



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CRÍTICA

EXPERIENCIA EN EL MANEJO DE LA FORMA
GRAVE DE NEUMONÍA POR VIRUS DE LA
INFLUENZA HUMANA A H1N1

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA

PRESENTA:

DR. JESÚS OJINO SOSA GARCÍA

ASESOR DE TESIS:
DR. RAÚL CARRILLO ESPER
JEFE DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS
FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

**Médica
Sur**
Fundación Clínica

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2011



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES

DEPARTAMENTO DE MEDICINA CRÍTICA.

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

TÍTULO

**EXPERIENCIA EN EL MANEJO DE LA FORMA GRAVE DE NEUMONIA POR
VIRUS DE LA INFLUENZA HUMANA A H1N1**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA CRÍTICA

PRESENTA

DR. JESÚS OJINO SOSA GARCÍA

ASESOR

DR. RAÚL CARRILLO ESPER

Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos de la Fundación Clínica Médica Sur.

MEXICO, DF

FEBRERO 2011

FUNDACIÓN CLINICA MÉDICA SUR

EXPERIENCIA EN EL MANEJO DE LA FORMA GRAVE DE NEUMONIA POR VIRUS DE LA INFLUENZA HUMANA A H1N1

Dr. Octavio González Chon

Jefe de la División de Enseñanza, Capacitación e Investigación

Dr. Raúl Carrillo Esper

Jefe de la División de Medicina Crítica de la Fundación Clínica Médica Sur

Asesor de Tesis

Dr. Jesús Ojino Sosa García

ÍNDICE

RESUMEN	1
MARCO TEÓRICO	2
Historia	2
Epidemiología	2
Cepas del virus de la Influenza	3
Factores de riesgo y modo de transmisión del virus de la influenza H1N1	3
Presentación clínica de la Influenza A H1N1	3
Definición y Diagnostico de la Influenza H1N1.....	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
OBJETIVOS	6
Primario	6
Secundario	6
JUSTIFICACIÓN	7
MATERIAL Y MÉTODOS	8
Diseño	8
Tipo de estudio	8
Grupo de estudio	8
Tamaño de la población	8
Criterios de inclusión	8
Criterios de exclusión	8
Criterios de eliminación	8
Procedimientos	9
Recursos humanos	9
Análisis de información	9
DISCUSIÓN	12
CONCLUSIONES	16
ANEXOS	17
BIBLIOGRAFÍA	22

**EXPERIENCIA EN EL MANEJO DE LA FORMA GRAVE DE
NEUMONIA POR VIRUS DE LA INFLUENZA HUMANA A H1N1**

EXPERIENCIA EN EL MANEJO DE LA FORMA GRAVE DE NEUMONIA POR VIRUS DE LA INFLUENZA HUMANA A H1N1

Introducción.

La pandemia de influenza es una de las crisis más letales de Salud Pública a la que se puede enfrentar el mundo por su elevada morbimortalidad. La Unidad de Terapia Intensiva es uno de los eslabones de la cadena de atención ya que además de integrar el sistema tiene la obligación y responsabilidad de atender a los enfermos más graves y para esto debe de implementar modificaciones sustanciales en su organización y procesos de atención.

Planteamiento del problema. ¿Cuál es la tasa de mortalidad y el patrón clínico de presentación de la Neumonía grave por Influenza A H1N1 de la Unidad de Terapia Intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur?

Material y Métodos. Estudio descriptivo. Se llevó a cabo una revisión retrospectiva de los expedientes de todos los pacientes Influenza Humana A H1N1 del 1 de abril al 31 de diciembre del 2009, de cualquier edad y ambos sexos. Se incluyeron pacientes con casos confirmados o sospechosos de la forma grave de neumonía por el virus de la Influenza Humana A H1N1 y se excluyeron aquellos con Neumonía de otra etiología.

Objetivo. Evaluar la tasa de mortalidad y el patrón clínico de presentación, de la forma grave de neumonía en pacientes con Influenza Humana A H1N1.

Resultados. Se analizaron 26 expedientes clínicos. La edad promedio fue de 52.26 ± 15.48 años, 16 (61.53%) correspondieron al género masculino, el promedio del Índice de Masa Corporal (IMC) fue de 28.78 ± 4.11 . El tiempo del inicio de la sintomatología a su ingreso a la UTI fue de 6.3 ± 3.19 días. Los síntomas y signos más frecuentes fueron esputo asalmonado (47%), escalofríos (45%), tos seca (44%), mialgias (42%), cefalea (37%), tos productiva (35%), disnea (33%) y fiebre (26%). Las escalas de pronóstico (APACHE II) y gravedad (SOFA) fueron de 13.1 ± 6.35 y 6.53 ± 3.36 respectivamente. El tratamiento consistió en la administración de paquetes terapéuticos a base de antivirales, moduladores de la inflamación y técnicas para optimizar la oxigenación. Del grupo total, 21 (80.76%) enfermos sobrevivieron y 5 (19.23%) no sobrevivieron. Los no sobrevivientes se caracterizaron por edad promedio de 46.6 ± 18.39 años, de predominio del género masculino, con tiempo de evolución de la enfermedad de 7.6 ± 2.88 días, APACHE II 15.4 ± 5.98 y SOFA 11.6 ± 2.7 , la prueba rápida y PCR-TR fue positiva en 2 y 1 paciente respectivamente.

Conclusiones. La Neumonía por el virus de la Influenza Humana A H1N1 es la complicación más grave y la principal causa de morbimortalidad, por lo que se sugiere un manejo a base de paquetes terapéuticos para optimizar la oxigenación y modular la inflamación con la finalidad de impactar en la evolución y pronóstico de los enfermos graves.

MARCO TEÓRICO

Historia de la Influenza

La influenza es una enfermedad respiratoria aguda altamente contagiosa que fue descrita por Hipócrates en el año 412 AC. En los últimos 150 años se han presentado cinco pandemias, la primera en 1890 y posteriormente en 1900, 1918, 1957 y 1968, lo que representa el comportamiento cíclico de esta enfermedad. La pandemia de 1918-1919 costó la vida de más de 20 millones de seres humanos.¹ En 1997, en la ciudad de Hong Kong se reportó el primer brote fatal por infección de la cepa Influenza aviar H5N1.² En México a principios del 2009 se reportó un brote de enfermedad respiratoria causado por el virus porcino Influenza A H1N1.³ La Organización Mundial de la Salud (OMS) ante la evidencia de transmisión de humano a humano en más de tres países declaró el brote de Influenza A H1N1 como pandemia.⁴

Epidemiología

La OMS de acuerdo a su última actualización, no hay nuevos países y comunidades que reporten primeros casos de influenza A (H1N1). A nivel mundial existen más de 209 países y territorios de ultramar o de las comunidades que han informado casos confirmados de influenza A (H1N1), incluyendo por lo menos 14, 771 defunciones. En México existen 70,040 casos confirmados de influenza A (H1N1) y 955 muertes. La mayor parte de los casos confirmados se concentra en Distrito Federal, San Luis Potosí, estado de México, Jalisco, Nuevo León, Chiapas y Yucatán. Los grupos de edad en los que se concentra el mayor número de casos confirmados, son: de 10 a 19 años (20,018 casos) y de 20 a 29 años (13,447 casos).⁵

Cepas del Virus de la Influenza

La influenza es una enfermedad respiratoria aguda causada por alguno de los tres tipos de virus de la influenza que se conocen: A, B y C. El tipo A se subclasifica según sus proteínas de superficie: hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N) hasta 144 combinaciones, desde el H1N1 hasta el H16N9 ya que se han detectado 16 hemaglutininas y 9 neuraminidasas, de las cuales depende su capacidad para provocar formas graves del padecimiento. La importancia del virus de la influenza tipo A desde el punto de vista de salud pública es que tiene la capacidad de infectar humanos y algunas especies de animales tales como aves, cerdos, tigres, entre otros. La infección por el serotipo H3N2 es poco frecuente. Otros subtipos que se han destacado en los cerdos son H1N2, H3N1 y H3N2. En general, la virulencia se correlaciona con la capacidad de replicación en el tracto respiratorio de estas especies, en las cuales el virus causa una enfermedad letal sin adaptación previa, generalmente requerida por el virus de la influenza humana tipo A.⁶⁻⁸

Factores de riesgo y modo de transmisión del virus de la influenza H1N1

Los grupos de alto riesgo de adquirir la enfermedad son pacientes menores de 5 años de edad o mayores de 60 años, presencia de comorbilidades (cardiopatías, enfermedad respiratoria crónica, diabetes mellitus, cáncer, inmunodepresión, embarazo), exposición laboral (Personal de salud) o viajes a áreas afectadas. La transmisión del virus de la influenza A H1N1 es de persona a persona por medio de contacto con gotitas de saliva (toser o estornudar) o con superficies y materiales contaminados. El virus de la influenza puede viajar a través de las gotitas de saliva hasta 1.5 metros y sobrevive de 24 a 48 horas en diversas superficies manteniendo durante este periodo su capacidad de contagio.

Presentación clínica de la Influenza A H1N1

Las manifestaciones clínicas de influenza A H1N1 son fiebre, escalofrío, cefalea, síntomas de tracto respiratorio superior, mialgias, artralgias, fatiga, vómito y diarrea. La frecuencia inusual de síntomas gastrointestinales, la disfunción hematológica, hepática y renal en combinación con la viremia y detección de RNA viral en tejido y líquido extrapulmonar sugiere diseminación sistémica en algunos pacientes. Las complicaciones en casos graves incluyen síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, leucopenia, linfopenia, hemofagocitosis y falla multiorgánica. Los casos graves y fatales se asocian a un incremento de citocinas, condicionando un desequilibrio de la respuesta inmunológica, característica de esta enfermedad.⁹⁻¹²

Definición y Diagnostico de la Influenza H1N1

La definición de los casos por infección del virus de la Influenza porcina A H1N1 en orden de gravedad incluye tanto la forma leve o enfermedad similar a la influenza, como la forma grave (infección del tracto respiratorio inferior: neumonía y SIRA). La descripción de un caso clínico con presencia de enfermedad respiratoria febril aguda (fiebre >38°C) con un espectro de presentación de la enfermedad similar a la influenza o neumonía, se clasifica en:

1. **Caso confirmado** de infección por el virus de la Influenza porcina A H1N1, se define como un individuo con la infección por el virus de la influenza porcina A H1N1 confirmada por laboratorio a través de uno o más pruebas: PCR-TR, Cultivo viral o por determinación de anticuerpos neutralizantes específicos del virus de la influenza porcina A H1N1 cuatro veces más del valor normal.
2. **Caso probable** de infección por el virus de la influenza porcina A H1N1, se define como un individuo con prueba positiva para influenza A, pero es indetectable por los reactivos de detección del virus de la influenza estacional,
o

Un individuo con enfermedad clínicamente compatible o quien fallece por una enfermedad respiratoria aguda inexplicable que es considerada epidemiológicamente como caso probable o caso confirmado.¹³

La prueba diagnóstica en casos sospechosos de virus de Influenza A H1N1 es la determinación de transcriptasa reversa en tiempo real (PCR-TR). El diagnóstico definitivo es por cultivo. Sin embargo, un cultivo negativo no excluye la infección por influenza A H1N1. La prueba rápida de antígeno de la influenza se utiliza como prueba de tamizaje en pacientes con sospecha de influenza, pero los resultados deben interpretarse con precaución.¹⁴

Una pandemia de influenza es uno de las más letales crisis de Salud Pública a la que se puede enfrentar el mundo por su elevada morbimortalidad, el reto a las instituciones de salud y su alto costo económico. La Unidad de Terapia Intensiva es uno de los eslabones de la cadena de atención ya que además de integrar el sistema tiene la obligación y responsabilidad de atender a los enfermos más graves y para esto debe de implementar modificaciones sustanciales en su organización y procesos de atención.

El objetivo de este trabajo es describir una serie de casos confirmados y casos probables de Influenza en el periodo de abril a diciembre del 2009 en la Unidad de Terapia Intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur durante la Epidemia por virus de la Influenza Humana A H1N1 en México.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Influenza Humana A H1N1 es una pandemia de las más letales crisis de Salud Pública a la que se puede enfrentar el mundo, considerando el amplio espectro clínico de presentación de la forma grave de neumonía y su impacto en la mortalidad ¿Cuál es la tasa de mortalidad y el patrón clínico de presentación de la Neumonía grave por Influenza A H1N1 de la Unidad de Terapia Intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur?

OBJETIVOS

PRIMARIO

Evaluar la tasa de mortalidad y el patrón clínico de presentación, de la forma grave de neumonía en pacientes con Influenza A H1N1.

SECUNDARIOS

Evaluar los modos de ventilación mecánica utilizados en pacientes con Influenza A H1N1

Evaluar las principales comorbilidades asociadas en pacientes con Influenza A H1N1

Describir las principales complicaciones asociadas a Influenza A H1N1.

Especificar los patrones radiográficos observados en los pacientes con Influenza A H1N1

Evaluar los esquemas terapéuticos empleados en pacientes con Influenza A H1N1.

JUSTIFICACIÓN

En México, recientemente enfrentamos una epidemia por el virus de la Influenza Humana A H1N1 con una alta incidencia de morbilidad y mortalidad, sin contar con los medios necesarios para su detección y manejo oportuno debido a la poca experiencia en este escenario clínico. Sin embargo, con la evolución y experiencia adquirida a lo largo de esta epidemia se logró disminuir la incidencia de la forma grave de la enfermedad debido a una detección y tratamiento dirigido con antivirales en forma temprana.

La descripción de este estudio proporcionará a la población médica los hallazgos clínicos de los pacientes con neumonía grave en la Unidad de Terapia Intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur, así como las medidas de diagnóstico y tratamiento que serán de gran utilidad ante próximos eventos de esta grave enfermedad logrando impactar en la morbilidad y mortalidad a través de un manejo multidisciplinario.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO

TIPO DE ESTUDIO

Descriptivo.

GRUPO DE ESTUDIO.

Se llevó a cabo una revisión retrospectiva de los expedientes de todos los pacientes con caso confirmado y caso sospechoso de Influenza Humana A H1N1 del 1 de abril al 31 de diciembre del 2009, de cualquier edad y ambos sexos. Se obtuvieron un total de 37 expedientes del departamento de archivo de la Fundación Clínica Médica Sur, de los cuales se eliminaron 10 expedientes con diagnóstico de Neumonía de otra etiología y 1 expediente no se encontró al momento de la recopilación de datos, resultando 26 expedientes para la obtención y análisis de información.

TAMAÑO DE LA POBLACIÓN

Se estudiaron 26 pacientes (16 hombres 61.54% y 10 mujeres 38.46%), con un promedio de edad de 52.26±15.48 años.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes confirmados o sospechosos de la forma grave de neumonía por el virus de la Influenza Humana A H1N1

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con Neumonía de otra etiología.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

No aplica

PROCEDIMIENTOS

Se revisaron los expedientes de los pacientes con caso confirmado o sospechoso de Neumonía grave por Influenza A H1N1 de acuerdo a los criterios de la OMS,¹³ con determinación de prueba rápida de antígeno y la prueba de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (PCR-TR) como tamizaje. Se recabó información del expediente clínico especificando características demográficas, comorbilidades, presentación clínica de la enfermedad, complicaciones, terapéutica implementada, escalas de pronóstico y gravedad al ingreso y egreso por defunción o por mejoría de la Unidad de Terapia Intensiva.

RECURSOS HUMANOS

El estudio se realizará con los recursos propios del hospital tanto Médico, Enfermería, Laboratorio clínico e Imagen.

ANÁLISIS DE INFORMACIÓN

Se llevó a cabo una revisión de expedientes clínicos del mes de abril a diciembre del 2009 de 26 enfermos que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) con sospecha clínica o confirmación de Neumonía grave secundaria a Influenza Humana A H1N1.

Las características demográficas de los 26 enfermos se resumen en la Tabla 1. La edad promedio fue de 52.26 ± 15.48 años, 16 (61.53%) pacientes correspondieron al género masculino y 10 (38.46%) al femenino, el promedio del Índice de Masa Corporal (IMC) fue de 28.78 ± 4.11 . Las comorbilidades más frecuentes fueron la diabetes mellitus en 6, hipertensión arterial sistémica en 9, cardiopatía isquémica en 4 y cáncer en 3 pacientes. El tiempo del inicio de la sintomatología a su ingreso a la UTI fue de 6.3 ± 3.19 días. Los síntomas y signos más frecuentes fueron esputo asalmonado (47%), escalofríos (45%), tos seca (44%), mialgias (42%), cefalea

(37%), tos productiva (35%), disnea (33%) y fiebre (26%) (**Fig. 1**). Las escalas de pronóstico (APACHE II) y gravedad (SOFA) fueron de 13.1 ± 6.35 y 6.53 ± 3.36 respectivamente.

Los resultados de laboratorio de ingreso de los pacientes mostraron leucopenia en 5, linfopenia en 15 y trombocitopenia en 7 (**Tabla 2**). Los marcadores de inflamación, procalcitonina, proteína C reactiva, troponina I, dímero D y péptido natriurético tipo B se mantuvieron elevados en la fase aguda de la enfermedad (**Tabla 3**).

Las alteraciones hepáticas se presentaron en 9 pacientes, de los cuales 6 cursaron con hiperbilirrubinemia (BT 3.04 ± 2.59 mg/dL), 4 con hiperamonemia (148.25 ± 62.34 µg/dL) y los 9 pacientes con elevación de aminotransferasas (TGO [202.22 ± 181.17], TGP [244.33 ± 347.07]), fosfatasa alcalina (354.11 ± 378.99), gamma glutamil transferasa (359.88 ± 292.88) y deshidrogenasa láctica (740.33 ± 445.92). Los marcadores de falla renal se incrementaron en 8 pacientes, con nitrógeno ureico (71.05 ± 39.52 mg/dL) y creatinina (3.39 ± 2.78 mg/dL). La mioglobina (1705.5 ± 1406.46 ng/mL) y creatinfosfocinasa (2350.5 ± 1268.85 U/L) se incrementaron en 4 pacientes.

Se realizó radiografía de tórax al ingreso de los enfermos y cada 24 horas durante su estancia en UTI, en la cual se observaron amplias zonas de opacidades alveolares y condensación multilobares de predominio basal. Se realizó tomografía computada de tórax simple al ingreso de todos los enfermos en la cual se observaron extensas áreas de condensación (**Fig. 2**).

A todos los enfermos se les realizó ecocardiograma. Dentro de los hallazgos se reportó una fracción de eyección $<55\%$ en 4 pacientes, hipertensión sistólica de la arteria pulmonar >30 mmHg en 21 pacientes y disfunción diastólica en 13 pacientes (**Tabla 4**).

Un total de 23 (88.43%) enfermos requirieron de intubación orotraqueal y ventilación mecánica la cual se manejo de modo controlado, ciclado por presión con parámetros de presión inspiratoria 20.16 ± 5.1 , presión positiva al final de la espiración 16.34 ± 2.97 y fracción inspirada de oxígeno 75.69 ± 22.12 . De los pacientes que requirieron

ventilación mecánica invasiva, dos se manejaron con ventilación mecánica oscilatoria de alta frecuencia como terapia de rescate para optimizar la oxigenación.

El manejo antiviral fue a base de oseltamivir. Un paciente recibió 75 miligramos al día, 10 pacientes 150 miligramos al día y 15 pacientes 300 miligramos al día. De las estrategias para modular la respuesta inflamatoria se administró esteroide a base de metilprednisolona (1 mg/kg/día) en 14 pacientes, proteína C activada (24 µg/kg/hr) en 10 pacientes y estatinas (pravastatina 40 mg/día) en 16 pacientes (**Tabla 5**). Dentro de las medidas para optimizar la oxigenación se utilizó óxido nítrico inhalado en 13 pacientes, posición prono en 9 pacientes y perfluorocarbonos en 2 pacientes (**Tabla 6**).

Las principales complicaciones fueron el Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda, Hipertensión pulmonar, Insuficiencia Hepática Aguda, Insuficiencia Renal Aguda, Rabdomiolisis y Depresión miocárdica (**Tabla 7**).

Del grupo total, 21 (80.76%) enfermos sobrevivieron y 5 (19.23%) no sobrevivieron. Las características de cada grupo son: A) Sobrevivientes: la edad promedio fue de 53.61 ± 14.90 años, de predominio del género masculino, con IMC 28.81 ± 4.19 , así como también se caracterizaron por mayor presencia de comorbilidades, el tiempo de evolución de la enfermedad fue de 6 ± 3.25 días, APACHE II de 12.57 ± 6.46 y SOFA de 5.33 ± 2.17 , la prueba rápida y PCR-TR fue positiva en 1 y 2 pacientes respectivamente; B) No sobrevivientes: la edad promedio fue de 46.6 ± 18.39 años, de predominio del género masculino, con tiempo de evolución de la enfermedad de 7.6 ± 2.88 días, APACHE II 15.4 ± 5.98 y SOFA 11.6 ± 2.7 , la prueba rápida y PCR-TR fue positiva en 2 y 1 paciente respectivamente (**Tabla 1**).

DISCUSIÓN

A inicios del segundo trimestre del 2009 se presentó en México un brote epidémico de Influenza Humana A H1N1 que en poco tiempo se convirtió en pandemia. Del mes de abril a diciembre ingresaron a la UTI de la Fundación Clínica Médica Sur un total de 26 pacientes con casos confirmados o sospechosos de la forma grave de la Neumonía secundaria al virus de la Influenza Humana A H1N1.

Del grupo total, 80.76% sobrevivieron y el 19.23% fallecieron (Tabla 1). La incidencia fue más frecuente en el género masculino y en la población económicamente activa. Los no sobrevivientes se caracterizaron por presentar un tiempo de evolución más prolongado antes de recibir atención médica, lo que significó un retardo en el inicio del tratamiento e ingresaron a la UTI con una elevada puntuación de las escalas de pronóstico y gravedad comparada con los sobrevivientes. El peso, IMC, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, cardiopatía isquémica, cáncer, tabaquismo, índice tabáquico y enfermedad pulmonar obstructiva crónica no tuvieron significancia estadística como factores de riesgo de muerte. Los métodos de diagnóstico consistentes en la prueba rápida y PCR-TR solo fueron positivos en 3 pacientes de manera indistinta a pesar que por clínica, radiológica y epidemiológicamente los casos eran compatibles con Neumonía grave por Influenza Humana A H1N1.

Las manifestaciones clínicas en los pacientes con la forma grave de la enfermedad fueron la presencia de esputo asalmonado, escalofríos, tos seca y mialgias en más del 40% de los pacientes. Otros síntomas como cefalea, tos productiva, disnea y fiebre fueron menos comunes (Fig. 1).

De los estudios de laboratorio destacó la presencia de linfopenia en un 57.69% de los pacientes, así como también leucopenia y trombocitopenia (Tabla 2). Los marcadores de inflamación como procalcitonina, proteína C reactiva, troponina I, dímero D y péptido natriurético tipo B fueron un punto importante en la evaluación clínica diaria de los pacientes, los cuales se mantuvieron incrementados durante la

fase aguda de la enfermedad (Tabla 3). Otro de los datos de relevancia fue la presencia de alteraciones de la función hepática y renal, de estos últimos 4 pacientes requirieron de terapia de sustitución renal a base de hemodiálisis por rhabdomiolisis.

Los hallazgos de imagen por tomografía computada de tórax predominaron áreas de condensación, colapso alveolar intercaladas con áreas de pulmón sano, así como en algunos casos la presencia de imagen en vidrio despulido (Fig. 2). Se hizo diagnóstico de Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda en el 100% de la población. El ecocardiograma fue una herramienta diagnóstica y de gran utilidad para normar la terapéutica, ya que permitió identificar los pacientes con diversos grados de disfunción ventricular, hipertensión arterial pulmonar y disfunción diastólica (Tabla 4).

El tiempo promedio de inicio de la enfermedad al ingreso a la UTI fue de 6.3 ± 3.19 días, dato de gran importancia, ya que a mayor retardo en el ingreso a la UTI una vez iniciada la sintomatología la mortalidad fue mayor.

El tratamiento consistió en la administración de paquetes terapéuticos a base de antivirales, moduladores de la inflamación y técnicas para optimizar la oxigenación. La terapia antiviral consistió en la administración de dosis altas de oseltamivir a 300 mg al día, observándose una reducción de la mortalidad comparado con dosis bajas de 150 mg al día. El manejo inmunomodulador fue a base de esteroides, proteína C activada y estatinas. El esteroide empleado fue la metilprednisolona en 14 pacientes, de los cuales fallecieron 2 enfermos. La proteína C activada fue administrada a un total de 10 pacientes de los cuales fallecieron 2, observándose una tendencia a disminuir la tasa de muerte comparado con los que no se les aplicó el medicamento. De las estatinas, la pravastatina, se utilizó en 16 enfermos. Del grupo de pacientes que recibieron estatinas solo falleció uno, lo cual podría explicarse por los efectos pleiotrópicos de las estatinas sobre el proceso inflamatorio (Tabla 5).²² En relación a las medidas para optimizar la oxigenación se utilizó ventilación mecánica con técnicas de protección pulmonar y máxima presurización en base a lo reportado en los estudios LOV²³ y EXPRESS²⁴ con lo que se obtuvieron resultados satisfactorios en relación a la oxigenación. En los enfermos que presentaron hipoxemia refractaria

se utilizó la ventilación oscilatoria de alta frecuencia, posición prona y Óxido Nítrico inhalado, este último en enfermos portadores de hipertensión pulmonar. En dos enfermos con hipoxemia refractaria a pesar de todas las medidas anteriores se utilizaron perfluorocarbonos, medida que no dio resultados positivos (Tabla 6).

Las complicaciones más frecuentes fueron Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (100%), Hipertensión Arterial Pulmonar (80.7%), Insuficiencia Hepática Aguda (34.6%), Insuficiencia Renal Aguda (30.7%), Depresión Miocárdica (19.2%) y Rabdomiolisis (15.3%) (Tabla 7).

La tasa de mortalidad de nuestra población de enfermos fue del 19.23%, similar a la del grupo canadiense que fue del 17.3%, pero mucho menor a la reportada por la Secretaria de Salud de México, Instituto Nacional de Ciencia Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, el grupo de San Luis Potosí y el grupo español que fueron del 55.7%, 41.4%, 44.4% y 33% respectivamente.^{5,15,16,21} La incidencia de la enfermedad fue más frecuente en el género masculino y en la población económicamente activa comportamiento similar al reportado en la literatura.^{3,15,16,21} El IMC elevado y las comorbilidades asociadas se consideraron en varios estudios como los principales factores de riesgo, de gravedad y mortalidad, lo que no se evidencio en este estudio.^{3,15,16,19,21}

Las manifestaciones clínicas reportadas en nuestra serie es similar a la publicado por Winzer¹⁷ en población alemana, a diferencia de lo reportado en el resto de estudios clínicos.^{3,15,16,19,20,21} De los exámenes de laboratorio destacaron la linfopenia, elevación de aminotransferasas y enzimas musculares así como el patrón radiológico fueron similares a lo publicado en la literatura ^{3,15,16,19,20,21}. La incidencia de complicaciones fue similar a la reportada en otros estudios resaltando la presencia de SIRA, falla renal aguda, falla hepática y rabdomiolisis.^{3,15,16}

Las medidas terapéuticas recomendadas para el manejo de la neumonía grave por virus de la influenza humana A H1N1 son administración de oseltamivir, esteroides, ventilación mecánica y posición prono ^{3,15,16,18,21}. Rello¹⁶, al igual que nosotros, concluyó que las dosis altas de oseltamivir de 300 mg/día se asociaron a reducción

en la mortalidad. Es importante enfatizar que a diferencia de lo reportado en distintas publicaciones, el manejo que implementamos en estos enfermos fue a base de paquetes terapéuticos encaminados a, 1) Disminuir la carga viral, 2) modular la respuesta inflamatoria y 3) optimizar la oxigenación, lo que impactó en la buena evolución de los enfermos y en la baja tasa de mortalidad. La justificación de estas medidas de tratamiento fue en base a la evidencia científica. La administración de oseltamivir a doble de la dosis fue con el objetivo de disminuir la carga viral, esto en relación a los estudios publicados sobre el tratamiento de la enfermedad pulmonar grave por Influenza H5N1, así como también basados en la recomendación de la Organización Mundial de la Salud.²⁵⁻²⁸ La fase aguda de la enfermedad se caracteriza por una respuesta inflamatoria sistémica con una tormenta de citocinas y depleción de los niveles séricos de proteína C con desequilibrio entre la fase proinflamatoria y antiinflamatoria, lo cual condiciona disfunción multiorgánica. Los esteroides, la proteína C activada y las estatinas se administraron con la finalidad de modular la grave respuesta inflamatoria al mejorar los niveles séricos de proteína C y por los efectos pleiotrópicos antiinflamatorios, antitrombóticos y profibrinolíticos de las estatinas y la proteína C activada, así como el potente efecto antiinflamatorio de los esteroides.²⁹⁻³⁴

Dentro de las limitaciones de este trabajo es el tipo de estudio, la muestra pequeña y la heterogeneidad de la población. La mayoría de los casos no se pudo confirmar el diagnóstico por el virus de la Influenza Humana H1N1 con la prueba convencional y confirmatoria.

CONCLUSIONES

La Neumonía por el virus de la Influenza Humana A H1N1 es la complicación más grave y la principal causa de morbimortalidad. De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio, se sugiere el manejo a base de paquetes terapéuticos con el objetivo de optimizar la oxigenación y modular la inflamación ya que el grupo de intervenciones cuando se aplican de manera conjunta tienen un mejor resultado que cuando se implementan de manera individual.

ANEXOS

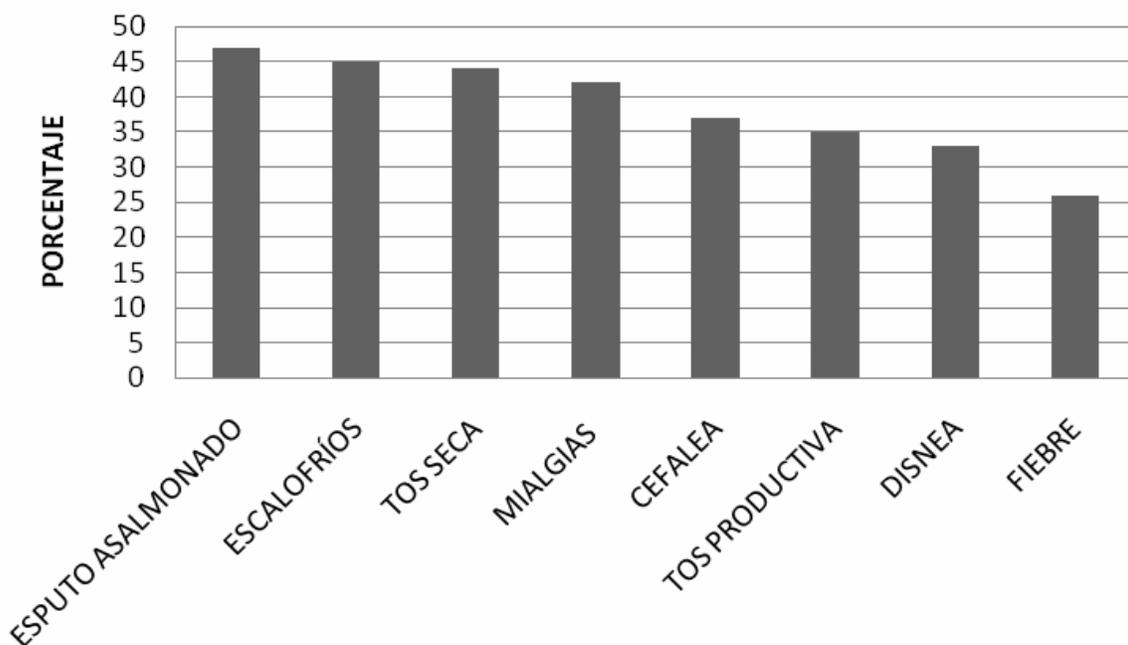
Tabla 1. Características de los pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes con Neumonía grave secundaria a Influenza humana A H1N1.

Variable	Total	Sobrevivientes	No Sobrevivientes
Numero (%)	26 (100)	21 (80.76)	5 (19.23)
Edad	52.26±15.48	53.61±14.9	46.6±18.39
Sexo (H/M)*	16/10	13/8	3/2
Peso	79.46±12.75	80.52±12.92	75±12.24
IMC§	28.78±4.11	28.81±4.19	28.68±4.18
DM2¶	6	5	1
HASΦ	9	7	2
CIΨ	4	3	1
Cáncer	3	3	0
Tabaquismo	12	11	1
EPOC δ	1	1	0
IT ξ	9.26	9.77	3.7
Tiempo de inicio	6.3±3.19	6.04±3.25	7.6±2.88
APACHE II ζ	13.1±6.35	12.57±6.46	15.4±5.98
SOFA ζ	6.38±3.36	5.33±2.17	11.6±2.7
Prueba rápida	3/26	1/21	2/5
PCR-TR ^	3/26	2/21	1/5

*Sexo H: Hombre/M: Mujer, §IMC: Índice de Masa Corporal, ¶DM2: Diabetes mellitus 2, ΦHAS: Hipertensión Arterial Sistémica, ΨCI: Cardiopatía Isquémica, δ EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, ξ IT: Índice Tabáquico, ζAPACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, ζSOFA: Sequential Organ Failure Assessment, ^PCR-TR: Reacción en Cadena de Polimerasa en Tiempo Real.

Se observa que los pacientes no sobrevivientes se caracterizaron por ser de menor edad, de predominio del género masculino, con mayor tiempo de evolución de la enfermedad a su ingreso a la UTI, así como mayor puntuación de las escalas de APACHE II y SOFA comparado con los sobrevivientes.

Figura 1. Manifestaciones clínicas de los enfermos con influenza A H1N1.



Se observan los principales síntomas y signos presentados en la población de pacientes con Neumonía grave secundaria a Influenza humana A H1N1 que ingresaron a la UTI.

Tabla 2. Hallazgos de laboratorio al ingreso de los pacientes con Neumonía grave secundaria a Influenza humana A H1N1.

Variable	n (%)
Hallazgos de laboratorio	
Leucopenia ($<4.0 \times 10^3/\mu\text{l}$)	5(19.23)
Linfopenia ($<1.0 \times 10^3/\mu\text{l}$)	15(57.69)
Trombocitopenia ($100 \times 10^3/\mu\text{l}$)	7(26.92)

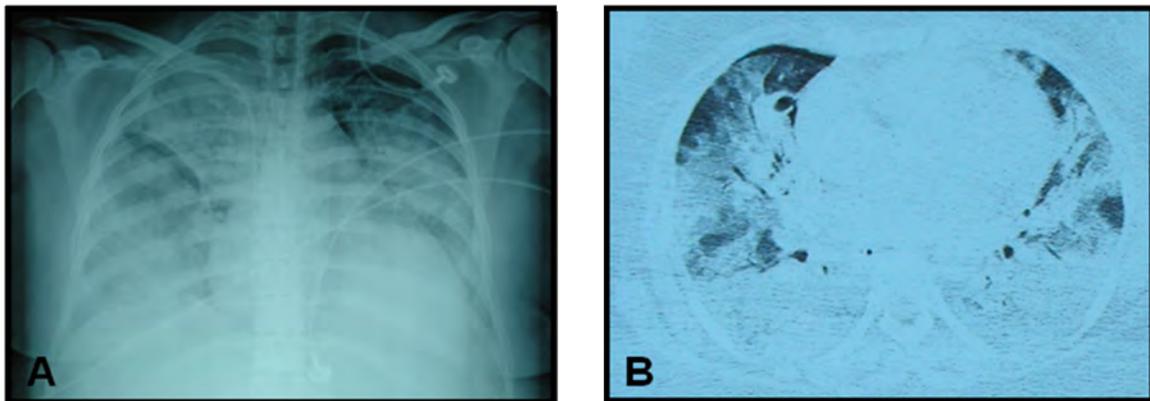
Se observa como dato relevante que los pacientes portadores de la enfermedad presentaron linfopenia hasta en un 57% de los casos.

Tabla 3. Marcadores de inflamación en los pacientes con Neumonía grave secundaria a Influenza humana A H1N1.

Variable	Promedio	Valor normal
Procalcitonina	5.65(\pm 10.05) ng/mL	0-0.05 ng/mL
Proteína C reactiva	247.63(\pm 95.38) mg/L	0.0-7.4 mg/L
Troponina I	0.39(\pm 0.60) ng/mL	0-0.04 ng/mL
Dímero D	12239.62(\pm 12931.19) ng/mL	0-199 ng/mL
Péptido natriurético tipo B	1021.87(\pm 1305.74) pg/mL	0-99 pg/mL

Se observa que los marcadores de inflamación se mantuvieron elevados en todos los pacientes con Neumonía grave secundaria al virus de la Influenza A H1N1 durante la fase aguda de la enfermedad.

Figura 2. Estudios de imagen de los pacientes con Neumonía grave por Influenza H1N1.



En **A)** Radiografía de tórax se observan amplias zonas de opacidad alveolar y condensación multilobares de predominio basal **B)** Tomografía computada de tórax se observan extensas áreas de condensación.

Tabla 4. Alteraciones ecocardiográficas de los pacientes con Neumonía grave secundaria a Influenza humana A H1N1.

Variable	n (%)
Fracción de eyección (<55%)	4(15.38)
Presión sistólica de la arteria pulmonar (>30 mmHg)	21(80.76)
Disfunción diastólica	13(50)

Se observa que los pacientes cursaron en más del 80% de los casos con diferentes grados de hipertensión pulmonar, así como también con disfunción diastólica en el 50% de los enfermos.

Tabla 5. Estrategias inmunomoduladoras implementadas en el manejo del paciente con Neumonía grave por Influenza A H1N1.

Intervención	Sobrevivientes (n)	No sobrevivientes (n)
Metilprednisolona (1mg/kg/día)		
SI	11	2
NO	10	3
Proteína C activa (24 µg/kg/hr)		
SI	10	2
NO	11	3
Pravastatina (40 mg/día)		
SI	15	1
NO	6	4

Se observa una tendencia que los pacientes que se les administro metilprednisolona, proteína C activa y pravastatina hubo una reducción de la tasa de muerte comparada con los que no se les administró.

Tabla 6. Tratamiento administrado a los pacientes con Neumonía grave secundaria a Influenza humana A H1N1.

Variable	n (%)
Oseltamivir (Dosis/Día)	
75 mg	1(3.84)
150 mg	10(38.46)
300 mg	15(57.69)
Metilprednisolona (1 mg/kg/día)	14(53.84)
Proteína C activa (24 µg/kg/hr)	10(38.46)
Pravastatina (40 mg/día)	16(61.53)
Oxido nítrico	13(50)
Posición prono	9(34.61)
Perfluorocarbonos	2(7.69)

El manejo implementado a base de oseltamivir se observó una mejoría en relación a pronóstico con la administración a grandes dosis, así como también con las estrategias implementadas para modular la inflamación.

Tabla 7. Complicaciones en los pacientes con Neumonía grave secundaria a Influenza humana A H1N1.

Complicación	n (%)
Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda	26(100)
Hipertensión pulmonar	21(80.7)
Insuficiencia hepática aguda	9(34.6)
Insuficiencia renal aguda	8(30.7)
Rabdomiolisis	4(15.3)
Depresión miocárdica	5(19.2)

Las complicaciones más frecuente fueron la presencia de Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda e hipertensión pulmonar lo cual impacto en los parámetros de oxigenación de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Ayora-Talavera G.** Influenza: Historia de una Enfermedad. *Rev Biomed* 1999; 10: 57-61
2. **Neumann G, Noda T, Kawaoka Y.** Emergence and pandemic potential of swineorigin H1N1 influenza virus. *Nature* 2009; 459:931–939
3. **Perez PR, De la Rosa ZD, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quiñones FF, et al.** Pneumonia and respiratory failure from swine-origin Influenza A (H1N1) in Mexico. 2009; 361: 1-10.
4. **World Health Organization.** Influenza A (H1N1).
http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html
5. **Secretaria de Salud de México.** ¿Cómo se comporta la epidemia de influenza A (H1N1) en México? <http://portal.salud.gob.mx/>
6. **Lu X, Tumpey TM, Morken T, et al.** A mouse model for the evaluation of pathogenesis and immunity to influenza A (H5N1) viruses isolated from humans. *J Virol* 1999; 73:5903–5911
7. **Dybing JK, Schultz-Cherry S, Swayne DE, et al.** Distinct pathogenesis of hong kong origin H5N1 viruses in mice compared to that of other highly pathogenic H5 avian influenza viruses. *J Virol.* 2000 February; 74(3): 1443–1450.
8. **Zitzow LA, Rowe T, Morken T, et al.** Pathogenesis of avian influenza A (H5N1) viruses in ferrets. *J Virol* 2002; 76:4420–4429
9. **Tran TH, Nguyen TL, Nguyen TD, et al.** Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004; 350: 1179–1188
10. **Yuen KY, Chan PK, Peiris M, et al.** Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 1998; 351:467–471
11. **de Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, et al.** Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med* 2006; 12:1203–1207
12. **Cheung CY, Poon LL, Lau AS, et al.** Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: A mechanism for the unusual severity of human disease? *Lancet* 2002; 360(9348):1831–1837

13. World Health Organization. Influenza A (H1N1). <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/index.html>
14. **Myers KP, Olsen CW, Gray GC.** Cases of swine influenza in humans: a review of literature. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1084-1089.
15. **Gómez A, Magaña M, García C, et al.** Severe Pneumonia Associated with Pandemic (H1N1) 2009 Outbreak, San Luis Potosí, Mexico. *Emerging Infectious Diseases*. 2010; 16 (1): 27-34.
16. **Rello J, Rodriguez A, Ibañez P, et al.** Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1)v in Spain. *Critical Care* 2009, 13:R148.
17. **Winzer R, Kanig N, Schneitler S, et al.** Early Clinical Experiences With the New Influenza A (H1N1/09). *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(47): 770–6
18. **Hajjar LA, Schout D, Barbosa FR, et al.** Guidelines on management of human infection with the novel virus influenza a (h1n1) – a report from the hospital das clínicas of the university of São Paulo. *Clinics*. 2009; 64(10):1015-24.
19. **Bin C, Xingwang L, Yuelong S, et al.** Clinical and Epidemiologic Characteristics of 3 Early Cases of Influenza A Pandemic (H1N1) 2009 Virus Infection, People’s Republic of China, 2009. *Emerging Infectious Diseases*. 2009; 15, No. 9:1418-1422.
20. **Rodríguez E, González E, Morfin R, et al.** Hospital Triage System for Adult Patients Using an Influenza-Like Illness Scoring System during the 2009 Pandemic—Mexico.
21. **Domínguez G, Lapinsky SE, Macias AE, et al.** Critically Ill Patients With 2009 Influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA*. 2009; (17):1880-1887
22. **Takemoto M, Liao JK.** Pleiotropic Effects of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1712-1719.
23. **Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al.** Ventilation Strategy Using Low Tidal Volumes, Recruitment Maneuvers, and High Positive End-Expiratory Pressure for Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 2008; 299(6): 637-645
24. **Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al.** Positive End-Expiratory Pressure Setting in Adults With Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 2008; 299(6): 646-655

25. **The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5.** Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans. *N Engl J Med* 2005; 353:1374-85.
26. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC):** Intensive care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection - Michigan, June 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009, 58:749-752.
27. **Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, McGeer AJ, Neuzil KM, Pavia AT, Tapper ML, Uyeki TM, Zimmerman RK, Expert Panel of the Infectious Diseases Society of America:** Seasonal influenza in adults and children- diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Disease society of America. *Clin Infect Dis* 2009, 48:1003-1032.
28. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza and other Influenza. 20 august 2009.
29. **Keller TT, van der Sluijs KF, de Kruif MD et al.** Effects on Coagulation and Fibrinolysis Induced by Influenza in Mice With a Reduced Capacity to Generate Activated Protein C and a Deficiency in Plasminogen Activator Inhibitor Type 1. *Circ Res.* 2006;99: 1261-1269.
30. **Vincent JL, Angus DC, Artigas A, et al.** Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. *Crit Care Med* 2003; 31:834–840.
31. **Fedson DS.** Statin Protection Against Influenza and COPD Mortality. *Chest* 2007;132;1406-1407.
32. **Almog Y.** Statins, Inflammation, and Sepsis. *Chest* 2003; 124; 740-743.
33. **Warnholtz A, Genth-Zotz S, Münzel T.** Should Treatment of Sepsis Include Statins? *Circulation* 2005; 111; 1735-1737.
34. **Tang BM, Craig JC, Eslick GD, et al.** Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2009; 37:01–10.