian perspective. BJOG 2010 February 10 (Epub ahead of print).
- 109- WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. Geneva: World Health Organization, February 2010. (Accessed April 9, 2010, at [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1\\_use\\_antivirals\\_20090820/en/index.html](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/index.html).)
- 110- Patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A (H1N1) -- New York City, May 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010;58:1436-1440. [\[Medline\]](#)
- 111- Redelman-Sidi G, Sepkowitz KA, Huang CK, et al. H1N1 influenza infection in cancer patients and hematopoietic stem cell transplant recipients. J Infect 2010;60:257-263. [\[CrossRef\]](#)[\[Web of Science\]](#)[\[Medline\]](#)
- 112- Perez C, Dominguez MI, Ceballos ME, Moreno C. Pandemic influenza A (H1N1) in HIV-1-infected patients. Presented at the 47th annual meeting of the Infectious Diseases Society of America, Philadelphia, October 27–November 1, 2009.
- 113- Kamigaki T, Oshitani H. Epidemiological characteristics and low case fatality rate of pandemic (H1N1) 2009 in Japan. PLoS Curr Influenza 2009;December 20:RRN1139. (Accessed April 9, 2010, at <http://knol.google.com/k/taro-kamigaki/epidemiological-characteristics-and-low/38epug6fmizmk/1?collectionId=28qm4w0q65e4w.1&>.)
- 114- Ling LM, Chow AL, Lye DC, et al. Effects of early oseltamivir therapy on viral shedding in 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection. Clin Infect Dis 2010;50:963-969. [\[CrossRef\]](#)[\[Web of Science\]](#)[\[Medline\]](#)
- 115- Recommendations for use of antiviral medications for the management of influenza in children and adolescent for the 2009-2010 season — pediatric supplement for health care providers. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, December 2009. (Accessed April 9, 2010, at [http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations\\_pediatric\\_supplement.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations_pediatric_supplement.htm).)

- 116- Ariano RE, Sitar DS, Zelenitsky SA, et al. Enteric absorption and pharmacokinetics of oseltamivir in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. *CMAJ* 2010;182:357-363. [\[Free Full Text\]](#)
- 117- Kiatboonsri S, Kiatboonsri C, Theerawit P. Fatal respiratory events caused by zanamivir nebulization. *Clin Infect Dis* 2010;50:620-620. [\[CrossRef\]](#)[\[Web of Science\]](#)[\[Medline\]](#)
- 118- Update on oseltamivir-resistant pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus: January 2010. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;85:37-40. [\[Medline\]](#)
- 119- Le QM, Wertheim HF, Tran ND, van Doorn HR, Nguyen TH, Horby P. A community cluster of oseltamivir-resistant cases of 2009 H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2010;362:86-87. [\[Free Full Text\]](#)
- 120- Englund J, Zerr D, Heath J, et al. Oseltamivir-resistant novel influenza A (H1N1) virus infection in two immunosuppressed patients — Seattle, Washington, 2009. *MMWR Dispatch* 2009;58:1-4.
- 121- Emergency use authorization of Peramivir IV: fact sheet for healthcare providers. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2009. (Accessed April 9, 2010, at [http://www.cdc.gov/h1n1flu/eua/Final%20HCP%20Fact%20sheet%20Peramivir%20IV\\_CDC.pdf](http://www.cdc.gov/h1n1flu/eua/Final%20HCP%20Fact%20sheet%20Peramivir%20IV_CDC.pdf).)
- 122- Yazdanbakhsh M, Kremsner PG. Influenza in Africa. *PLoS Med* 2009;6:e1000182-e1000182. [\[CrossRef\]](#)[\[Medline\]](#)
- 123- Bansal S, Pourbohloul B, Hupert N, Grenfell B, Meyers LA. The shifting demographic landscape of pandemic influenza. *PLoS One* 2010;5(2):e9360.
- 124- Karlas A, Machuy N, Shin Y, et al. Genome-wide RNAi screen identifies human host factors crucial for influenza virus replication. *Nature* 2010;463:818-822. [\[CrossRef\]](#)[\[Web of Science\]](#)[\[Medline\]](#)
- 125- König R, Stertz S, Zhou Y, et al. Human host factors required for influenza virus replication. *Nature* 2010;463:813-817. [\[CrossRef\]](#)[\[Web of Science\]](#)[\[Medline\]](#)

## **Anexos**

## Anexo No 1

Consentimiento de participación en proyecto de investigación médica.

Yo, \_\_\_\_\_,

doy mi conformidad para participar en la investigación "Intervención educativa sobre Influenza A H1N1 2009" Para dar este consentimiento he obtenido una explicación amplia de su utilidad por el Dr Michel Salinas Batista, quien me ha informado que:

1. Esta investigación tiene como objetivo principal evaluar el nivel de impacto de la intervención educativa participativa para elevar el conocimiento sobre Influenza AH1N1 2009
2. Esta investigación contribuirá a mejorar mi preparación en los temas relacionados, con la epidemiología, la definición de caso sospechoso y confirmado, el cuadro clínico, el diagnóstico y el manejo y la prevención de la infección por Influenza AH1N1 2009.
3. Me han hecho saber que mi participación en el estudio es voluntaria.
  4. Tengo el derecho a retirarme de la investigación cuando lo considere adecuado, sin explicación.

Voluntariamente firmo este consentimiento junto con el médico que me proporcionó las explicaciones a los \_\_\_ días del mes de \_\_\_\_\_ de 2010.

Firma\_\_\_\_\_

## Anexo 2

### Encuesta 1 “Luchando contra la influenza”

1- Teniendo en cuenta sus conocimientos sobre la epidemiología de la Influenza pandémica A H1N1 responda V ó F:

a)\_\_\_ La infección por el virus H1N1 2009 afecta más frecuentemente a niños y adultos jóvenes.

b)\_\_\_ La tasa de mortalidad por Influenza A H1N1 2009 es baja.

c)\_\_\_ Un número importante de los casos de la infección ocurren de manera subclínica.

d)\_\_\_ Se ha visto una relación importante entre la presencia de obesidad severa ( $IMC \geq 35$ ) y enfermedad grave o fatal por el virus H1N1 2009

e)\_\_\_ El embarazo, el puerperio, y los trastornos neurológicos son factores de riesgo de Influenza pandémica H1N1 2009 grave.

2- Marque con una x el postulado incorrecto sobre caso sospechoso de ETI (enfermedad tipo influenza:

a)\_\_\_ Comienzo de enfermedad respiratoria febril aguda en los 7 días que siguen a un contacto con una persona que se ha confirmado como caso de infección por Influenza A H1N1.

b)\_\_\_ Comienzo de enfermedad respiratoria febril aguda en los 7 días de haber viajado a una comunidad donde se han confirmado uno o más casos de Influenza A H1N1

c)\_\_\_ Enfermedad febril respiratoria aguda con anticuerpos contra la influenza a H1N1 2009 demostrados por métodos serológicos.

d)\_\_\_ Enfermedad respiratoria febril aguda en una persona que reside en una comunidad donde al menos ha sido confirmado un caso de Influenza A H1N1.

3-Sobre el cuadro clínico de la enfermedad por el virus de la Influenza A H1N1 2009 responda V o F según corresponda:

a)\_\_\_ La infección por el virus de la Influenza A H1N1 2009 causa un amplio espectro de síndromes clínicos, que abarcan desde una enfermedad respiratoria alta sin fiebre hasta una neumonía fulminante.

b)\_\_\_ Las manifestaciones gastrointestinales (náuseas vómitos y diarreas) son más frecuentes que en la influenza estacional, especialmente en adultos.

c)\_\_\_ Es típico que los casos graves cursen con derrames pleurales importantes.

d)\_\_\_ Entre las complicaciones de la enfermedad se encuentran la miositis y la rabdomiolisis

e)\_\_\_ La exacerbación prolongada de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), o del Asma, así como la coinfección bacteriana son cuadros relativamente frecuentes en esta infección.

4-Complete con el término apropiado los siguientes planteamientos relacionados con el diagnóstico de la infección y enfermedad causadas por Influenza AH1N1 2009.

a) La detección del ARN Viral mediante \_\_\_\_\_ permanece como el mejor método para el diagnóstico inicial de infección por el virus H1N1 2009.

b)El hallazgo radiográfico más común consiste en \_\_\_\_\_.

c)\_\_\_\_\_ muestra múltiples áreas de opacidad “en vidrio molido”, broncogramas aéreos, y consolidación alveolar, sobre todo en los lóbulos inferiores.

d)En el momento de presentación en pacientes con enfermedad severa incluyen conteos de leucocitos normales o en los límites inferiores de normalidad, y el número de linfocitos está \_\_\_\_\_.

5- De los fármacos antivirales utilizados para combatir la infección por el virus H1N1 2009 diga:

a) El nombre de 2 de ellos.

B) Mecanismo de acción.

c) Dosis terapéutica de 1 de ellos en la ETI no complicada en el adulto.

Clave:

1-Todos los incisos [a,b,c,d,e] son verdaderos (V)

2-Inciso c)

3-a)V, b)V, c)F, d)V, e)V

4-a) PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa), b) Infiltrado difuso mixto, c) La TAC (tomografía axial computarizada), d) disminuido.

5-a) Oseltamivir (Tamiflu), Zanamivir (Relenza), Peramivir (Mencionar dos de estos), b) Inhiben la Neuaraminidasa viral, c) Oseltamivir: 1 cp de 75 mgs c/12 hs por 5 días o Zanamivir 10 mg (2 inhalaciones, 5 mg/inhalación) inhalados c/12 hs x 5 d. El Peramivir no está indicado de rutina en casos no complicados.

### Anexo 3

Programa Educativo para promover conocimientos sobre Infección por Influenza A H1N1 2009 en médicos de la Policlínica Docente Universitaria “Belkys Sotomayor Álvarez” del municipio Ciego de Ávila, en el período de mayo del 2009 a septiembre del 2010.

Validado por opinión de Expertos:

-Dr Manuel Salinas Pérez, Especialista de primer grado en Medicina Interna y Máster en Enfermedades Infecciosas.

-Dra Vivian Couce Herrera. , Especialista de primer grado en Pediatría y Máster en Enfermedades Infecciosas.

Dr Alberto Martínez Sarmientos, Especialista de primer grado en Gastroenterología y Máster en Enfermedades Infecciosas.

**Tema I:** Presentación del programa.

Sumario: 1- Presentación del proyecto.

2- Aplicación del cuestionario.

3- Cierre.

Objetivos: Crear un ambiente de confianza, desinhibir al personal y establecer las reglas del trabajo grupal.

Tipo de actividad: Dinámica de grupo.

Recursos: Hojas, lápices y bolígrafos.

Frecuencia: Única.

Responsable: Dr Michel Salinas Batista. Médico especialista en MGI.

Participantes: Médicos participantes en el estudio.

**Tema II:** Epidemiología de la Influenza A H1N1 2009. Definición de caso sospechoso y confirmado,

Sumario: 1- Infección, enfermedad, carga de la epidemia.

2-Transmisión y Brotes

3-Grupos de riesgos y factores de riesgos de enfermedad

Objetivos: Conocer el espectro de la infección por Influenza A H1N1 2009, el comportamiento de su morbimortalidad, mecanismo de transmisión así como grupos de riesgos y factores de riesgos de enfermedad

Tipo de actividad: Conferencia

Recursos: Microcomputadora con soporte para powerpoints, pizarra, tizas, lápices, bolígrafos y hojas.

Frecuencia: única.

Responsable: Dr Michel Salinas Batista, especialista en MGI.

Participantes: Médicos participantes en el estudio.

**Tema III:** Cuadro clínico.

Sumario: 1-Período de Incubación. Formas Clínicas de la infección por Influenza A H1N1 2009

2-Curso Clínico de la Enfermedad Tipo Influenza.

3- Neumonitis viral difusa. Complicaciones.

4-Poblaciones especiales.

Tipo de actividad: Conferencia

Objetivos: Conocer el curso clínico típico y atípico de la Influenza así como sus complicaciones más frecuentes

Recursos: Microcomputadora con soporte para powerpoints, pizarra, tizas, lápices, bolígrafos y hojas.

Frecuencia: Única, una vez por semana

Responsable: Dr Michel Salinas Batista, especialista en MGI.

Participantes: Médicos participantes en el estudio.

**Tema IV:** Consolidación sobre los temas II y III

Objetivos: Consolidar los conocimientos sobre temas anteriores

Tipo de actividad: Seminario

Recursos: lápices, bolígrafos, hojas, pizarra, tizas

Frecuencia: Única, 1v/semana

Responsable: Dr Michel Salinas Batista, especialista en MGI.

Participantes: Médicos participantes en el estudio.

**Tema V:** Diagnóstico de la Influenza A H1N1 2009

Sumario: 1-Diagnóstico Serológico.

2- Imagenología

3-Otros exámenes complementarios

Objetivos: Conocer el fundamento del diagnóstico por el laboratorio y los estudios complementarios en la infección por Influenza A H1N1 2009

Tipo de actividad: Conferencia.

Recursos: Microcomputadora con soporte para powerpoints, pizarra, tizas, lápices, bolígrafos y hojas.

Frecuencia: Única, semanal

Responsable: Dr Michel Salinas Batista, especialista en MGI.

Participantes: Médicos participantes en el estudio.

**Tema VI:** Manejo y prevención de la infección por Influenza AH1N1 2009

Sumario: 1- Vacunación

## 2-Medidas generales.

3- Indicaciones para el apoyo vital en casos graves

4- Uso de los antivirales

Objetivos: Conocer el manejo y prevención de la Influenza pandémica

Tipo de actividad: Conferencia.

Recursos: Microcomputadora con soporte para powerpoints, pizarra, tizas, lápices, bolígrafos y hojas.

Frecuencia: Única Semanal.

Responsables: Dr Michel Salinas Batista, especialista en MGI

Participantes: Dr Michel Salinas Batista, especialista en MGI.

**Tema VII:** Consolidación sobre los temas VI y VII

Objetivos: Consolidar los conocimientos sobre los temas anteriores

Tipo de actividad: Seminario

Recursos: lápices, bolígrafos, hojas, pizarra, tizas

Frecuencia: Única, 1v/semana

Responsable: Dr Michel Salinas Batista, especialista en MGI.

Participantes: Médicos participantes en el estudio.

Declaración Jurada.

Por este medio, Yo Dr Michel Salinas Batista, especialista de 1er Grado en MGI, que laboro en la Policlínica Docente Universitaria Belkys Sotomayor Álvarez de Ciego de Ávila, declaro que esta tesis con la que opto por la Maestría en Enfermedades Infecciosas, no ha sido publicada antes y no constituye un plagio.