



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

ISSSTE

HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

TESIS DE POSGRADO

**USO DE PROTEÍNA C ACTIVADA EN PACIENTES CON NEUMONÍA
AGUDA GRAVE POR INFLUENZA *AH1N1* O ESTACIONAL EN EL
SERVICIO DE MEDICINA CRÍTICA DEL HOSPITAL REGIONAL 1° DE
OCTUBRE ISSSTE**

PARA OBTENER TITULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA DEL ENFERMO ADULTO EN ESTADO CRÍTICO

PRESENTA

DRA. NANCY TRUJILLO RAMIREZ

Facultad de Medicina



ASESORES DE TESIS

DR. ASISCLO DE JESUS VILLAGOMEZ ORTIZ

DR. JOSÉ VICENTE ROSAS BARRIENTOS.

233.2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. RICARDO JUAREZ OCAÑA

COORDINADOR DE CAPACITACION, DESARROLLO E INVESTIGACION

DR. ASISCLO DE JESUS VILLAGOMEZ ORTIZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA DEL
ENFERMO ADULTO EN ESTADO CRÍTICO Y TERAPIA INTENSIVA

ASESOR DE TESIS

M EN C. JOSE VICENTE ROSAS BARRIENTOS

SECRETARIO DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

ASESOR DE TESIS

DRA RAQUEL MENDEZ REYES

MEDICO JEFE DE SERVICIO DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

ISSSTE

NUMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL: 233.2010

DEDICATORIAS

A mis amorosos padres por la fe y apoyo incondicional.

A mi esposo, por su cuidado y protección y hacer completa mi existencia.

A mi hermana, gracias por darme la oportunidad de compartir nuestro camino, llegaste como una bendición a mi vida.

A Lulu, por su disposición a aligerarme siempre la carga.

A Soleil por su feliz compañía.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Villagómez por su constante guía.

Al Dr. Rosas por su gran apoyo.

A los profesores del curso de medicina crítica: Dr. Guzmán, Dra. Méndez y Dr. Martínez. Por la oportunidad, su disposición y paciencia.

Al Hospital 1° de Octubre, por brindarme mi formación y enriquecedoras experiencias.

INDICE

Resumen_____	2
Marco Teórico_____	4
Justificación_____	9
Hipótesis_____	9
Objetivos_____	9
Diseño_____	10
Descripción de variables_____	11
Material y Métodos_____	15
Resultados_____	16
Discusión_____	27
Conclusiones_____	29
Anexos_____	30
Bibliografía_____	33

USO DE PROTEÍNA C ACTIVADA EN PACIENTES CON NEUMONÍA AGUDA GRAVE POR INFLUENZA *AH1N1* O ESTACIONAL EN EL SERVICIO DE MEDICINA CRÍTICA DEL HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE ISSSTE

RESUMEN

Antecedentes: La aparición de la pandemia por el virus de influenza A H1N1 en 2009 y el hecho de que se acompañaba de graves complicaciones abrió el debate para definir el manejo óptimo. Teniendo en cuenta que el mecanismo causante de muerte en esta patología es primordialmente la tormenta citocínica, consideramos que la proteína C activada podría mejorar el pronóstico de los enfermos.

Objetivo: Evaluar si el uso de proteína C activada disminuye la mortalidad en pacientes con neumonía aguda grave por infección con el virus de influenza.

Material y Métodos: Estudio de cohorte histórica, comparando dos grupos de pacientes que ingresaron al servicio de UCI durante la pandemia de influenza con neumonía aguda grave y choque séptico por infección con el virus de *influenza A H1N1* o *estacional*, a uno se le administró proteína C activada asociada al manejo estandarizado y al otro únicamente manejo estandarizado.

Resultados: Se estudiaron 29 pacientes; a 18 se les administró proteína C activada y a 11 manejo convencional. En el análisis univariado los resultados crudos arrojan que los pacientes con uso de proteína C tuvieron mayor mortalidad a 30 días con una $p=0.018$.

Discusión: El resultado debe considerarse de forma cautelosa dado el número de pacientes y temporalidad de ingreso a UCI.

Conclusión: En este estudio no se puede concluir que la proteína C activada sea útil para reducir la mortalidad en pacientes con neumonía aguda grave y choque séptico por influenza.

Palabras clave: influenza AH1N1, choque séptico, disfunción orgánica múltiple, proteína C activada, UCI (unidad de cuidados intensivos).

Use of activated protein C in patients with severe acute pneumonia by infection with influenza virus *A H1N1* and *seasonal* in the service of Critical Care Medicine

ABSTRAC

Background: The emergence of the influenza virus H1N1 around the world in 2009 and it was accompanied by serious complications, began the debate to define the optimal treatment. Given that the mechanism causing of death in this disease is mainly the “cytokine storm”, we believe that activated protein C may improve the prognosis of patients.

Objective: To evaluate whether the use of activated protein C reduces mortality in patients with severe acute pneumonia by infection with influenza virus.

Material and Methods: We performed a historical cohort study which compared two groups of patients admitted to intensive care unit with acute pneumonia and septic shock from infection by *influenza A H1N1* and *seasonal influenza virus*, a group received standard treatment and the other standard treatment plus Activated protein C.

Results: We studied 29 patients; 18 were given activated protein C and 11 conventional management alone. In univariate analysis raw results show that patients with the use of protein C had higher mortality at 30 days with a $p = 0.018$.

Discussion: The result should be viewed cautiously given the small number of patients, time of admission to ICU and temporality.

Conclusion: This study does not conclude that activated protein C is useful in reducing mortality in patients with severe acute pneumonia and septic shock due to influenza.

Key words: H1N1 influenza, septic shock, multiple organ dysfunctions, activated protein C, ICU (intensive care unit).

MARCO TEORICO

La influenza es un padecimiento común en México y el mundo, se estima que pueden existir entre 50 y 100 mil muertes al año en USA y de hecho han existido pandemias por esta entidad que han causado gran mortandad, como es el caso de la llamada “gripe española” que aconteció en 1918 que fue producida por un virus de influenza A subtipo H1N1 y que es considerada la más letal del siglo XX, se cree que llegó a producir hasta 20-50 millones de muertes en el mundo.¹

Los virus de la influenza pertenecen a la familia de los orthomyxoviridae, se clasifican en tres tipos A, B y C, los tipo A infectan aves y mamíferos (incluyendo al hombre), los B únicamente al hombre y el tipo C origina infecciones leves o incluso asintomáticas; se subclasifican en subtipos de acuerdo con las glucoproteínas de superficie del virus; para la hemaglutinina se utiliza la letra H y existen 16 subtipos H denominados del H1 al H16 y para la neuroaminidasa se utiliza la letra N y existe 9 subtipos denominados del N1 al N9 por tanto existen 144 combinaciones posibles.

El virus ingresa a la vía respiratoria por la región nasofaríngea a través de aerosoles (partículas de 5 micras), manos y fómites en los cuales el virus puede permanecer inalterable por 48 horas, su periodo de incubación es de uno a tres días, pudiendo alargarse hasta siete días.² La excreción del virus comienza 24 a 48 horas antes de la aparición de la sintomatología, alcanzando su máximo en las primeras 24 a 72 horas de la enfermedad y disminuye en los siguientes días, siendo usualmente baja o indetectable al quinto día de enfermedad, con excepción de los pacientes inmunocomprometidos, donde la excreción puede permanecer por semanas o meses.³

En México según el reporte del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) los principales síntomas respiratorios reportados fueron tos, disnea, odinofagia y rinorrea, dentro de los síntomas sistémicos se reportaron la fiebre, mialgias, artralgias, cefalea y síntomas gastrointestinales.⁴

Entre marzo y abril de 2009 comenzaron a aparecer muchos casos de neumonía aguda grave en pacientes sin factores de riesgo y posteriormente nos dimos cuenta que se trataba de pacientes con neumonía aguda grave por influenza A H1N1, que cursaban con una forma extremadamente grave asociada a disfunción orgánica múltiple y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda refractaria a tratamiento, así como gran respuesta inflamatoria sistémica.

La Organización mundial de la salud clasificó a la infección por la nueva pandemia de influenza en:

- No complicada con signos y síntomas similares a la influenza estacional.
- Complicada o grave con datos de dificultad respiratoria, signos radiológicos de neumonía, alteraciones al sistema nervioso central, complicaciones secundarias como disfunción orgánica múltiple (DOM) o choque séptico, exacerbación de enfermedad crónica conocida y/o datos clínicos de progresión de la enfermedad como alteración cardiopulmonar, evidencia de replicación viral progresiva o infección bacteriana secundaria o deshidratación grave.⁵

Inicialmente se utilizaron pruebas rápidas para el diagnóstico de influenza, las cuales no podían diferenciar entre los diferentes tipos de influenza A (estacional o H1N1) además de una sensibilidad variable desde un 40% al 70%.⁶ Al momento el método diagnóstico de elección es la PCR en tiempo real la cual se basa en detectar la unión de al menos tres oligonucleótidos del genoma del virus incluso encontrándose este en pequeñas cantidades,⁷ sin embargo ya se ha venido detectando variabilidad genética en dicho virus, aunado al tiempo de retraso en recibir atención hospitalaria ya que pacientes con más de 5 días de evolución pueden presentar resultados falsos negativos, así mismo el tipo de muestra puede influir en los valores de resultados, en los adultos el aspirado con hisopos nasofaríngeos son preferibles para la toma de muestras, los especímenes de orofaringe y muestras de esputo pueden tener un menor rendimiento para la detección de virus de influenza humana.⁸ Según las recomendaciones de la CDC la muestra deberá de tomarse en los primeros 4 días de inicio de los síntomas, almacenarse a 4°C y procesarse en las primeras 72 hrs para mantener sensibilidad del 86 al 100%.⁹

Los primeros informes de la gripe por el virus de la influenza A H1N1 reportan que se trata de un virus más patógeno que el de la gripe estacional, causando infección severa y complicaciones en personas relativamente jóvenes y sanas. Si bien en la mayoría de los infectados se trata de una afección leve, en México la letalidad general reportada fue de 2.2%, principalmente entre personas de 20 y 59 años.¹⁰

Las complicaciones graves más frecuentes de la gripe son pulmonares y se dividen en cuatro categorías que son neumonía primaria, neumonía bacteriana secundaria, neumonía atípica en huéspedes inmunocomprometidos y exacerbaciones de enfermedades pulmonares crónicas,¹¹ destacando además la presencia del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) en cualquiera de ellas. Dentro de los principales gérmenes aislados en la neumonía bacteriana secundaria, se encontraron al *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus*, *Haemophilus influenzae* y otras bacterias Gram negativas.¹²

El tratamiento es principalmente de soporte con hidratación, uso de antipiréticos, apoyo ventilatorio de ser necesario, inicio temprano de tratamiento antiviral así

como el uso de antibióticos en caso de sospecha de infección bacteriana agregada, inicialmente se recomienda uso de cefalosporinas y ajuste posterior con resultados de cultivos.¹³

Los pacientes que tienen enfermedad clínica grave o progresiva se recomienda el manejo con oseltamivir, el tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible y podrá tomarse en consideración la utilización de dosis más altas de hasta 150mg dos veces al día y una duración de hasta 10 días según la respuesta clínica; pacientes que presenten datos de resistencia podrán ser tratados con zanamivir.¹⁴

Dentro del manejo ventilatorio es prioritario identificar la presencia de lesión pulmonar y SIRA e iniciar manejo con medidas de protección alveolar, según las recomendaciones avaladas por el estudio ARDSnet mediante uso de volumen corriente bajo (6 a 8 ml/kg de peso), PEEP (presión positiva al final de la espiración), Presión Plateau menor de 30 cm H₂O, FiO₂ necesario para mantener PaO₂ arriba de 60 mm Hg.¹⁵ Así mismo se sugirió el inicio temprano con esteroides a partir del tercer día de asistencia ventilatoria, inicio de metilprednisolona, 1 mg/kg de peso cada 24 horas, según las recomendaciones obtenidas del estudio de Meduri para el manejo de pacientes con SIRA,¹⁶ además por la presencia de insuficiencia suprarrenal asociado frecuente a pacientes con choque séptico y específicamente en el reporte de los casos de influenza aviar donde se encontró resistencia a los glucocorticoides.¹⁷

Jong et al. han demostrado que la "hipercitonemia", catalogada por otros como "tormenta citocínica" de determinadas citoquinas produce gran respuesta inflamatoria y está asociada con casos severos de afección multiorgánica, con frecuencia mortal en enfermos con neumonía grave por influenza.¹⁸

Ya en estudios previos de infecciones humanas con virus de la influenza A H5N1 se demostró que la respuesta inmune temprana se caracteriza por la expresión de altos niveles sistémicos de quimiocinas como CXCL10, indicativo de la respuesta innata antiviral.¹⁹

En un estudio llevado a cabo por diferentes centros hospitalarios en España durante la pandemia por el virus de la influenza A H1N1 en 2009 se observó un aumento dramático de mediadores que estimulan las respuestas Th-1 (IFN- γ , TNF- α , IL-15, IL-12) y linfocitos Th-17 (IL-8, IL-9, IL-17, IL-6) en los pacientes graves. La respuesta Th-1 es una inmunidad adaptativa frente a microorganismos intracelulares como virus. La respuesta de linfocitos Th-17 participa en la limpieza de patógenos durante las reacciones de defensa del huésped y también en el tejido de inflamación en varias enfermedades autoinmunes y enfermedades alérgicas, este aumento de citosinas pro inflamatorias en pacientes hospitalizados

fueron indicativos de enfermedad grave, pero en los pacientes que fallecieron de forma temprana se detectó una alta carga viral y niveles indetectables de IL-17. Se reportó además que la presencia de IL-15, IL-12p70 e IL-6 constituye un sello distintivo de la enfermedad crítica. La IL-6 es un potente regulador de la respuesta inmune a la inducción de células T reguladoras.²⁰

Por otro lado es bien sabido que los pacientes con sepsis cursan con una gran respuesta inflamatoria que es rápidamente activada sin importar el patógeno causal, generando la liberación de citocinas como IL-1, IL-6 y FNTa, la activación de sistemas plasmáticos de coagulación, fibrinólisis y complemento, provocando la formación de trombos en la microcirculación llevando finalmente a la disfunción orgánica múltiple, y dado que se ha logrado relacionar la gran hipercitonemia con la gravedad y muerte en pacientes con neumonía grave por influenza, pensamos que la proteína C activada recombinante (drotrecogin alfa activado) que es utilizada en pacientes sépticos con disfunción orgánica múltiple podría disminuir la respuesta inflamatoria y modificar el curso de la enfermedad, dada su actividad moduladora en 3 mecanismos de la respuesta séptica, que son la respuesta inflamatoria, coagulación y fibrinólisis.²¹

Su mecanismo de acción consiste en propiedades anticoagulantes inhibiendo los factores Va y VIIIa de la coagulación, ya que al unirse a la proteína S (cofactor) adquiere propiedades proteolíticas; propiedades antiinflamatorias directas por disminución de la producción de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 e IL-6, inhibiendo los procesos mediados por la trombina y bloqueando la adhesión de los leucocitos a las selectinas; y propiedades profibrinolíticas por disminución de la producción de trombina, inhibición de la liberación de PAI-1 (inhibidor directo de la vía del activador del plasminógeno) e inhibición del activador de fibrinólisis activable por trombina (TAFI).²² Ver figura 0.

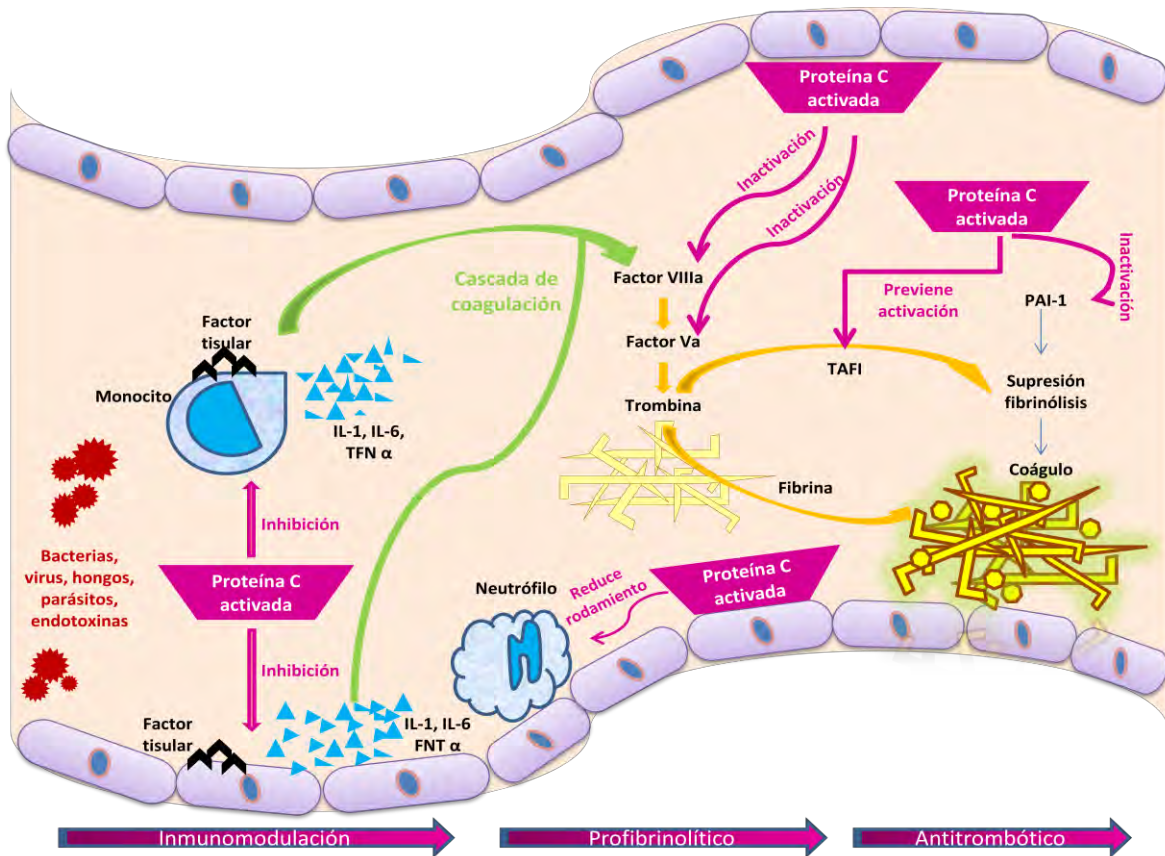


Figura 0. Mecanismo acción proteína C activada.

Durante el estudio PROWESS se observó que el beneficio en la mortalidad con el tratamiento de proteína C activada fue consistente en los diferentes grupos de tratamiento (bacterias, virus, bacterias, hongos, parásitos y patógenos de etiología desconocida), logrando disminuirla en un 6.1% de los pacientes, de forma particular en dicho estudio se evaluaron 5 pacientes con cultivos positivos para virus (citomegalovirus, herpes virus e influenza) sin embargo los datos son limitados.²³

JUSTIFICACION

Dado a la ultima pandemia por el virus de influenza A H1N1 y el aumento de los casos de neumonía aguda grave, asociado a altas tasas de disfunción orgánica múltiple, que no respondía a tratamiento y teniendo en cuenta que el mecanismo que se ha señalado como causa de muerte en las pandemias de influenza del siglo XX es primordialmente por la tormenta citocínica, consideramos que la proteína C activada podría mejorar el pronóstico de los enfermos con neumonía por influenza A, sobre todo tomando en cuenta que además cursaban con cuadro de choque séptico, por lo cual a un grupo de pacientes se les administró dicho medicamento cumpliendo las indicaciones estándar.

La información disponible en estudios clínicos del uso de proteína C activa en pacientes con sepsis viral es limitada.

Hasta el momento no se ha documentado en ninguna bibliografía el uso de proteína C activada en este grupo de pacientes portadores de influenza.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿La proteína C activada disminuye la mortalidad en pacientes con neumonía aguda grave por infección por el virus de influenza?

HIPOTESIS

La proteína C activada disminuye la mortalidad en un 6% con relación a los que no la recibieron en pacientes con neumonía aguda grave por infección por el virus de influenza.

OBJETIVO GENERAL

- Evaluar si el uso de proteína C activada disminuye la mortalidad en pacientes con neumonía aguda grave por infección por el virus de influenza

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Reportar el tiempo que transcurre desde el inicio de la sintomatología a su ingreso al hospital.
- Reconocer el tipo de muestreo utilizado para el diagnostico.
- Identificar la edad de ingreso de los pacientes y las comorbilidades presentes.
- Identificar el número de disfunciones orgánicas a su ingreso a UCI.
- Identificar el puntaje de APACHE II a su ingreso y egreso de UCI.
- Identificar el número de criterios para SIRS a su ingreso y egreso de UCI.
- Reconocer si existe diferencia entre el tiempo de inicio de uso de proteica C activada.
- Identificar si existen diferencias en los días de estancia y el tiempo de requerimiento de ventilación mecánica.
- Identificar si existen diferencias en el tiempo de requerimiento de aminas vasoactivas.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohorte histórica, longitudinal, comparativo.

UNIVERSO DE TRABAJO

Expedientes de pacientes adultos con neumonía aguda grave y choque séptico secundario a infección por el virus de influenza, que ingresaron al servicio de terapia intensiva del Hospital Regional 1° de octubre del 1° de marzo 2009 al 1° de marzo 2010.

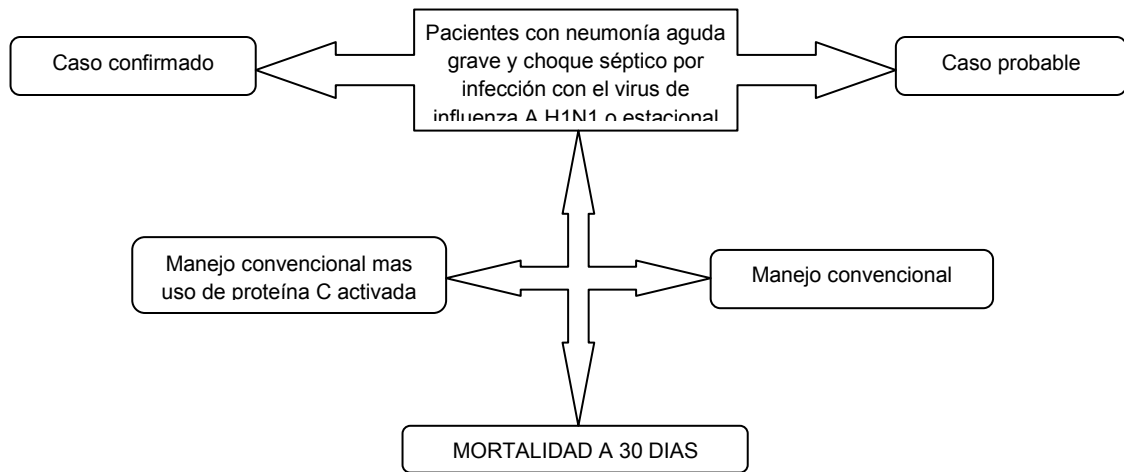
GRUPO PROBLEMA

Pacientes adultos con neumonía aguda grave y choque séptico secundario a infección por el virus de influenza que ingresaron al servicio de terapia intensiva del Hospital Regional 1° de octubre en quienes se utilizó proteína C activada.

GRUPO TESTIGO

Pacientes adultos con neumonía aguda grave y choque séptico secundario a infección por el virus de influenza que ingresaron al servicio de terapia intensiva del Hospital Regional 1° de octubre en quienes se utilizó manejo convencional sin proteína C activada.

MARCO CONCEPTUAL



DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

INDEPENDIENTES

- **Uso de proteína C activada:** Variable cualitativa, nominal, expresada como presente o ausente. Se aplicará por parte del personal de enfermería a los pacientes que cumplan criterio para su uso según el estudio PROWESS.
- **Edad:** cuantitativa discreta expresada en años calendario.
- **Género:** cualitativa nominal expresada como femenino o masculino.
- **Comorbilidades:** cualitativa nominal que se expresa con el nombre propio de cada enfermedad. Para fines de este estudio, se considerará como enfermedad concomitante a cualquier padecimiento que haya estado presente durante los últimos 6 meses
- **Días de ventilación mecánica:** cuantitativa discreta expresada en días calendario.
- **Días de estancia en UCI:** cuantitativa discreta expresada en días calendario.

DEPENDIENTE

- **Mortalidad a 30 días:** Variable categórica nominal que se expresará como presente o ausente a los 30 días de ingreso al servicio.
- **Respuesta al tratamiento inicial con proteína C activada:** Variable categórica nominal que se expresará como disminución del puntaje de APACHE II y SOFA a su egreso.

VARIABLES DE CONTROL

- **Tratamiento concomitante con esteroides:** cuantitativa, nominal que considerara el uso concomitante de esteroide para manejo del choque séptico a dosis de 200mg al día.
- **Tiempo de estancia en UCI de los pacientes sobrevivientes:** Variable cuantitativa ordinal que se expresa como números enteros.

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
Edad	Condición biológica orgánica que hace la diferencia entre un hombre y una mujer.	CUANTITATIVA	DISCRETA
Sexo	Tiempo de vida en una persona calculada en años.	CUALITATIVA	NOMINAL
Caso confirmado		CUALITATIVA	NOMINAL
Caso probable		CUALITATIVA	NOMINAL
Motivo de egreso de la UCI	Motivo por el cual se dio de alta de la unidad de cuidados intensivos. -Alta por mejoría -Alta por defunción -Alta por máximo beneficio	CUALITATIVA	NOMINAL
Sobrevive a los 28 días	Determinar si se da de alta hospitalaria por mejoría o por defunción.	CATEGORICA	NOMINAL
Apache II ingreso	(Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation): Indicador pronóstico de gravedad, sobrevida y estancia hospitalaria obtenido al ingreso a la UCI	CUANTITATIVA	DISCRETA
Apache II egreso	(Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation): Indicador pronóstico de gravedad, sobrevida y estancia	CUANTITATIVA	DISCRETA

	hospitalaria obtenido al egreso a la UCI		
SOFA ingreso	Indicador pronóstico para disfunción orgánica (Sequential Organ Failure Assessment) obtenido al ingreso del paciente a la UCI	CUANTITATIVA	DISCRETA
SOFA egreso	Indicador pronóstico para disfunción orgánica (Sequential Organ Failure Assessment) obtenido al egreso del paciente a la UCI	CUANTITATIVA	DISCRETA
Días de ventilación mecánica	Número de días en el que el paciente se encuentra con apoyo mecánico ventilatorio	CUANTITATIVA	DISCRETA
Uso de vasopresores	Administración de aminas vasoactivas	CUALITATIVA	NOMINAL
Administración de drotrecogin alfa	Administración de drotrecogin alfa (Xigris) a una dosis de 24mcg/k/hora durante 96 horas continuas	CUALITATIVA	NOMINAL
Síndrome de respuesta inflamatoria al ingreso	Especificar el número de criterios de respuesta inflamatoria sistémica presentados a su ingreso: - Frecuencia cardiaca >90 por minuto - Leucocitos >12 000 o <4000 mg/dl o más del 10% de la concentración de bandas - Frecuencia respiratoria >20 por minuto o PCO2 <32. - Temperatura >38.3 o <35.5°C	CUANTITATIVA	DISCRETA
Numero de disfunciones orgánicas	Número de disfunciones orgánicas según los criterios de Knaus: - RESPIRATORIO: hipoxia que requiere ventilación mecánica por 2 días, SIRA que requiere PEEP >10 o FiO2 >50% - RENAL: Diuresis: <500ml/día, creatinina de 1.2mg/dl, necesidad de diálisis. - HEPATICO: Bilirrubina > 1.2mg/dl, ictero franco, transaminasas superiores al doble - CARDIOVASCULAR: disminución de la fracción de eyección, aumento de la permeabilidad capilar. Respuesta	CUANTITATIVA	DISCRETA

	<p>hipodinámica pese al soporte inotrópico.</p> <ul style="list-style-type: none"> - GASTROINTESTINAL: íleo con intolerancia a la alimentación por más de 5 días, úlcera de estrés que requiere transfusión o colecistitis alitiásica. - HEMATOLOGICA: tiempo de protrombonia o tiempo parcial de tromboplastina >25%, plaquetas <80 000, coagulación intravascular diseminada. - NEUROLOGICO: alteración mental, coma progresivo, Glasgow <6 puntos en ausencia de sedación. 		
--	---	--	--

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Tamaño: Se estudiarán los expedientes de todos los pacientes que ingresaron al servicio de terapia intensiva adultos del Hospital Regional 1° de Octubre del periodo comprendido de marzo 2009 a marzo del 2010 que ingresaron con choque séptico y neumonía aguda grave secundaria a sospecha o presencia de infección por virus de la influenza A H1N1 o estacional.

Criterios de inclusión de expedientes de:

- Pacientes con choque séptico por neumonía aguda grave portadores de influenza o caso probable, con disfunción orgánica múltiple con alto riesgo de muerte con puntaje de APACHEII mayor de 25 puntos,
- Con seguimiento completo.
- Mayores a 18 años.

Criterios de exclusión:

- Plaquetas menores a 30000/mm³
- Insuficiencia renal crónica.
- Condiciones que aumenten el riesgo de hemorragia (cirugía o anestesia espinal en 12 horas previas a la infusión del medicamento).

Criterios de eliminación

- Pacientes con expedientes incompletos

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se estudiará una muestra consecutiva de los expedientes de los casos tratados y no tratados con proteína C activada, atendidos en el Hospital Regional 1° de Octubre del ISSSTE de marzo 2009 a marzo del 2010 que ingresaron con choque séptico y neumonía aguda grave secundaria a sospecha o presencia de infección por virus de la influenza A H1N1 o estacional.

ANALISIS ESTADISTICO

Medidas de frecuencia y tendencia central, para variables cualitativas ji cuadrada con alfa de 0.05, para variables continuas pruebas de comparación dependiendo de su distribución.

En variables cualitativas análisis univariado

Regresión logística: para estimar la relación entre dos variables teniendo en cuenta la presencia de otros factores, permitiendo considerar que puede haber otros factores que modifiquen esa relación (confusores).

Para estudio de sobrevivencia Kaplan Meier y de ser posibles pruebas de comparación con Log-Rank

MATERIAL Y METODOS

Se estudiarán los expedientes de todos los pacientes que ingresaron al servicio de terapia intensiva del Hospital Regional 1° Octubre con estado de choque séptico con neumonía aguda grave por infección del virus de influenza.

El investigador registrará en la base de datos la información de los expedientes de los pacientes con criterios de ingreso desde su llegada a servicio de terapia intensiva y hará un seguimiento de los parámetros clínicos y bioquímicos hasta su egreso del servicio, registrando datos demográficos, comorbilidades, escala de APACHE, SOFA, disfunciones orgánicas, datos de SIRA, tipo de ventilación, vasopresores, uso de esteroides, uso de proteína C activada, resultados de cultivos, resultados de laboratorio.

ASPECTOS ÉTICOS

No se requiere

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido del 1° de marzo del 2009 al 31 de marzo 2010 se incluyeron un total de 29 pacientes que cursaron con neumonía aguda grave con choque séptico de etiología viral, de los cuales 19 fueron casos confirmados de influenza AH1N1 por prueba de PCR, 3 de influenza estacional y 7 fueron casos probables, de estos últimos a 2 pacientes no se les realizó estudio diagnóstico por no contar con el recurso y en 5 la prueba fue negativa. (Figura 1).

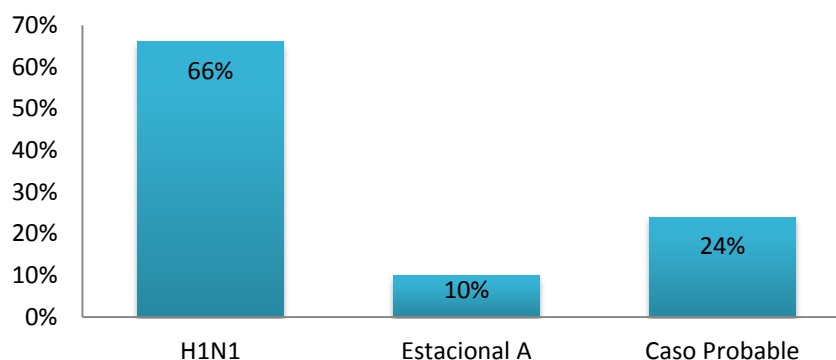


Figura 1. Distribución de pacientes.

En cuanto al género 16 fueron mujeres y 13 hombres.

El promedio de edad fue de 50 ± 13.4 años, con un mínimo de 23 y un máximo de 78 años, el grupo de edad más afectado fue de los 50 a 59 años. (Figura 2)

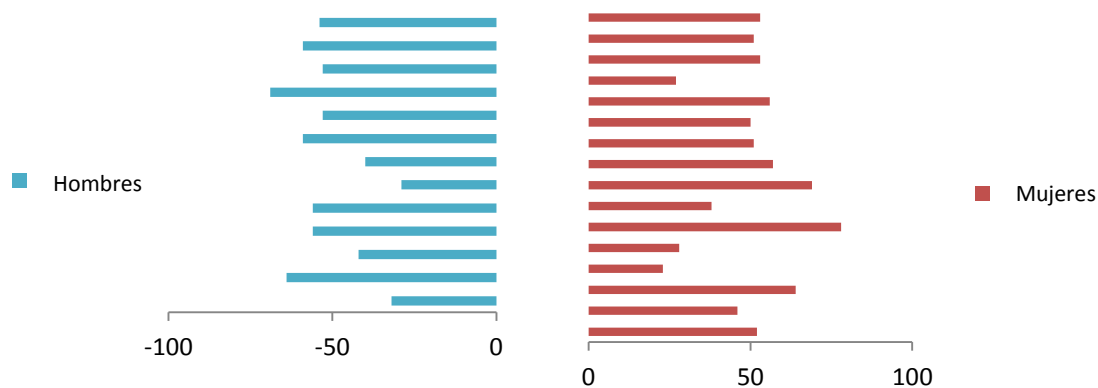


Figura 2. Distribución de edad de acuerdo a género.

Los meses de mayor incidencia fueron abril y octubre del 2009. (Figura 3)

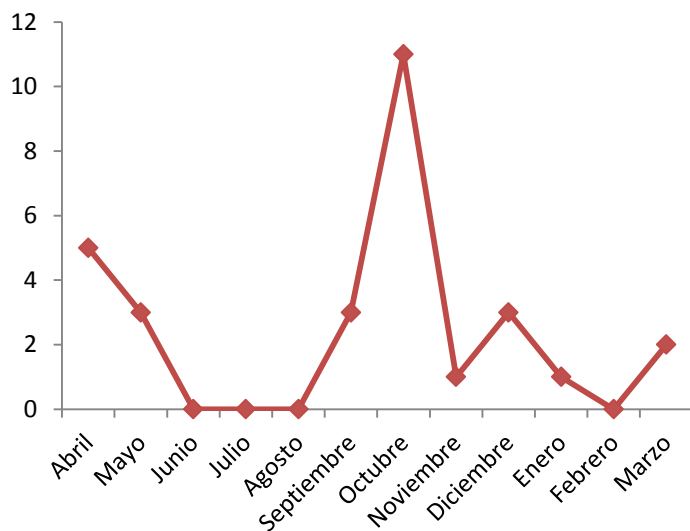


Figura 3. Incidencia por meses.

Cuadro 1. Días de retraso de inicio de los síntomas e ingreso al hospital.

Tratamiento	Diagnósticos	
	Confirmados	Probables
	(n=22)	(n=7)
Con proteína C activada	6.5 ±2.7	8.2 ±4.5
Sin proteína C activada	8.5 ±6.4	9.3 ±2.3
Total	7.2 ±4	8.7 ±3.5

Los días de retraso entre el inicio de los síntomas y el ingreso al hospital en todos los pacientes fueron de 7.5 ± 4.2 días. Fue mayor en los casos probables en 8.7 días. (Cuadro 1).

Cuadro 2. Tipo de muestra utilizado para el diagnóstico con PCR.

TIPO MUESTRA	GRUPO		
	Confirmado	Probable	
	n= 22	n= 7	
No se realizo	0	2	2
	0%	28.6%	6.8%
Exudado faríngeo	13	4	17
	44.8%	57.1%	58.6%
Exudado nasofaríngeo	2	0	2
	9.1%	.0%	6.9%
Lavado bronquial	7	1	8
	31.8%	14.3%	27.6%
TOTAL	22	7	29
	75.9%	24.1%	100.0%

El tipo de muestra utilizado para la realización de PCR fue principalmente exudado faríngeo en un 58% en ambos grupos, seguido de lavado bronquial en grupo confirmado 32%, cabe señalar que con el tiempo de retraso y el mayor número de casos la toma de muestra fue faríngea, podría explicar el resultado negativo. Ver cuadro 2.

Cuadro 3. Características generales de los pacientes de acuerdo a diagnóstico de influenza (caso confirmado o probable).

Características	Confirmado (n=22)	Probable (n=7)	P= <0.05
Edad (años cumplidos)	n	49.5 (±9.9)	NS
Sexo			
Masculino	9 (40.9)	4 (57.1)	NS
Femenino	13 (59.1)	3 (42.9)	NS
Tratamiento con proteína C Activada	14 (63)	4 (57)	NS
APACHE ingreso	20 (±9)	16 (±4)	NS
SOFA ingreso	9.1 (±4)	7.8 (±.8)	NS
Días de ventilación mecánica	12 (±8)	12 (±6)	NS
Días uso vasopresor	7.5 (±7)	8.4 (±4)	NS
Días de estancia	13.3 (±9)	13.1 (±7)	NS
Días retraso en diagnóstico	7.2 (±4.4)	8.7 (±3.5)	NS
Numero órganos con disfunción	3	3	NS
Renal	9 (40%)	3 (42%)	NS
Cardiovascular	22	7	NS
Pulmonar	22	7	NS
Gastrointestinal	0	0	NS
Hematológica	3	1	NS
Neurológica	3 (13%)	0	NS
Hepática	15 (68%)	6(85%)	
Procalcitonina (ng/ml)	2.6	1.4	NS
DHL (U/L)	551	861	NS
Cortisol (mcg/ml)	45	26	NS
Plaquetas (uL)	203954	113400	NS
Leucocitos (mm ³)	6890	6819	NS
Neutrófilos (mm ³)	5545	6571	NS
Linfocitos (mm ³)	1086	1236	NS
CD8 (mm ³)	179	477	NS
CD4 (mm ³)	276	172	NS
SIRA	20	7	NS
Sobrevida a 30 días	9(40%)	3(43%)	NS

* En variables cualitativas se reportan frecuencia y porcentaje en cuantitativas promedio y DE.

La distribución de los pacientes fue homogénea con respecto a las características generales. Ver cuadro 1.

El promedio de APACHE II y SOFA fue mayor en los casos confirmados, los días de ventilación mecánica, días de estancia y días de requerimiento de uso de vasopresor fue similar.

El promedio de órganos con disfunción fue de 3 para ambos grupos, todos cursaron con disfunción cardiovascular y respiratoria, seguida de disfunción hepática y renal, solo el 13% de los casos confirmados cursaron con disfunción neurológica. Ninguno curso con disfunción gastrointestinal por lo cual todos recibieron nutrición enteral en el 79% de los pacientes y/o mixta (enteral + parenteral) en el restante 21%.

En cuanto a los parámetros bioquímicos los casos confirmados cursaron con mayor elevación de procalcitonina y de cortisol. En ningún grupo se presentó leucocitosis siendo en promedio de $6,854 \text{ mm}^3$, los neutrófilos se mantuvieron en rangos normales, mientras los linfocitos permanecieron en límites bajos, principalmente en los casos confirmados. El conteo CD4 y CD8 solo se realizó en 7 pacientes pero cabe señalar que el conteo estuvo notablemente disminuido.

No hubo diferencia estadística en cuanto la sobrevida a 30 días de los pacientes confirmados y los casos probables 40.9% vs 43% con una $p=1$.

Cuadro 4. Características de los pacientes de acuerdo a tratamiento con proteica C activada*

Características	Uso de proteína C activada (n= 18)	Manejo convencional (n= 11)	P= <0.05
Sexo			
Masculino	7 (24%)	6 (20%)	NS
Femenino	11 (37%)	5 (17%)	
Días estancia	12 (±8)	15(±9)	NS
Días retraso	6.8(±3)	8.7(±5)	
APACHE ingreso	17	21	NS
APACHE egreso	20	17	NS
SOFA ingreso	7.8	9.5	NS
SOFA egreso	8	6	NS
Criterios SIRS ingreso	2	2	NS
Lactato ingreso mmol/L	1.8	1.5	NS
DHL (U/L)	764	399	.02
Procalcitonina (ng/ml)	3	1.6	NS
Leucocitos (mm ³)	6572	7363	NS
Linfocitos (mm ³)	1016	1295	NS
Neutrófilos (mm ³)	5427	6390	NS
Plaquetas (uL)	155988	224818	NS
Número órganos disfunción	3.5	3	NS
Pacientes con desarrollo de disfunción			
Renal	8(44%)	4(36%)	NS
Cardiovascular	18	11	-
Pulmonar	18	11	-
Gastrointestinal	0	0	-
Hematológica	2(11%)	2(18%)	NS
Neurológica	3(16%)	0	NS
Hepática	15(83%)	6(54%)	NS
SIRA	17(94%)	10(91%)	NS
Uso de esteroides	12(66%)	6(54%)	NS
Pronación	6(33%)	3(27%)	NS
Sobrevive a 30 días	4(22%)	8(72%)	.018

* En variables cualitativas se reportan frecuencia y porcentaje en cuantitativas promedio y DE

En el cuadro 4 se aprecia que la severidad no representó diferencias de acuerdo a las escalas en los dos grupos, así como los criterios de SIRS al ingreso. La escala de severidad de SOFA fue discretamente mayor en los pacientes con uso de proteína C activada.

En cuanto a los parámetros bioquímicos, los pacientes que recibieron proteína C activada tuvieron una mayor elevación de procalcitonina, lactato y DHL en comparación de los pacientes con manejo convencional, teniendo el último parámetro significancia estadística con una p .02.

Cuadro 4. Características de los pacientes de acuerdo a sobrevida*

Características	Sobrevida (n= 12)	Defunción (n= 17)	P= <0.05
Días estancia	17±8	10±7	.01
Cultivo positivo	9 (75%)	5 (29%)	NS
Comorbilidades	4(33%)	12(70%)	NS
APACHE ingreso	18	19	NS
APACHE egreso	8	27	.001
SOFA ingreso	8	8	NS
SOFA egreso	3	10	.001
CriteriosSIRS ingreso	2	2.4	NS
Criterios SIRS egreso	1.5	3	.001
Lactato ingreso mmol/L	1.5	1.9	NS
DHL (U/L)	364	810	.008
Glucosa	153	189	NS
Procalcitonina (ng/ml)	2.2	2.3	NS
Leucocitos (mm ³)	7900	6147	NS
Linfocitos (mm ³)	1271	1017	NS
Neutrófilos (mm ³)	6958	4970	NS
Plaquetas (uL)	223333	152298	NS
CD4	234	278	NS
CD8	328	103	.05
Cortisol	29	49	NS

* En variables cualitativas se reportan frecuencia y porcentaje

en cuantitativas promedio y DE

Del total de los pacientes sobrevivieron el 41%.

De los pacientes en los que se utilizó proteína C activada sobrevivieron el 33%, mientras que los pacientes manejados con tratamiento convencional sobrevivieron el 66%, lo cual fue estadísticamente significativo con una p de .018.

Los pacientes que fallecieron tuvieron mayor elevación en la escala de APACHEII, SOFA y criterios de SIRS al egreso lo cual fue estadísticamente significativo.

Un hubo diferencia estadística entre la presencia de sobreinfección bacteriana ni comorbilidades, sin embargo el porcentaje de de esta última fue notablemente mayor en los no sobrevivientes. El germen que se aisló con mayor frecuencia fue *acinetobacter baumannii*, y la comorbilidad más común asociada fue la diabetes, seguida de hipertensión arterial y obesidad.

Bioquímicamente los niveles elevados de DHL y la disminución en el conteo de CD8 tuvieron significancia estadística entre ambos grupos.

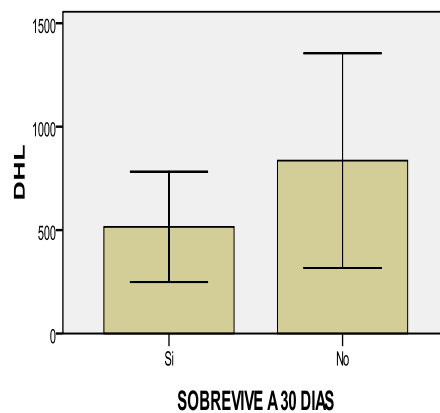


Figura 4. Sobrevida de acuerdo a niveles de DHL.

La mortalidad fue mayor en los pacientes con mayor elevación de las cifras de DHL. Ver figura 4.

Los pacientes con uso de proteína C activada presentaban un mayor número de órganos con disfunción orgánica múltiple, lo cuál puede ser la explicación a la mayor mortalidad. De los 18 pacientes que recibieron proteína C activada 8 tuvieron 2 y 3 órganos con disfunción orgánica múltiple, mientras que los pacientes con manejo convencional 3 tuvieron 2 disfunciones, 5 pacientes tuvieron 3 disfunciones, y 2 pacientes 4 disfunciones. Ver figura 5.

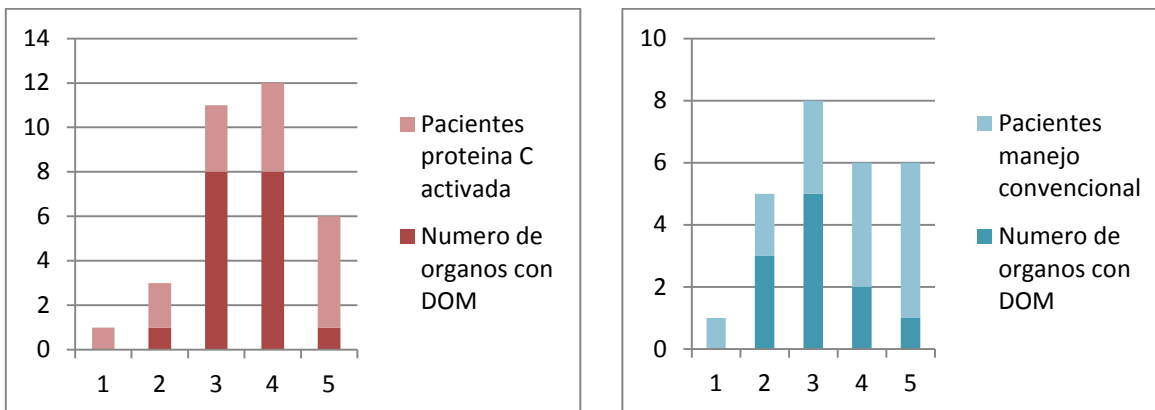


Figura 5. Distribución de pacientes en cuanto al numero de organos con falla.

Los días de estancia fue menor en los pacientes con uso de proteína C activada. Ver figura 6.

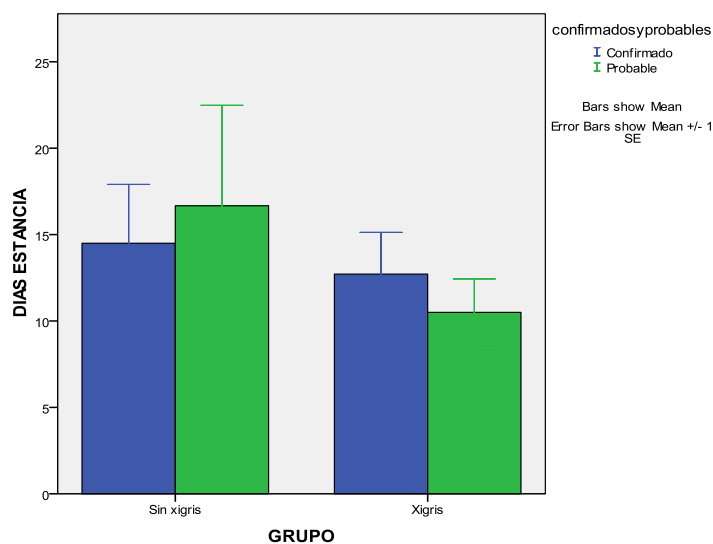


Figura 6. Días de estancia según manejo y grupo de pacientes.

Cuadro 5. Uso temprano de proteína C activada y sobrevivencia.

		SOBREVIDA A 30 DIAS		
		Si	No	Total
		4	10	14
<24 h	% dentro de 24hrs	28.6%	71.4%	100.0%
	% SOBREVIVIDA A 30 DIAS	100.0%	71.4%	77.8%
		0	4	4
>24 h	% después 24hrs	.0%	100.0%	100.0%
	% SOBREVIVIDA A 30 DIAS	.0%	28.6%	22.2%
		4	14	18
	TOTAL	22.2%	77.8%	100.0%
		100.0%	100.0%	100.0%

En el cuadro 5 podemos ver que de los 18 pacientes en los que se utilizó proteína C activada, en 14 se inició en las primeras 24 hrs, encontrándose en este grupo los 4 pacientes que sobrevivieron.

Cuadro 6. Mortalidad según número de órganos con disfunción.

		SOBREVIDA A 30 DIAS		
		Si	No	Total
NO. ORG. CON DOM	2	4	0	4
		100.0%	.0%	100.0%
	3	6	7	13
		46.2%	53.8%	100.0%
	4	2	8	10
		20.0%	80.0%	100.0%
	5	0	2	2
		.0%	100.0%	100.0%
TOTAL		12	17	29
		41.4%	58.6%	100.0%

En el cuadro 6 podemos ver que los pacientes que cursaban con 2 disfunciones sobrevivieron en un 100%, con 3 disfunciones sobrevivieron el 46%, mientras que los que cursaban con 5 disfunciones fallecieron el 100%.

DISCUSIÓN

La aparición de la nueva pandemia por el virus de influenza A H1N1 en abril del 2009 y el hecho de que se acompañaba de graves complicaciones tanto intra como extra pulmonares llevaron al mundo médico al debate para definir el manejo óptimo que disminuyera la alta tasa de mortalidad en estos pacientes.²⁴

En nuestro hospital dado que la mayoría de los pacientes que ingresaron a terapia intensiva con neumonía aguda grave presentaban choque séptico y disfunción orgánica múltiple les fue administrado proteína C activada como parte del manejo con el objetivo de disminuir la tasa de mortalidad tal y como lo reporta el estudio PROWESS para este grupo de pacientes.²⁵

Este estudio corresponde a una cohorte histórica donde se comparó dos grupos de pacientes de los cuales a uno se le administró proteína C activada al contar todos con criterios para su uso y según disponibilidad, asociados al manejo estandarizado sugerido por la OMS para la influenza A H1N1 y al otro únicamente manejo convencional. Fue mayor el número de pacientes en los que se utilizó proteína C activada.

Nos encontramos con la evidencia de que los pacientes acudieron de forma tardía a solicitar valoración médica en un promedio de 7 días; de hecho mayor en 8.7 días en los casos en que el resultado de la prueba de PCR fue negativo, probablemente por el retraso en su realización al tiempo de inicio de los síntomas la prueba dio como resultados falsos negativos.

Según las características generales ambos grupos fueron homogéneos, llama la atención que los niveles de procalcitonina fueron mayores en los casos confirmados, otorgándole un factor de mal pronóstico, así como presencia de linfopenia, no hubo diferencia estadística dado lo pequeño de la muestra. Todos presentaron disfunción respiratoria y cardiovascular.

En los pacientes en los que se realizó conteo de CD4 y CD8, todos presentaron cifras disminuidas, pese a que hasta en 44% de los casos no existía comorbilidad,

lo cual nos indica que los pacientes se encontraban en estado de inmunosupresión por la infección, esto abre el campo para futuros estudios e investigar el rol de dicho conteo como factor pronóstico.

Al realizar el análisis univariado entre uso de proteína C activada y la mortalidad de forma cruda, se encontró que en este grupo la tasa de mortalidad a 30 días fue más alta, teniendo significancia estadística. Sin embargo al efectuar un análisis estratificado con relación a las pruebas bioquímicas pronósticas y número de disfunciones se pudo determinar que este grupo tuvo una mayor tasa de incidencia de mayor número de disfunciones y mayores alteraciones en parámetros bioquímicos como elevación de DHL, elevación de procalcitonina y linfopenia, lo que puede explicar la mayor mortalidad.

Los cuatro pacientes que sobrevivieron en los que se uso proteína C activada, ésta se inició en las primeras 24 hrs, lo que podría reforzar que cuando se utiliza debe ser de manera temprana (antes de 24 horas), tal como sucede en los enfermos con choque séptico de etiología bacteriana.

Considerando únicamente a los sobrevivientes su distribución entre el grupo que recibió la proteína C activada y los que no, la frecuencia fue de 22% contra 72% ($p= 0.018$), pero este resultado debe considerarse de forma cautelosa dado el número restringido de pacientes, tiempo de ingreso a UCI y temporalidad.

Es de importancia señalar que el número de disfunciones orgánicas repercutió directamente en la mortalidad ya que los que ingresaban con 4 disfunciones solo sobrevivieron el 20% y los que presentaron 5 disfunciones fallecieron en un 100%.

Los pacientes con uso de proteína C activada tuvieron menos días de estancia, esto debido a la mayor mortalidad en este grupo de enfermos.

La elevación en las escalas pronósticas se asociaron a mayor mortalidad y dentro de los parámetros bioquímicos la elevación de DHL y disminución de CD8 se asociaron a mal pronóstico.

Hasta el momento no hay ningún reporte en la literatura internacional similar a nuestro estudio.

Debido a las características del fenómeno epidemiológico no se pudo realizar un estudio clínico controlado, aleatorizado, que le otorgara mayor validez, lo cual será un campo de estudio a futuro.

Aun en nuestro medio existe mucho retraso en la solicitud de la atención médica, que a su vez hace que el inicio del manejo no se aplique en el tiempo óptimo, lo cual pudiera explicar la ausencia de efecto benéfico reportada en nuestros pacientes.

CONCLUSIONES

No se puede concluir que la proteína C activada sea útil para reducir la mortalidad en pacientes con neumonía aguda grave y choque séptico por influenza.

Debe de efectuarse un diagnóstico temprano de la presencia de neumonía aguda grave por influenza AH1N1, siendo importante el establecimiento de valores pronósticos para inicio de tratamiento de forma inmediata.

Debe favorecerse la realización de estudios donde se ajuste el protocolo de manejo a lo ya descrito para fortalecer el mejor conocimiento del comportamiento y manejo de esta enfermedad.

Deberá estudiarse la aplicación de proteína C activada en infecciones de origen viral, ya que pudiera existir dentro de la fisiopatología algún mecanismo que la haga poco útil en este padecimiento.

ANEXOS

1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Se registraran los datos en una hoja del programa Excel con los siguientes datos.

Nombre	Expediente	Días estancia	Mes ingreso	Días retraso de ingreso al hospital	Tipo de muestreo	Tipo de influenza	Motivo de egreso
Datos demográficos	Sexo	Edad	Edo civil	Escolaridad	Peso	Comorbilidades	Sobrevive a 30 días
Escalas pronósticas	APACHE ingreso	APACHE egreso	SOFA ingreso	SOFA egreso	Criterios SIRS ingreso	Criterios SIRS ingreso	
DOM	Renal	Cardiovascular	Pulmonar	Gastrointestinal	Hematológica	Neurológica	Hepática
Ventilación Mecánica	Vent. Mec. Días	SIRA	Modalidad de ventilación	Pronación	Respondió	Vasopresor días	
Tratamiento	Esteroides	Prot. C activada	Tiempo inicio proteína C al detectar criterios	Causa suspensión	Terapia remplazo renal	Apoyo nutricio	
Datos bioquímicos	Procalcitonina ingreso	Glucemia ingreso	Glucemia egreso	Lactato	Cultivos positivos		
	Leucocitos	Linfocitos	Neutrófilos	Plaquetas	CD4	CD8	
	Cortisol	DHL					

2. ESCALA DE APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)

Variables fisiológicas	Rango elevado					Rango Bajo			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura rectal (Axial +0.5°C)	≥ 41°	39–40,9°		38,5–38,9°	36–38,4°	34–35,9°	32–33,9°	30–31,9°	≤ 29,9°
Presión arterial media (mmHg)	≥ 160	130–159	110–129		70–109		50–69		≤ 49
Frecuencia cardíaca (respuesta ventricular)	≥ 180	140–179	110–139		70–109		55–69	40–54	≤ 39
Frecuencia respiratoria (no ventilado o ventilado)	≥ 50	35–49		25–34	12–24	10–11	6–9		≤ 5
Oxigenación : Elegir a o b a. Si FiO2 ≥ 0,5 anotar P A-aO2 b. Si FiO2 < 0,5 anotar PaO2	≥ 500	350–499	200–349		< 200 > 70	61–70		55–60	<55
pH arterial (Preferido)	≥ 7,7	7,6–7,59		7,5–7,59	7,33–7,49		7,25–7,32	7,15–7,24	<7,15
HCO3 sérico (venoso mEq/l)	≥ 52	41–51,9		32–40,9	22–31,9		18–21,9	15–17,9	<15
Sodio Sérico (mEq/l)	≥ 180	160–179	155–159	150–154	130–149		120–129	111–119	≤ 110
Potasio Sérico (mEq/l)	≥ 7	6–6,9		5,5–5,9	3,5–5,4	3–3,4	2,5–2,9		<2,5
Creatinina sérica (mg/dl) Doble puntuación en caso de fallo renal agudo	≥ 3,5	2–3,4	1,5–1,9		0,6–1,4		<0,6		
Hematocrito (%)	≥ 60		50–59,9	46–49,9	30–45,9		20–29,9		<20
Leucocitos (Total/mm3 en miles)	≥ 40		20–39,9	15–19,9	3–14,9		1–2,9		<1
Escala de Glasgow Puntuación=15-Glasgow actual									
A. APS (Acute Physiology Score) Total: Suma de las 12 variables individuales									
B. Puntuación por edad (≤44 = 0 punto; 45-54 = 2 puntos; 55-64 = 3 puntos; 65-74 = 5 puntos; >75 = 6 puntos)									
C. Puntuación por enfermedad crónica (ver más abajo)									

3. ESCALA SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Score SOFA	0	1	2	3	4
Respiración^a PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg) SaO ₂ /FIO ₂	>400	<400 221– 301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67
Coagulación Plaquetas 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Hígado Bilirrubina (mg/dL)	<1.2	1.2– 1.9	2.0–5.9	6.0–11.9	>12.0
Cardiovascular^b Hipotensión	No hipotensión	PAM <70	Dopamina ≤5 o dobutamina (cualquiera)	Dopamina >5 o norepinefrina ≤0.1	Dopamina >15 o norepinefrina >0.1
SNC Score Glasgow de Coma	15	13– 14	10–12	6–9	<6
Renal Creatinina (mg/dL) o flujo urinario (mL/d)	<1.2	1.2– 1.9	2.0–3.4	3.5–4.9 o <500	>5.0 o <200

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Villagómez Ortiz A J. La pandemia de Influenza A H1N1: ¿la pandemia esperada? *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int.* 2010; 24:6-7.
- ² Manjarrez Zavala M E, Cabello Gutiérrez C, Rosete Olvera D P. Biología del virus: familia Orthomyxoviridae; en: Pérez Padilla R, Palomar Lever A, Salas Hernández J, Vázquez García C. Influenza por el nuevo virus a H1N1. Un panorama integral. México, DF, Editorial Graphimed. 2010 pp. 27-39.
- ³ Telo Velosa C, Silva M. Influenza humana a H1N1. *Bol Venez Infectol* 2009;20:6-11.
- ⁴ <http://www.dgepi.salud.gob.mx/sinave/sinave1.htm> 5 05 2010.
- ⁵ World Health Organization. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management_h1n1.pdf. 5 05 2010.
- ⁶ Trexler Hessen M. In The Clinic Influenza. *Annals of Internal Medicine.* 2009;ITC5-1-16.
- ⁷ Biere B, Schweiger B and Nitsche A. Influenza A H1N1 diagnostics: the first, the fastest, and the most *reliable*. *Lancet Infect Dis* 2009;9:721-722.
- ⁸ Harper S, Bradley J, Englund J, File T, Gravenstein S, et al. Seasonal Influenza in Adults and Children Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2009;48:1003-1032.
- ⁹ Guía provisional sobre recolección de muestras, procesamiento y pruebas en pacientes presuntamente infectados con el virus de la nueva influenza A (H1N1). <http://espanol.cdc.gov/enes/h1n1flu/update.htm>. 1 08 2010.
- ¹⁰ E Fajardo-Dolci G, Hernández-Torres F, Santacruz-Varela J, Rodríguez-Suárez J, Lamy P, et al. Perfil epidemiológico de la mortalidad por influenza humana A (H1N1) en México. *Salud Pública de México.* 2009;51:361-371.

-
- ¹¹ Rothberg M, Haessler S and Brown R. Complications of Viral Influenza. *Am J Med.* 2008;121:258-264.
- ¹² Rothberg M, Haessler S. Complications of seasonal and pandemic influenza. *Crit Care Med* 2010;38[Suppl.] DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181c92eeb.
- ¹³ Acciones para contener la transmisión de influenza A (H1N1) en el país. SSA. 2009.
- ¹⁴ WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza and other Influenza Viruses. 2009.
- ¹⁵ The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation With Lower Tidal Volumes As Compared With traditional Tidal Volumes For Acute Lung Injury And The Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301-1308.
- ¹⁶ Meduri G U, Golden E, Freire A, Taylor E, et al. Methylprednisolone Infusion in Early Severe ARDS. *CHEST* 2007;131:954-963.
- ¹⁷ Carter M J. A rationale for using steroids in the treatment of severe cases of H5N1 avian influenza. *Journal of Medical Microbiology.* 2007;56:875–883.
- ¹⁸ Jong D, Simmons C, Thanh T, Hien V, Smith G, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med.* 2006;12:1203-1207.
- ¹⁹ Cameron MJ, Bermejo-Martin JF, Danesh A, Muller MP, Kelvin DJ: Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Res* 2008;133:13-19.
- ²⁰ Bermejo-Martin J F, Ortiz de Lejarazu R, Pumarola T, Rello J, Almansa R, et al. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Critical Care.* 2009, 13.
- ²¹ Remick DG. Pathophysiology of sepsis. *Am J Pathol* 2007;170:1435-1444.
- ²² Vincent JL. Drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis. *Curr Drug Saf.* 2007;2:227-231.
- ²³ Bernard G R, Vincent J L, Laterre P F, La Rosa S P, Dhainaut J F, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001;10:699-709.

²⁴ Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon SI, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, et al. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med.* 2009;361:680-689.

²⁵ Restrepo M and Anzueto A. Severe community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin N Am.* 2009;23:503–520.