



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO
SECRETARIA DE SALUD**

**CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS, MANEJO MULTISISTEMICO Y
COMPORTAMIENTO CLINICO DE PACIENTES CON SINDROME DE
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA GRAVE SECUNDARIO A VIRUS
DE INFLUENZA AH1N1. EXPERIENCIA DE 5 AÑOS EN LA UNIDAD DE
CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA CRITICA

PRESENTA

DR. SERGIO EDGAR ZAMORA GÓMEZ

TUTOR

DR. GUILLERMO DAVID HERNANDEZ LOPEZ

HJM 2389/14-R

MEXICO DISTRITO FEDERAL. MAYO DE 2015



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.

AUTORES

TUTOR DE TESIS

DR. GUILLERMO DAVID HERNANDEZ LOPEZ ⁽¹⁾

TESISTA

DR. SERGIO EDGAR ZAMORA GOMEZ ⁽²⁾

⁽¹⁾ Médico Adscrito al Departamento de Unidad de Cuidados Intensivos Adultos, Hospital Juárez de México, SSA., México, DF. Teléfono: 57 47 75 60. Correo Electrónico: guillermodavidhernandez@gmail.com

⁽²⁾ Médico Egresado de la Especialidad en Medicina Crítica, Hospital Juárez de México, SSA., México, DF. Teléfono: 55 59 60 40 22. Correo Electrónico: sergio_ezg@hotmail.com

Dirección: Avenida Instituto Politécnico Nacional Número 5160 Colonia Magdalena de las Salinas. Delegación Gustavo A. Madero. C.P. 06600, México, D. F.

Dr. Carlos Viveros Contreras

Titular de la Unidad de Enseñanza
Hospital Juárez de México
Secretaría de Salud

Dr. Jorge Alberto Del Castillo Medina

Jefe de Posgrado
Hospital Juárez de México
Secretaría de Salud

Dr. Guillermo David Hernández López

Profesor Titular del Curso Universitario de Medicina Crítica
Tutor de Tesis
Hospital Juárez de México
Secretaría de Salud

Dr. Sergio Edgar Zamora Gómez

Médico Egresado de la Especialidad de Medicina Crítica
Hospital Juárez de México
Secretaría de Salud

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por el apoyo brindado desde el inicio.

A mis maestros de la Medicina Crítica

A mis pacientes, motivo de todo

A mi Hospital y mi Universidad

ÍNDICE

	Página
I. Autores	2
II. Hoja de firmas	3
III. Agradecimientos	4
IV. Índice	5
V. Abreviaturas	6
VI. Resumen	7
VII. Marco Teórico	8
VIII. Justificación	30
IX. Objetivos	31
X. Material y métodos	32
XI. Resultados	36
XII. Discusión	44
XIII. Conclusión	47
XIV. Recomendaciones y sugerencias para trabajos futuros	48
XV. Bibliografía	49

ABREVIATURAS

APRV: Airway Pressure Release Ventilation (Ventilación con liberación de la presión de la vía aérea)

CK: Creatina Kinasa

CKMB: Fracción MB de la Creatina Kinasa

DHL: Deshidrogenasa Láctica

DMT2: Diabetes mellitus tipo 2.

ECA: Enzima Convertidora de Angiotensina

EPC: Edema Pulmonar Cardiogénico

EVLWi: Extravascular lung water index (Agua extravascular pulmonar indexada)

HAS: Hipertensión arterial sistémica

HJM: Hospital Juárez de México

IMC: índice de masa corporal.

OMS: Organización Mundial de Salud

PaO₂/FiO₂: Relación entre la presión parcial arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno.

PEEP: Presión positiva al final de la espiración.

SSA: Secretaría de Salud

SIRA: Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda

SRA: Sistema Renina-Angiotensina

TRRC: Terapia de Reemplazo Renal Continua.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

RESUMEN

Introducción: Se han cumplido 5 años de la pandemia de Influenza AH1N1 en 2009, con reportes año tras año de nuevos casos, con una alta mortalidad asociada. Es la intención del presente trabajo compartir la experiencia adquirida en nuestra unidad con el objetivo de generar conocimiento y estrategias que nos ayuden a mejorar el pronóstico de este tipo de pacientes.

Objetivo: Construir un perfil epidemiológico de los pacientes con SIRA grave secundario a virus de la Influenza AH1N1 atendidos en la UCI del Hospital Juárez de México entre el periodo comprendido de 2009-2014 y descripción del manejo multistémico y el comportamiento clínico.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo, analítico y transversal realizado en el periodo de tiempo de 5 años (2009-2014). Obtuvimos los registros clínicos, de laboratorio, gasométricos, de los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos. Los datos se reportaron con técnicas de estadística descriptiva.

Resultados: Se recabaron 22 expedientes que cumplieron con todos los criterios, 12 hombres y 10 mujeres, con mortalidad hospitalaria en UCI de acuerdo a la distribución de género fue un 64% de fallecidos correspondientes al sexo masculino (7 pacientes) y 36% correspondientes al sexo femenino (4 pacientes).

Conclusión: La mortalidad de los pacientes con SIRA grave secundario a virus de Influenza AH1N1 en este trabajo de investigación fue del 50%. La mortalidad fue mayor en el grupo de pacientes con IMC mas elevado. El grupo de pacientes que fallecieron requirió un nivel de PEEP mas alto en comparación con aquellos que sobrevivieron. La posición prono es una estrategia ampliamente usada en los pacientes con SIRA grave. Los pacientes que fallecieron tuvieron mayor incidencia de lesión renal aguda con necesidad de TRRC.

Palabras claves: Síndrome de insuficiencia Respiratoria Aguda, Influenza, Virus AH1N1, Ventilación Mecánica.

MARCO TEORICO

SINDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA (SIRA)

El Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) fue descrito por primera vez en 1967, por David Ashbaugh y cols. (1). Ellos reportaron 12 pacientes con distrés respiratorio agudo en pacientes adultos cuyo cuadro se asemejaba al distrés respiratorio de los infantes. Este cuadro se caracterizaba por taquipnea, severa disnea, cianosis, hipoxemia refractaria a la terapia con oxígeno, disminución de la distensibilidad pulmonar e infiltrados alveolares difusos en la radiografía de tórax. La mortalidad fue alta (58%). El análisis anatomopatológico mostró atelectasias, densidades pulmonares extensas, edema intersticial y alveolar, además de membranas hialinas. Posteriormente, en 1971 Petty y cols (2), acuñaron el término de síndrome de distrés respiratorio en el adulto que con algunas modificaciones ha perdurado en el tiempo.

En 1988, en un intento por una definición más precisa del SIRA, Murray y cols. (3) proponen una definición más amplia, la cual tiene en cuenta varias características clínicas y fisiopatológicas del síndrome. Este requiere: i) la identificación de un factor de riesgo para el desarrollo de SDRA; ii) conocer si la enfermedad es un proceso agudo o crónico y iii) La parte final de la definición utiliza una “puntuación de la lesión pulmonar” para caracterizar diferentes manifestaciones del daño pulmonar agudo. La escala de Murray o *Murray Lung Injury Score Systems* (LISS) comprende 4 variables clínicas que son: 1) El número de cuadrantes comprometidos en la radiografía de tórax, 2) El grado de hipoxemia (PaO_2/FiO_2), 3) El nivel de PEEP utilizado y 4) La *compliance* pulmonar (Tabla 1). Aunque esta escala ha sido y sigue siendo utilizada en estudios de SDRA, no ha sido validada y no tiene valor pronóstico (4). Por otro lado, esta escala no es específica para SIRA, por cuanto, pacientes con edema pulmonar cardiogénico, hemorragia alveolar difusa o atelectasias moderadas y

sobrecarga de volumen pueden cumplir los criterios de Murray y ser identificados erróneamente como SIRA.

Tabla 1. Escala de Murray.

		Puntaje	3. PEEP, cm H ₂ O	≤5	0
1. Radiografía de tórax	Sin infiltrados	0		6-8	1
	1 Cuadrante	1		9-10	2
	2 Cuadrantes	2		11-14	3
	3 Cuadrantes	3		≥15	4
	4 Cuadrantes	4			
2. Hipoxemia, PaO ₂ /FIO ₂	>300	0	4. Compliance, mL/ cm H ₂ O	≥80	0
	225-299	1		60-79	1
	175-224	2		40-59	2
	100-174	3		30-39	3
	<100	4		≤29	4

El valor final se obtiene al sumar los puntajes de los 4 componentes y dividir por 4. Un valor de 0 descarta injuria, entre 0,1 a 2,5 corresponde a un SDRA leve a moderado y >2,5 a un SDRA grave.

Posteriormente, en el año 1994 la definición de SIRA fue actualizada por la Conferencia de Consenso Americano-Europeo para caracterizar la severidad del daño pulmonar y diferenciarlo de otras patologías cardiorrespiratorias (5).

Se definió formalmente SIRA con los siguientes criterios: 1) Dificultad respiratoria grave de inicio agudo y súbito, 2) Infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax frontal, 3) Ausencia de hipertensión de la aurícula izquierda (presión capilar pulmonar inferior a 18 mmHg o sin signos clínicos de insuficiencia ventricular izquierda) e 4) Hipoxemia severa (determinada por la relación PaO₂/FiO₂ ≤200 mmHg).

No obstante, debe tenerse en cuenta que dentro del espectro clínico de presentación del daño pulmonar agudo, el SDRA fue considerado un concepto reservado para casos moderados a severos. En cambio, el daño pulmonar agudo (DPA) o ALI (sigla en inglés de *Acute Lung Injury*) fue un concepto incorporado y denota menor gravedad que el SDRA, y la diferencia está en el criterio de hipoxemia que consideró el consenso (PaO₂/FIO₂ >200 mmHg y ≤300 mm Hg) independientemente del nivel de PEEP y FiO₂. Además, se acordó que el síndrome de insuficiencia respiratoria se denominará “agudo” en vez de “del adulto” por cuanto este cuadro también se puede presentar en niños. Aunque esta definición para el diagnóstico de SIRA lleva casi 2 décadas

y es simple de aplicar en la práctica clínica y en los estudios de investigación, según la evidencia actual, esta no identifica un grupo de pacientes con similar resultado (6).

De hecho, en el estudio de Esteban y cols. (7), la exactitud de la definición del Consenso Americano-Europeo (AECC) de SDRA fue sólo moderada. La definición fue más precisa para los pacientes con factores de riesgos extrapulmonares que para los pacientes con factores de riesgo pulmonar. Así también, en el estudio de Ferguson y cols. (8), la autopsia documentó el diagnóstico de daño alveolar difuso en 42 de los 138 casos (30,4%). Sin embargo, en sólo 20 de estos 42 pacientes (47,6%) este síndrome fue reconocido por los clínicos. En este estudio la sensibilidad fue de 83% y la especificidad de solo 51% para esta definición de SDRA. Así los hechos, se hace cada vez más necesaria una nueva definición de SDRA que caracterice mejor a los pacientes, la cual debiera incluir las siguientes variables: i) Medición del defecto de la oxigenación (PaO_2/FiO_2 ratio) bajo condiciones de parámetros ventilatorios estándar (FiO_2 y PEEP específicos), ii) Que el nivel de PaO_2/FiO_2 200 mmHg utilizado como un umbral para diferenciar DPA y SDRA deben ser reevaluados y iii) Biomarcador(es) específico(s) de lesión pulmonar podrían ser incluidos como parte de la definición de SDRA. La cual hasta el momento actual no está disponible.

El pasado año 2011 en el Congreso de la Sociedad Europea de Medicina Intensiva realizado en la ciudad de Berlín se presentó lo que se denominó “la nueva definición de Berlín de SDRA”. Esta es una actualización de la definición de SDRA en la cual se utilizó un análisis sistemático de la evidencia epidemiológica actual, de concepto fisiológico y de los resultados de estudios clínicos, para tratar de abordar las limitaciones de la definición anterior AECC. Esta conferencia, causó gran expectación sobre las nuevas variables que iban a ser incorporadas en la nueva definición. Recientemente, Rainieri y cols. (9) publicaron las conclusiones del panel de expertos, iniciativa de la Sociedad Europea de Medicina Intensiva (ESICM) avalados por la Sociedad Americana de Tórax (ATS) y la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (SCCM).

En la nueva definición de SDRA fueron incluidas variables que tenían que cumplir con los siguientes tres criterios: factibilidad, confiabilidad y validez. Las variables seleccionadas fueron: tiempo de inicio, grado de hipoxemia (según PaO_2/FiO_2 y nivel de PEEP), origen del edema, y anomalías radiológicas (Tabla 3). Estas variables seleccionadas según los autores son factibles de utilizar tanto por clínicos como por investigadores. Las variables excluidas que no cumplieron con los criterios antes mencionados fueron: presión plateau, medición de espacio muerto, agua pulmonar, evidencia de inflamación (biomarcadores), cortocircuitos pulmonares y peso pulmonar total estimado por cuantificación de imágenes de TAC de tórax. Las razones más comunes para la exclusión de estas variables fueron: 1) la falta de disponibilidad en la rutina diaria, 2) la falta de seguridad de la medida en pacientes críticamente enfermos y 3) la falta de sensibilidad y/o especificidad.

Al analizar la nueva definición se observa que no hay cambios en el concepto del SIRA como “agudo y difuso, lesión inflamatoria de los pulmones, que determina un aumento de la permeabilidad vascular pulmonar, aumento de peso del pulmón, y la pérdida de tejido pulmonar aireado. Los marcadores clínicos del SIRA son la hipoxemia y las opacidades bilaterales en la radiografía, asociada con aumento de la sangre venosa mixta, aumento del espacio muerto fisiológico, y una disminución de la distensibilidad pulmonar”. El marcador morfológico de la fase aguda es el daño alveolar difuso (edema, inflamación, membrana hialina o hemorragia).

Las novedades de esta definición son varias, sin embargo, la primera y la más importante es que al SIRA se estratifica en tres niveles: Leve, Moderado y Grave de acuerdo al grado de hipoxemia presente. De tal modo que una PaO_2/FiO_2 de 201-300 mmHg se considera leve, en cambio un paciente con una $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mm Hg, es considerado un SIRA moderado y una $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ mmHg es un SIRA grave. El PEEP puede afectar notablemente la PaO_2/FiO_2 , por tanto, un nivel mínimo de PEEP (5 cm H₂O) en cualquier nivel de gravedad se incluyó en la definición de SDRA.

Los autores eliminan definitivamente el concepto de ALI (sigla en inglés de *Acute Lung Injury*) o Daño Pulmonar Agudo y es remplazado por SDRA leve.

Esto debido a la percepción de que los médicos estaban haciendo mal uso de este término. En segundo lugar, los tres criterios obligatorios para cualquier nivel de gravedad del SDRA fueron mejor definidos:

- 1) **El tiempo de inicio** debe ser agudo y estar dentro de 1 semana de conocido la injuria o de síntomas respiratorios nuevos o que empeoran. Esto se fundamenta en que la mayoría de los pacientes con SIRA se identifican dentro de las 72 horas de reconocimiento del factor de riesgo subyacente, y a los 7 días casi todos los pacientes con SIRA son identificados.
- 2) **Imagen torácica.** El panel mantuvo el criterio de opacidades bilaterales en consonancia con edema pulmonar en la radiografía de tórax como definición de SIRA. Estas opacidades no deben ser explicables por derrame pleural, atelectasia lobar o pulmonar, o nódulos pulmonares. Además, los autores reconocen explícitamente que estos hallazgos se han podido demostrar en la tomografía axial computada de tórax en lugar de la radiografía de tórax. Opacidades más extensas (es decir, 3 ó 4 cuadrantes en la radiografía de tórax) se propone como parte de la categoría de SIRA grave pero finalmente fue excluido como se verá más adelante.
- 3) **El origen del edema.** Teniendo en cuenta la disminución del uso de catéteres en la arteria pulmonar y dado que el edema hidrostático en forma de insuficiencia cardíaca o de sobrecarga de líquidos puede coexistir con el SIRA el criterio de presión de enclavamiento arteria pulmonar fue eliminado de la definición. Los pacientes pueden calificar como de SIRA, siempre que tengan insuficiencia respiratoria que no está completamente explicada por una insuficiencia cardíaca o la sobrecarga de líquidos. No obstante si no hay ningún factor de riesgo de SIRA evidente, se requiere algún tipo de evaluación objetiva (por ejemplo, ecocardiografía) para descartar la posibilidad de edema hidrostático.

Los autores, también evaluaron y validaron la nueva definición de Berlín en una cohorte retrospectiva de 4.188 pacientes con SIRA, la cual fue comparada con la antigua definición de SIRA. Ellos encontraron que usando la nueva definición de Berlín, los estratos de SIRA leve, moderado y severo fueron asociados con

incremento en la mortalidad (27%, 32%, y 45% respectivamente; $P < .001$) y un incremento en la duración promedio de la ventilación mecánica en los sobrevivientes (5 días, 7 días, y 9 días, respectivamente; $P < .001$). Comparado con la definición de la Conferencia de Consenso Americano-Europeo, la nueva definición de Berlín tuvo un aumento del poder predictivo de mortalidad en SIRA, pero este aun sigue siendo bajo, con un área bajo la curva de tan sólo 0,577, frente a los 0,536 de la antigua definición.

Finalmente, en el documento inicial de la definición de Berlín, para el SIRA grave se había considerado 4 variables auxiliares como: 1) Opacidades en 3 ó 4 cuadrantes de la radiografía de tórax, 2) PEEP de al menos 10 cm de H₂O, 3) volumen espiratorio por minuto corregido >10 L/min o 4) Compliance estática <40 mL/cm H₂O, en adición a la variable PaO₂/FiO₂ <100 mmHg. No obstante, cuando estas variables fueron sometidas a evaluación no identificaron un grupo de pacientes con alta mortalidad y por ello, fueron excluidos definitivamente de la definición de Berlín de SIRA. Sin esa última evaluación, según los autores, se habría propuesto una definición de SIRA innecesariamente compleja.

Adicionalmente, en la conferencia realizada en Berlín, la nueva definición de SIRA propone una estrategia de tratamiento según el nivel de gravedad del SIRA (10). De tal forma que estas recomendaciones pueden ser de utilidad para el clínico, por cuanto ordena de forma esquemática el manejo del paciente con esta patología. La que va de permitir la utilización de ventilación no invasiva en los casos de SIRA leve, ventilación mecánica tradicional, o el uso de otras técnicas alternativas de rescate (ventilación en posición prono, oxido nítrico, ventilación de alta frecuencia o ECMO) para el manejo de pacientes con SIRA con hipoxemia refractaria (Figura 1).

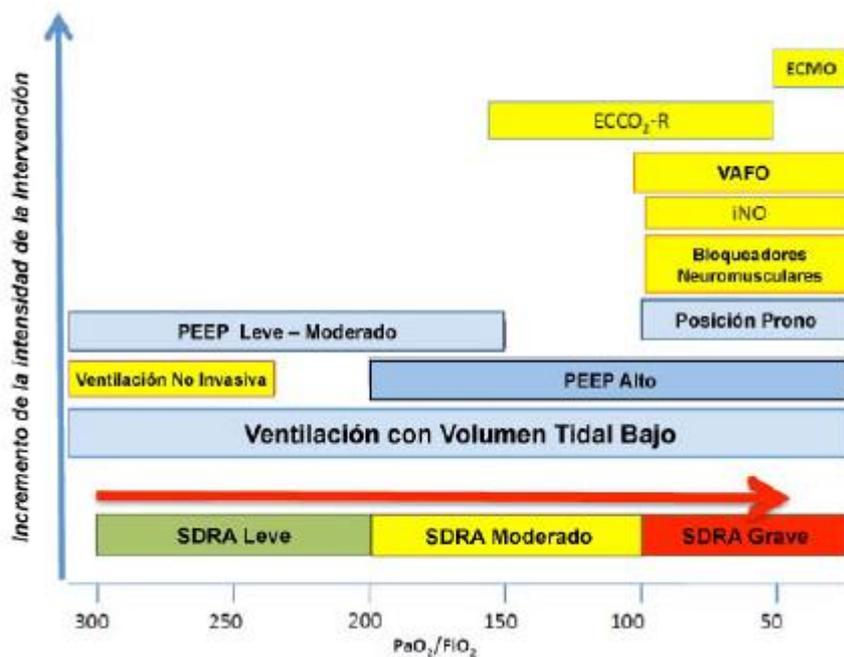


Figura 1. Estrategias de manejo según la gravedad del SIRA.(Ref.10)

Han pasado casi 2 décadas para que la definición de SIRA sea actualizada. En la nueva definición, se estratifica la gravedad del SIRA en 3 niveles de acuerdo al grado de hipoxemia y se elimina el concepto de daño pulmonar agudo y cambia por SIRA leve.

La definición de Berlín aborda algunas de las limitaciones de la AECC definición, incluyendo la clarificación de la exclusión de edema hidrostático y la adición de valores mínimos de ventilación, y proporciona una mejora leve en la validez predictiva. También, define mejor la ventana temporal para considerar un SDRA, además, se pusieron pautas para la interpretación radiográfica y se definió el origen del edema pulmonar como no totalmente explicado por fallo cardiaco o sobrecarga hídrica, enfatizándose la necesidad de valorarlo objetivamente mediante ecocardiografía en caso de ausencia de factores de riesgo. En la nueva definición, se esperaba la incorporación de otras variables tanto fisiológicas, de mecánica respiratoria, o biomarcadores entre otros, no obstante, estos fueron excluidos durante el proceso. Esta nueva definición

todavía necesita ser evaluada con estudios prospectivos para ser validada y antes de su uso generalizado. Si bien, se esperaba un cambio más revolucionario, no cabe duda que es un avance importante y esperamos que la nueva definición sea una efectiva contribución para identificar mejor al paciente con SIRA, en particular el más grave y que tenga utilidad tanto para los clínicos como para los investigadores sobre esta materia. Aún así, representa una herramienta de mayor utilidad que la definición previa puesto que apremia al clínico al manejo intensivo del paciente con SIRA leve, al no menospreciarlo, considerándolo DPA (11).

Dentro de los avances en la patogénesis del SIRA, en adición al enfoque clásico del rol de mediadores humorales y celulares, el rol del Sistema de Renina-Angiotensina (SRA) ha tomado relevancia. El Sistema Renina-Angiotensina (SRA) se cree que contribuye a la fisiopatología del SIRA al incrementar la permeabilidad vascular. La enzima convertidora de Angiotensina (ECA) es una enzima clave en el SRA que convierte angiotensina I inactiva en el vasoactivo y péptido estimulante de aldosterona llamado angiotensina II, y también metaboliza cininas junto con muchos otros péptidos biológicamente activos. La ECA se encuentra en niveles variables sobre la superficie del epitelio pulmonar y células endoteliales (12). La Angiotensina II induce apoptosis del epitelio pulmonar y células endoteliales, y es un potente factor fibrogénico (13). Basado en estas propiedades biológicas de la ECA, existe un considerable interés en su potencial participación en SIRA. (14,15).

Cor pulmonale en SIRA. Desde la primera publicación que demostró la presencia de hipertensión pulmonar e incremento en la resistencia vascular pulmonar en pacientes con falla respiratoria grave aguda (16), el desarrollo de cor pulmonale en SIRA ha sido considerado un factor de mal pronóstico. En dos estudios recientes observacionales prospectivos, la presencia de cor pulmonale no fue insignificante (hasta una cuarta parte) en pacientes con SIRA ventilados con limitación de la presión de la vía aérea, fue asociado con sepsis, y fue un factor de riesgo para mortalidad a 28 días. (17,18). Considerando estos hallazgos en conjunto con la asociación de niveles altos de PEEP y presión plateau o meseta elevada con la presión de la arteria pulmonar (19), el

monitoreo cuidadoso de cor pulmonale agudo se recomienda en los pacientes con SIRA.

El diagnóstico diferencial entre edema pulmonar cardiogénico (EPC) y SIRA en ocasiones no es sencillo. La agudeza de la radiografía portátil de tórax para detectar anormalidades pulmonares consistentes con SIRA es significativamente limitada (20). En un estudio utilizando tomografía computada de tórax, la atenuación en vidrio de reloj predominantemente en el lóbulo superior, la atenuación en vidrio de reloj predominantemente central, y la consolidación en el espacio aéreo central se asociaron con un alto valor predictivo positivo (95.2%, 92.3%, y 92.0%, respectivamente) y moderado valor predictivo negativo (47.5%, 51.4%, y 50.0%, respectivamente) para diagnosticar EPC (21).

La medición del agua extra vascular pulmonar indexada (ELVWi) y el índice de permeabilidad vascular pulmonar (PVPI) (22) utilizando un método de termodilución transpulmonar parece ser una útil herramienta diagnóstica cuantitativa para pacientes con SIRA con falla respiratoria hipoxémica e infiltrados radiológicos. En un estudio, un valor de PVPI de 2.6–2.85 brindó un diagnóstico definitivo de SIRA (especificidad, 0.90–0.95), y un valor <1.7 excluyó un diagnóstico de SIRA (especificidad, 0.95) (23).

Numerosas líneas de evidencia han demostrado que una programación inadecuada de la ventilación mecánica puede producir importante daño pulmonar a los pacientes con SIRA. El daño pulmonar inducido por la ventilación mecánica parece ser atribuido a sobredistensión al final de la inspiración y a un bajo volumen pulmonar al final de la espiración, permitiendo colapso repetido y re-expansión con cada ciclo respiratorio (reclutamiento corriente o inspiratorio). El reclutamiento corriente resulta en una alta fuerza de cizallamiento sobre la pared alveolar y las pequeñas vías aéreas durante la insuflación, especialmente en las zonas de interface entre alveolos colapsados y aereados. Por lo tanto, el uso de volumen corriente bajo (6 mL/kg de peso corporal predicho), la limitación de la presión meseta o plateau (menos de 28-30 cm H₂O), y un PEEP apropiado son los componentes clave de una estrategia de ventilación con protección pulmonar (24).

Debido a esto, la ventilación mecánica con estrategia de protección pulmonar se ha convertido en la práctica estándar para el manejo del SIRA. En un estudio retrospectivo observacional de 104 pacientes con SIRA causado por infección pandémica por virus de influenza AH1N1 admitidos en 28 UCIs en Corea del Sur, la ventilación mecánica con bajo volumen corriente también brindó beneficio a pacientes con SIRA secundario a neumonía viral. Los pacientes manejados con volumen corriente menor o igual a 7 mL/kg requirieron ventilación mecánica, ingreso en UCI y hospitalización por menos días que aquellos manejados con volúmenes corrientes mayores a 7 ml/kg (11.4 vs.6.1 días en un objetivo de 28-días libres de ventilación, 9.7 vs. 4.9 días en el objetivo de 28 días libre de ingreso a UCI, y 5.2 vs. 2.4 días para el objetivo de 28-días libre de hospitalización, respectivamente). Un volumen corriente mayor de 9 ml/kg (hazard ratio, 2.459; P = 0.003) y un score de SOFA (hazard rate, 1.158; P = 0.014) fueron predictores significativos de mortalidad a los 28 días e UCI (25).

La estrategia de ventilación protectora pulmonar es tanto segura como potencialmente beneficiosa en pacientes que no tienen SIRA al inicio de la ventilación mecánica. En pacientes con ventilación mecánica sin SIRA al inicio de la intubación endotraqueal, la mayoría de la información favorece el uso de volumen corriente bajo para reducir la progresión a SIRA (26).

Los pacientes sépticos sin SIRA que fueron ventilados con una estrategia protectora usando una presión plateau <30 cmH₂O mostraron mejor pronóstico y menor incidencia de SIRA que aquellos ventilados sin este límite de presión plateau (27). Un metaanálisis reciente también mostró que la ventilación protectora con bajo volumen corriente fue asociada a un mejor pronóstico aún en pacientes sin SIRA (28). El uso de volúmenes corriente muy bajos combinados con remoción extracorpórea de CO₂ tiene el potencial de reducir el daño pulmonar asociado a la ventilación mecánica. Falta aún determinar si puede mejorar la supervivencia en pacientes con SIRA (28).

La selección del nivel de PEEP óptimo para prevenir el indeseable desreclutamiento así como minimizar la sobredistensión alveolar no es nada sencillo. Tradicionalmente, el nivel de PEEP ha sido seleccionado de acuerdo al nivel requerido de FiO₂. La simple elevación del nivel de PEEP que va más allá que aquella marcada por el grupo de estudio de ARDSnet de bajo volumen corriente no demostró mejorar el pronóstico clínico (29).

Otra forma de titular el nivel de PEEP es el emplear una prueba decremental de PEEP después de realizar maniobras de reclutamiento alveolar. Una maniobra de reclutamiento alveolar tiene la ventaja de normalizar el volumen pulmonar y permitir al pulmón mantenerse más abierto al final de la espiración. Sin embargo, la aplicación de maniobras de reclutamiento alveolar de forma temprana con bajo volumen corriente no ha probado ser eficaz para reducir la mortalidad (30,31).

El nivel de PEEP podría ser titulado de acuerdo al nivel de presión transpulmonar durante la espiración. Un estudio demostró la eficacia de la presión esofágica para titular PEEP para mejorar la oxigenación y distensibilidad pulmonar en daño pulmonar agudo (32). El nivel de PEEP se titula a un nivel que garantice la presión transpulmonar en oclusión al final de la espiración entre 0 y 10 cm H₂O así como mantener la presión transpulmonar en oclusión al final de la inspiración a menos de 25 cmH₂O (32). Un problema con la titulación de PEEP de acuerdo a la presión transpulmonar es la dificultad técnica para lograr una fidedigna presión esofágica utilizando un catéter de balón esofágico (33). Recientemente, la tomografía de impedancia eléctrica ha sido introducida como una técnica de verdadera utilidad a la cabecera de la cama, que provee información sobre distribución de la ventilación regional (34).

La ventilación en posición prono reduce el gradiente de presión transpulmonar, recrutando las regiones colapsadas del pulmón sin incrementar la presión en la vía aérea o producir hiperinflación. La ventilación en prono demostró mejorar la oxigenación y el pronóstico en pacientes con hipoxemia severa con SIRA (35).

La posición prono demostró ser mas efectivo en pacientes obesos con SIRA que en pacientes no obesos con SIRA (36). En un estudio que investigó si existe alguna interdependencia entre los efectos del PEEP y la posición prono, el prono disminuyo el tejido no aereado (322 ± 132 a 290 ± 141 g, $P = 0.028$) y redujo la hiperinflación observada con 15 cmH₂O PEEP en posición supino. ($0.57\% \pm 0.30\%$ a $0.41\% \pm 0.22\%$) (37). El reclutamiento/desreclutamiento ciclico solo disminuyó cuando PEEP alto y la posición prono fueron aplicados en conjunto ($4.1\% \pm 1.9\%$ a $2.9\% \pm 0.9\%$, $P = 0.003$), especialmente en pacientes con alta reclutabilidad pulmonar (37). Estos resultados mostraron que la ventilación en prono disminuye la inestabilidad alveolar y la hiperinflación observada en pacientes con SIRA con PEEP alto (38).

Virus de Influenza A H1N1

La Influenza es una enfermedad respiratoria infecciosa aguda de origen viral, muy contagiosa, que debe vigilarse atentamente por la rapidez con que se propaga en fases epidémicas. A pesar de que a menudo aparenta ser una enfermedad benigna, la influenza es una enfermedad grave que provoca la muerte a miles de personas cada año. Los síntomas son parecidos a los del catarro común (o resfriado), sin embargo, son más severos y su inicio es generalmente abrupto. Ocasiona una morbilidad extensa y en muchos casos requiere hospitalizar a los enfermos por la gravedad de las complicaciones, en particular por las neumonías bacterianas (39). Los numerosos autores que han estudiado los primeros datos en relación con la influenza tienen el convencimiento de que la enfermedad se conocía en la antigüedad, se sabe que Hipócrates la describió 400 años antes de Cristo, desafortunadamente no existen registros históricos ciertos debido al comportamiento variable que la caracteriza, y a su desaparición por largos períodos.

La denominación de influenza, para las infecciones provocadas por los virus de la familia ortomixovirus, data de la época medieval, cuando existía la creencia generalizada de que las epidemias eran debidas a la influencia de los astros, en ese entonces el término *influenza* se utilizaba para describir indistintamente varias enfermedades diferentes. La evolución del pensamiento médico, alrededor del siglo XVIII, empezó a cuestionar la afirmación de que los astros

inflúan en las enfermedades, por lo que se comenzó a utilizar el término como una contracción de «influenza di freddo», es decir «influenza del frío», pues se había observado que era una enfermedad que se daba predominantemente en los meses fríos (39,40).

El término gripe, que suele usarse como sinonimia, es de origen francés. La primera descripción aceptable ocurre cuando Enrique Tudor derrotó a Ricardo III en la batalla de Bosworth Field, (22 de agosto de 1485). La enfermedad atacó al ejército vencedor siendo llevada posteriormente a Londres, causando muerte y desorganización, obligando a postergar la ceremonia de coronación necesaria para establecer los derechos divinos del nuevo soberano. La enfermedad era de corta duración, con muerte o recuperación total en pocos días, manifestada por fiebre alta, cefalea, dolor articular y sudor mal oliente, probablemente relacionado con la escasa higiene de la época. Se le conoció como *sudor anglicus* o *transpiración inglesa*. Durante ese siglo hubo brotes sucesivos uno de los cuales llegó a Alemania en donde se le conoció como *peste inglesa*. La aparición de casos dispersos en Suecia y Noruega, durante mayo y junio de 1950, terminó a fines de ese último mes, pero de octubre a diciembre hubo una serie de extensas epidemias en toda Escandinavia. En 1965, la influenza se extendió por toda la mitad oriental de los Estados Unidos, en los primeros meses del año, mientras que en la parte occidental del país sólo se registró un corto número de brotes localizados algún tiempo más tarde. En los meses de verano no se registraron casos, pero a invierno siguiente hubo en la región occidental extensos brotes con una mortalidad muy superior a lo habitual en un periodo no epidémico comparable (40).

El agente causal fue aislado por primera vez en 1933, a partir de secreciones respiratorias de casos humanos y fue denominado virus influenza tipo A. Desde entonces es quizás el virus humano mejor estudiado, su estructura bien caracterizada y su genoma secuenciado.

Los virus de influenza, pertenecen a la familia de los ortomixovirus, de acuerdo con su estructura genómica, se clasifican en tres tipos A, B y C; los tres son patógenos para el hombre. Los virus de influenza tipo A son antigénicamente muy variables, con lo que consiguen eludir al sistema inmunológico de sus

huéspedes, son además responsables de brotes epidémicos y pandemias, tiene la capacidad de infectar además del hombre, a cerdos, caballos, mamíferos marinos, aves de corral, y muchas especies de aves silvestres. El tipo B posee una variabilidad antigénica menor y solo afecta al hombre. El tipo C es más estable, sólo causa enfermedad respiratoria leve, afecta a humanos principalmente, pero se ha aislado también en cerdos (41).

El virus de la influenza es un género perteneciente a la familia Orthomixoviridae (del griego orthos: derecho y myxo: mucus) esta familia se divide en cinco géneros, según el Comité Internacional para la Taxonomía y Clasificación de los Virus, y está integrada por virus que poseen afinidad por las mucinas.

Morfológicamente los ortomixovirus son esféricos pleomórficos (gran variabilidad en su forma), aunque, generalmente, son esféricos, vistos al microscopio electrónico (ME), con preparaciones teñidas negativamente, tienen un tamaño de 80 a 120 nanómetros (nm) de diámetro. Algunas veces adopta una forma alargada de hasta 400 nm.

El virus está compuesto por una envoltura cubierta de proyecciones, que recubre una estructura proteica (nucleocápside) segmentada de simetría helicoidal. La envoltura presenta dos capas, una externa de naturaleza lipídica, derivada de la membrana citoplásmica de la célula huésped, y una capa interna, constituida por una proteína de información viral, de bajo peso molecular, que representa el 33% de todas las proteínas y comunica estabilidad al virión, se le conoce como proteína matriz o M. En la envoltura lipídica se insertan radialmente a modo de proyecciones o espículas, las dos glicoproteínas del virus, la Hemaglutinina (HA) en forma alargada de sección triangular, con la extremidad libre en forma globular, están constituidas por 3 polipéptidos (trímero) y cada polipéptido se descompone a su vez en dos subunidades HA1 y HA2. Por la extremidad hidrófoba (HA2) se une a la capa lipídica de la envoltura y por su extremidad hidrófila (HA1) se fija a los receptores mucoproteicos de los glóbulos rojos y de las células del epitelio respiratorio, son responsables del fenómeno de hemaglutinación y de la fijación del virus a las células, primer paso para su penetración y replicación. Las espículas de neuraminidasa (NA) están compuestas por una cabeza y un

filamento, la cabeza está constituida por la asociación de cuatro glicopéptidos (tetramero), que presentan actividad fermentativa, pues al actuar sobre el ácido siálico (N-acetilneuramínico), principal componente de los receptores celulares, los destruye, produciendo el fenómeno de elución o separación del virus de los glóbulos rojos y células infectadas.

El virus de influenza, está constituido por nueve proteínas estructurales diferentes:

- Hemaglutinina (HA) Fijación al receptor celular
- Neuraminidasa (NA) Enzima que descompone el ácido siálico y libera el virus del receptor.
- Nucleoproteína (NP) Ordenación helicoidal. Síntesis de ARN-
- Ribonucleoproteína nucleocápsida o RNP (reunión de la NP con el RNA viral)
- Transcriptasa. Síntesis de ARN+ (PB2)
- Transcriptasa. Síntesis de ARN+ (PB1)
- Transcriptasa. Síntesis de ARN- (PA)
- Proteína matriz (M1) Maduración y liberación del virus
- Proteína no estructural (M2)
- Existen además dos proteínas virales no estructurales que se detectan en las células infectadas (NS1 y NS2) cuya función se desconoce.

El genoma de estos virus está compuesto por ARN lineal, es una molécula única, de cadena simple, de polaridad negativa, segmentado. Para los tipos A y B, el genoma está constituido por 8 segmentos de ARN y 7 segmentos para el tipo C. Cada segmento codifica una proteína viral, excepto el 7 y el 8 que contienen dos genes (M y NS) (41).

Una pandemia de influenza inicia con un cambio abrupto y significativo del virus, la gran variabilidad antigénica del virus de la influenza hace que la infección por este, se desarrolle generalmente en forma de brotes epidémicos y pandemias, con una gran morbilidad. La clave del potencial epidémico de este virus reside en la gran variabilidad de las dos glicoproteínas de superficie, la Hemaglutinina (HA) y la Neuranimidasa (NA). Por eso, tan pronto como se genera una respuesta inmune en la población aparece un “nuevo virus” que la elude, no siendo posible hasta el momento controlarla por medio de la

vacunación. Se han descrito dos mecanismos que contribuyen al cambio en el virus: salto antigénico (shifty) y la desviación antigénica (drift). El salto antigénico, es un cambio grande, en uno o ambos antígenos superficiales del virus. Este implica la aparición de una HA nueva, que puede ir acompañada o no por la aparición de una también nueva NA. Se han identificado 16 subtipos antigénicos de HA y 9 de NA. La causa más probable de estos cambios es la redistribución o reordenamiento de segmentos de ARNv (ARN viral) en células infectadas simultáneamente con cepas de virus de influenza A humano y de animales, estas recombinaciones son las responsables del surgimiento de las cepas pandémicas. La desviación antigénica (drift), se da dentro de un mismo subtipo. Implica una serie de mutaciones puntuales o cambios genéticos menores que se acumulan en los determinantes antigénicos del virus y que confieren a este una cierta resistencia a la neutralización por los anticuerpos preexistentes en la población (42).

Definición de caso

Según el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC)

Un **presunto caso** de infección por el virus de la influenza tipo A (H1N1) se define como:

- Una persona con una enfermedad respiratoria aguda que fue un contacto cercano de un caso confirmado de infección por el virus de la influenza porcina tipo A (H1N1) durante el periodo infeccioso del caso o
- Una persona con una enfermedad respiratoria aguda que viajó o reside en un área en donde se han presentado casos confirmados de infecciones por el virus de la influenza porcina A (H1N1).

Según la secretaría de Salud

Caso sospechoso de influenza A H1N1

Persona de cualquier edad que presente fiebre y tos acompañada de dificultad respiratoria.

Caso probable de influenza A H1N1

Caso sospechoso con prueba de laboratorio positiva para influenza A sin tipificación.

Caso confirmado de influenza A H1N1

Caso probable con confirmación por laboratorio de influenza A H1N1.

Manifestaciones Clínicas

Durante el desarrollo de la enfermedad, el conocimiento acerca de este nuevo virus ha crecido de forma exponencial, disponiendo ahora de más de 4.000 artículos de todas partes del mundo relativos al impacto sanitario, patogenia, manifestaciones clínicas, estudios posmortem, contención epidemiológica, etc. Sin embargo, es interesante describir la experiencia de México debido a que fueron los primeros en presentar casos confirmados para el virus pandémico (43). Dos estudios han ayudado a conocer la patogénesis y el desarrollo de esta nueva enfermedad. En el trabajo realizado por el grupo de Pérez- Padilla et al (44), se evaluaron los primeros 18 casos graves, y se observó una mortalidad de más del 58% en los pacientes ventilados mecánicamente y que la enfermedad podría causar serias complicaciones (incluso letales) en la población joven y sin comorbilidades previas. Este estudio ayudó, de forma importante, a que el resto de países se pudieran preparar ante la amenaza pandémica. Otro estudio reciente, de Echevarria-Zuno et al (45), es una serie retrospectiva de 6.945 pacientes atendidos por medio de la Seguridad Social en México. En esta serie, se describe detalladamente el inicio y evolución de la pandemia, aportando además cifras de ataque durante el pico de la epidemia, así como sus síntomas y cuadro clínico de presentación. Por otra parte, el estudio de Cao et al (46) concluye que, al menos en su población, la mayoría de los pacientes cursa con manifestaciones leves de la enfermedad. De la experiencia de estos 3 estudios se ha aprendido que la enfermedad tiene diversas etapas durante su desarrollo, que van desde los síntomas típicos como fiebre (aunque no todos los pacientes la presentan), tos, odinofagia, rinorrea, dolor muscular, cefalea, malestar general hasta casos (los menos frecuentes) que presentarán diarrea y vómito. En estos pacientes, no hay aumento de la disnea y no hay cambios en la gravedad y/o descompensación de las comorbilidades.

En caso de que la enfermedad progrese, ésta se caracteriza por presentar los síntomas típicos que sugieren que el paciente tiene daño de órgano diana: dolor torácico, mala oxigenación (manifestado como taquipnea o hipoxemia), algún grado de insuficiencia cardíaca (presiones arteriales bajas), deshidratación grave, alteración del sistema nervioso central (confusión, cambio en el estado de conciencia) y/o empeoramiento de alguna de sus comorbilidades (asma, EPOC, insuficiencia renal, diabetes o alguna condición cardiovascular previa).

Los casos de máxima gravedad se caracterizan por signos de patología grave del tracto respiratorio (p. ej., hipoxemia refractaria que amerita oxigenoterapia, radiografía de tórax anormal con infiltrados o áreas en vidrio deslustrado, requerimiento de ventilación mecánica, etc.), trastornos del sistema nervioso central (encefalopatía o encefalitis), complicaciones debidas a una presión arterial baja (choque, fallo multiorgánico), miocarditis, rabdomiólisis o, incluso, sobreinfección bacteriana basados en datos clínicos (fiebre alta más de 3 días u otros síntomas) y confirmados por hallazgos de laboratorio.

Además, hay algunos parámetros en la analítica convencional que, aunque no patognomónicos, se han observado que se presentan frecuentemente en el transcurso de la enfermedad. La serie de Cao et al (46) muestra que los pacientes cursan con linfopenia (hasta en el 68% de los adultos) e hipopotasemia (hasta en el 25% de los casos) o la serie de Pérez-Padilla et al (44), en donde se encontró además aumento de la creatinina sérica, aumento de la deshidrogenasa láctica y linfopenia.

Gerrard et al (47) describen que el período de incubación del virus se estima en 1-4 días, con un promedio de 2 días. El período de transmisibilidad (el período en el que una persona pudiera ser contagiosa para otra) se inicia el día anterior de la aparición de los síntomas de la enfermedad y puede persistir durante 5-7 días, aunque algunas personas han llegado a desarrollar períodos de transmisibilidad más largos, particularmente niños pequeños o pacientes inmunocomprometidos.

La carga viral parece ser mayor en los primeros 3 días de la enfermedad y parece correlacionarse con la fiebre. Una mención especial debemos hacer con el tema de las sobreinfecciones bacterianas. Las pandemias previas nos han enseñado que hay la presencia de otros agentes (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* grupo A) como contribuyentes en la morbimortalidad (48,49). En los estudios realizados durante la pandemia de 2009, ha sido patente de nuevo la presencia de *S. pneumoniae* como agente coinfectante en muestras de anatomía patológica de pacientes fallecidos por neumonía hasta en un 29% de los casos (50,51).

La importancia de la pandemia del 2009 ha hecho que los sistemas de salud tengan que gestionar los recursos de hospitalización y unidades de cuidados intensivos (UCI) para ingreso. Durante esta pandemia, se trató de probar múltiples escalas de gravedad de las ya disponibles y parece ser que de todas ellas, la escala SOFA (Sequential Organ Failure Assesment) podría ser útil para hacer una selección de los pacientes que podrían beneficiarse de ingreso en UCI (52).

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico ha demostrado reducir las complicaciones del virus A (H1N1) en personas con factores de riesgo, así como la replicación viral y, consecuentemente, la gravedad y los días de síntomas. Estos efectos beneficiosos se observan especialmente con la administración precoz (53). Sin embargo, un reciente metaanálisis en población adulta (54) y otro en población pediátrica (55) han demostrado que los fármacos tienen una efectividad clínica moderada contra los síntomas de esta infección. Parece ser que sí que son efectivos en la postexposición (profilaxis) en pacientes que presentan la enfermedad, confirmada por laboratorio, pero que se necesitan más ensayos clínicos para saber exactamente si ayudan o no a prevenir las complicaciones de la infección.

De momento, se recomienda el tratamiento con antivirales sólo en los siguientes casos:

- Personas que cumplen criterios de ingreso hospitalario (sin esperar a las pruebas de confirmación).
- Personas con factores de riesgo en los que la valoración individual lo aconseje (por pertenecer a grupos de riesgo).

Los tratamientos de elección son los inhibidores de la neuraminidasa:

- Oseltamivir (Tamifl u®) es un inhibidor de la neuraminidasa disponible en cápsulas o en suspensión oral para el tratamiento de la influenza en pacientes mayores de 1 año y que han estado sintomáticos al menos 2 días. También se utiliza en pacientes hospitalizados.
- Zanamivir (Relenza®) es un inhibidor de la neuraminidasa que se ha formulado en inhalación para pacientes con síntomas de influenza mayores de 7 años, que tienen síntomas leves y que han estado sintomáticos al menos 2 días.
- Peramivir es el tercer agente de esta familia, de formulación intravenosa, emergentemente autorizado durante la pandemia del 2009 (55). Su uso sólo está aceptado cuando: *a)* el paciente no ha respondido a la terapia oral o inhalada, o *b)* si la biodisponibilidad de los otros fármacos (oseltamivir o zanamivir) no se garantiza por otra vía que no sea la intravenosa (por mala absorción gastrointestinal, estado de shock, mala perfusión enteral).

A pesar de la existencia de estos 3 antivirales, en algunos países ya se han detectado variaciones genotípicas del virus que le confieren resistencia al oseltamivir (56,57).

Tratamiento farmacológico en poblaciones especiales

Una población en la que se ha de poner especial atención es la de mujeres embarazadas. Jamieson et al (58) estiman un riesgo de hospitalización 4 veces mayor que en la población general. Aunque la presentación clínica del virus A (H1N1) en embarazadas es habitualmente la misma que en pacientes no embarazadas, se ha observado que las que adquieren el virus, habitualmente presentan un cuadro leve y no complicado. Sin embargo, la enfermedad puede progresar con insuficiencia respiratoria grave, neumonía y/o complicarse secundariamente con sobreinfecciones bacterianas (59). El embarazo no se

debe considerar una contraindicación para el uso del oseltamivir y/o zanamivir (60), ya que, en teoría, los beneficios potenciales superan los riesgos en la administración de este fármaco. Tampoco debe retrasarse el inicio del tratamiento en espera del resultado de las pruebas diagnósticas. El tratamiento de elección es oseltamivir con la misma dosis que en el resto de la población adulta (75 mg cada 12 h por 5 días) y zanamivir en dosis profiláctica o terapéutica.

La biodisponibilidad de zanamivir por vía oral es muy baja, lo que indica que la exposición sistémica es aún más baja que la de oseltamivir y, por tanto, la exposición fetal, teóricamente, es menor. Eso haría que zanamivir fuera, en teoría, el fármaco de elección en mujeres embarazadas, pero los expertos opinan que en caso de una afectación sistémica importante de la madre, oseltamivir podría ofrecer ventajas y, por ello, es el antiviral recomendado (61).

Se ha de tener en cuenta que la evidencia de la utilización en este momento de la combinación oseltamivir/zanamivir en mujeres embarazadas es muy limitada (clasificación C de la Food and Drug Administration, es decir, que no hay estudios clínicos acerca de la seguridad en esta población). La transición de la madre a la función normal de los sistemas inmune, cardiovascular y respiratorio en el posparto no ocurre inmediatamente. Es por esto que el Comité de Prevención del Centers for Disease Control (CDC) recomienda incluir en la población de riesgo a las pacientes en el período de posparto y hasta 2 semanas después, independientemente de la forma en que haya terminado el embarazo (parto, cesárea, aborto, parto prematuro, muerte fetal) (62).

El uso de oseltamivir y zanamivir no está contraindicado con la lactancia. Sin embargo, en las fichas técnicas de ambos medicamentos se recomienda administrarlos sólo cuando los beneficios superen los riesgos potenciales.

En los pacientes con insuficiencia renal crónica, con aclaramiento de creatinina de 10-30 ml/min, se han de reducir las dosis de tratamiento (75 mg 1 vez al día). No se dispone de información para el tratamiento en pacientes en hemodiálisis (63).

En pacientes que presenten complicaciones graves, como neumonía o insuficiencia respiratoria graves, y que requieran ingreso en unidades de

cuidados intensivos y con sospecha de una disminución de la absorción enteral, se recomienda administrar mayores dosis (150 mg cada 12 h de oseltamivir) y prolongar la duración del tratamiento incluso hasta 10 días (64,65,66). Sin embargo, no se ha realizado ningún estudio controlado para evaluar los beneficios de esta dosis.

Indicaciones profilácticas

La quimioprofilaxis está indicada en las personas que han tenido algún contacto con el virus y se encuentren en alguno de los siguientes grupos:

- Personas con alto riesgo de complicaciones.
- Trabajadores sanitarios y personal del área de urgencias.
- Mujeres embarazadas.

En los pacientes que sean tributarios de recibir la profilaxis, se hará igualmente con oseltamivir o zanamivir a las dosis recomendadas por los organismos internacionales CDC y OMS (67,68,69). Sin embargo, algunos expertos como Moghadas et al (70) sugieren que la profilaxis en momentos de pandemia puede ser contraproducente por el riesgo de que se desarrollen resistencias a los antivirales por cepas circulantes.

La revisión de la literatura previa permite comprender la severidad de la enfermedad respiratoria y multisistémica causada por el virus de influenza AH1N1 a nivel de un individuo infectado, pero también el potencial de alcance a nivel epidemiológico a nivel mundial, con consecuencias a nivel social, económico e incluso político.

JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

En 2009, la pandemia de influenza AH1N1, causó estragos a nivel mundial, considerándose en el reporte de la OMS como epicentro a nuestro país. La necesidad de manejo en una unidad de cuidados intensivos debido al síndrome de insuficiencia respiratoria grave secundario a infección por virus de influenza AH1N1 y el manejo multisistémico que el cuidado de estos pacientes conlleva, superó en 2009 la capacidad de atención del sistema de salud en nuestro país, generando a partir de entonces estrategias de prevención y de atención inicial para el manejo de este tipo de pacientes.

El Hospital Juárez de México, eje y vanguardia en la Medicina Crítica mexicana, ha modificado las estrategias terapéuticas de este tipo de pacientes, con la aplicación de modalidades ventilatorias y estrategias novedosas en el manejo multisistémico, de acuerdo a las publicaciones mas recientes y con peso científico a nivel mundial; todo esto con el objetivo de mejorar la calidad de atención y afrontar el riesgo de mortalidad tan alto al que están expuestos los pacientes con SIRA grave secundario a virus de Influenza AH1N1.

Se han cumplido 5 años de la pandemia de 2009, con reportes año tras año de casos de influenza AH1N1. Es la intención del presente trabajo compartir la experiencia adquirida en este tiempo, y el conocimiento derivado del análisis de este tipo de pacientes, así como de la aplicación de distintas estrategias terapéuticas en el resultado clínico de esta población, con el objetivo de generar conocimiento y estrategias que nos ayuden a mejorar el pronóstico de este tipo de pacientes.

OBJETIVO PRIMARIO

Construir un perfil epidemiológico de los pacientes con SIRA grave secundario a virus de la Influenza AH1N1 atendidos en la UCI del Hospital Juárez de México entre el periodo comprendido de 2009-2014.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir las comorbilidades o características clínicas consideradas factores de riesgo de mayor frecuencia en pacientes con SIRA grave secundario a Influenza AH1N1.
- Describir las estrategias de ventilación mecánica en este tipo de pacientes a lo largo del tiempo que comprende el estudio.
- Describir la aplicación de herramientas terapéuticas de soporte multisistémico a lo largo del tiempo que comprende el estudio.
- Análisis de mortalidad, atribuido a SIRA grave secundario a Influenza AH1N1, de forma global y anual.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

- **TIPO DE ESTUDIO:** Estudio Retrospectivo Descriptivo.
- **METODOLOGIA:** Búsqueda y recopilación de los expedientes de pacientes con diagnóstico de ingreso SIRA grave secundario a virus de influenza AH1N1, que haya sido confirmado mediante prueba de PCR, y que fueron atendidos en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Juárez de México, durante el periodo de 2009-2014. Obtención de información derivada de los expedientes referentes a características demográficas al ingreso, modalidades ventilatorias utilizadas, presencia de falla a nivel de otros órganos y sistemas, terapias de soporte multisistémico utilizadas, mortalidad y secuelas. Vaciado de la información en una base de datos electrónicos. Análisis de los datos obtenidos y elaboración de gráficas. Publicación de resultados y conclusiones.
- **UNIVERSO:** Población de pacientes del Hospital Juárez de México.
- **MUESTRA:** Pacientes ingresados con diagnóstico de SIRA grave secundario a virus influenza AH1N1 en la UCI Hospital Juárez de México durante los años 2009-2014.

- **CRITERIOS DE INCLUSION:** Pacientes con diagnóstico de ingreso a UCI de SIRA grave secundario a virus de influenza AH1N1, confirmado con PCR.
- **CRITERIOS DE NO INCLUSION:** Pacientes con diagnóstico de infección por virus de Influenza Tipo No A, o no subtipificado.
- **CRITERIOS DE EXCLUSION:** Pacientes con diagnóstico de ingreso a UCI SIRA grave secundario a virus de influenza AH1N1 con expedientes incompletos y/o información faltante o incompleta necesaria sobre las variables a estudiar.
- **LUGAR DE REALIZACION:** Unidad de Cuidados Intensivos Adultos del Hospital Juárez de México.
- **TIEMPO DE ESTUDIO:** Desde el año 2009 hasta el año 2014.
- **PRUEBAS ESTADISTICAS:** Se efectuó análisis estadístico de los resultados a través del paquete Excel Office. Las variables ategóricas se describen mediante porcentajes o proporciones. Las variables numéricas se describen mediante promedio, desviación estándar y valores min-max.

VARIABLES A ESTUDIAR

- **DEMOGRAFICAS:**

Edad: se refiere al número de años cumplidos del paciente al momento del ingreso.

Género: se define como el fenotipo sexual masculino o femenino.

Índice de Masa Corporal (IMC): Se define como el cociente entre el peso del paciente en Kilogramos y el cuadrado de la talla del paciente en metros.

- **MANEJO VENTILATORIO:**

PaO₂/FiO₂: relación existente entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno. Se define SIRA grave cuando esta relación es menor de 100.

Posición Prono: Estrategia de manejo ventilatorio que consiste en colocar al paciente en decúbito prono, y que ha demostrado disminuir la mortalidad en los pacientes con SIRA grave, está indicado a partir de una relación PaO₂/FiO₂ menor o igual a 150.

Traqueostomía: cirugía que consiste en colocar una cánula a través de la traquea, recomendada en pacientes que tienen ventilación mecánica invasiva durante más de 21 días.

PEEP: Presión positiva al final de la espiración, la cual tiene como objetivo mantener un volumen pulmonar al final de la espiración con el objetivo de evitar colapso alveolar.

- **MANEJO MULTIMODAL:**

Terapia de Reemplazo Renal (TRR): estrategia terapéutica, la cual consiste en sustituir la función renal de ultrafiltración y depuración mediante un dispositivo extracorpóreo.

- **PRONOSTICO:**

Días de ventilación mecánica: se refiere al tiempo total en días que el paciente estuvo conectado a un ventilador mecánico.

Días de estancia en UCI: se refiere al tiempo total en días que el paciente permaneció en el servicio de la unidad de cuidados intensivos.

Mortalidad: se define como la ausencia de latido cardiaco.

Línea principal de investigación: Medicina crítica//Cuidados respiratorios críticos.

Consideraciones éticas: no aplica

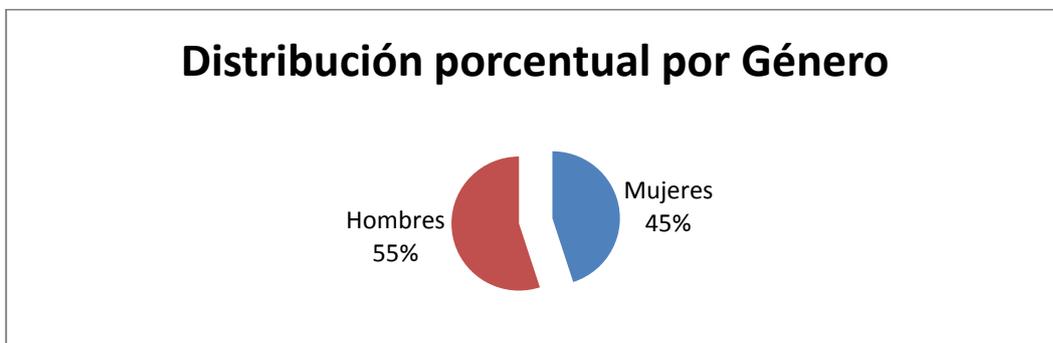
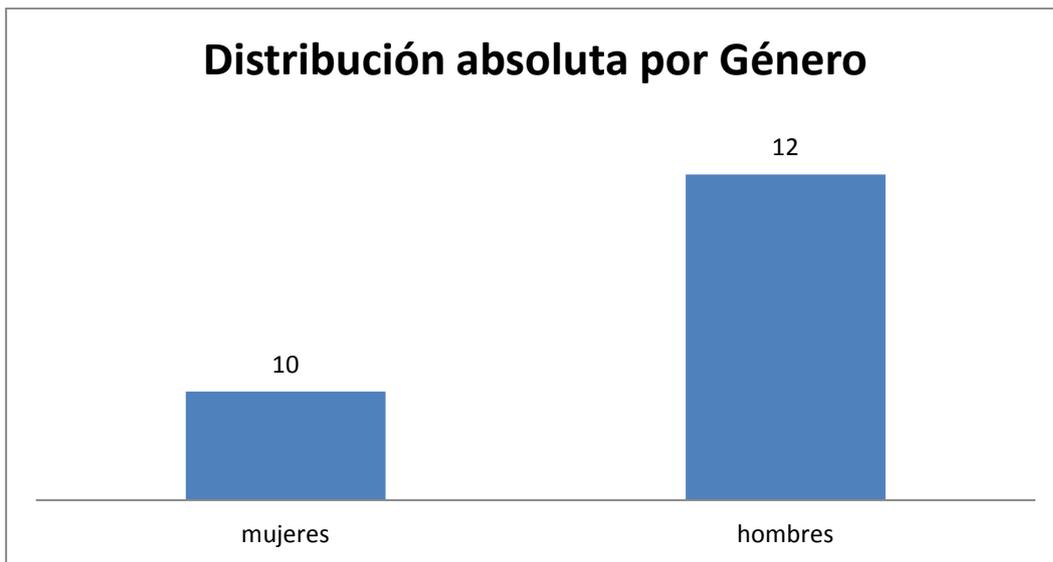
Consentimiento informado: no aplica

Costo: sin costo para la institución.

RESULTADOS

Tras analizar la base de datos de pacientes diagnosticados con infección de virus de influenza AH1N1 proporcionada por el departamento de vigilancia epidemiológica del Hospital Juárez de México, se cotejaron con los pacientes en la base de datos del archivo de la UCI del HJM del periodo 2009-2014, y tras aplicar los criterios de inclusión, y de exclusión se obtuvieron un total de 22 expedientes, de los cuales se deriva el siguiente análisis.

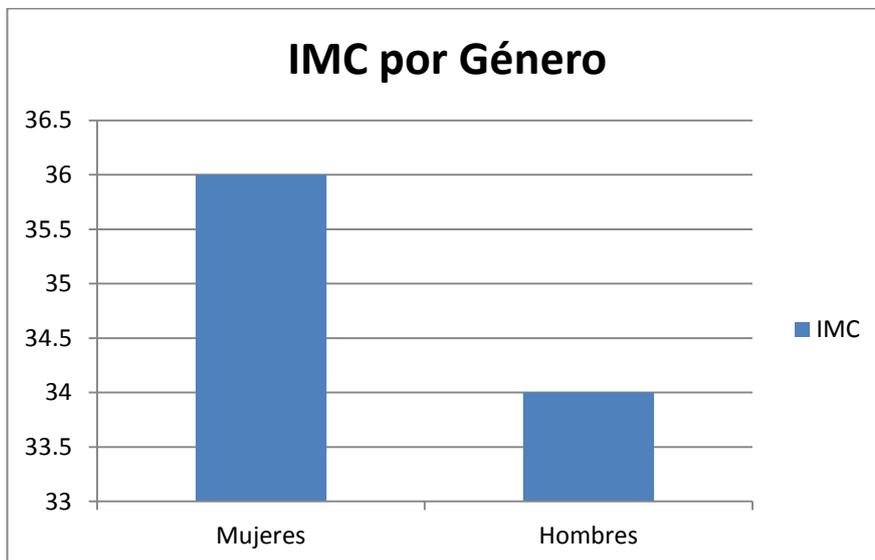
En el aspecto de distribución de género, se encontraron 12 pacientes correspondientes al sexo masculino y 10 pacientes correspondientes al sexo femenino, lo que corresponde a un 55 y 45% respectivamente.



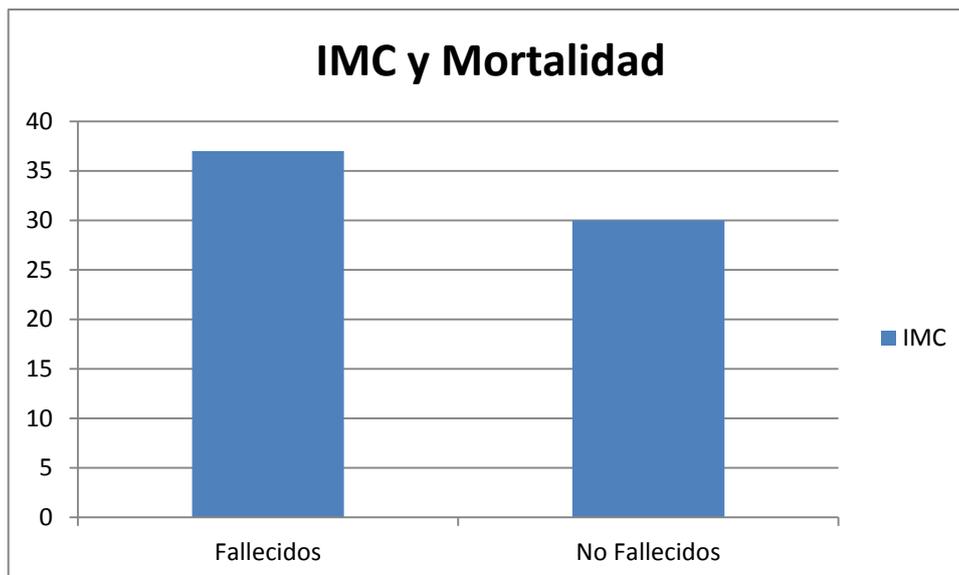
La mortalidad hospitalaria en UCI de acuerdo a la distribución de género fue un 64% de fallecidos correspondientes al sexo masculino (7 pacientes) y 36% correspondientes al sexo femenino (4 pacientes).



El índice de masa corporal se calculó en los 22 pacientes, y se realizó la distribución de acuerdo a género, con un promedio de índice de masa corporal de 36 kg/m² en el sexo femenino y 34 kg/m² en el sexo masculino.



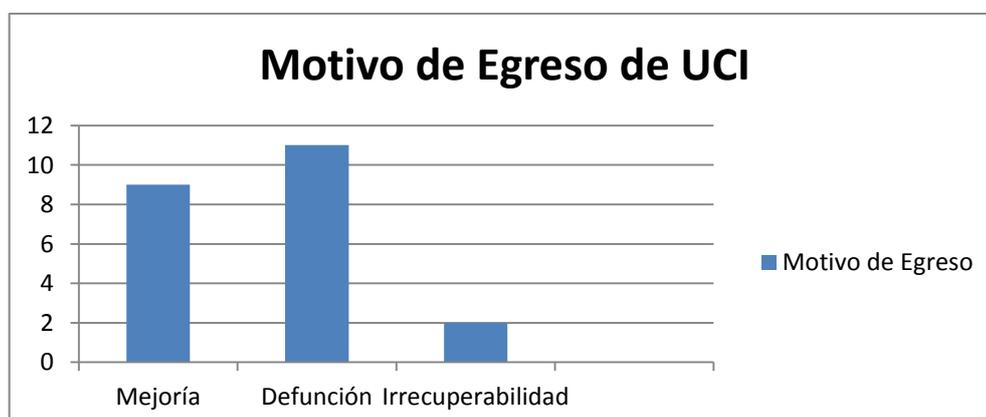
Así mismo se comparó el índice de masa corporal (IMC) entre los grupos de pacientes vivos y no vivos o fallecidos, y se encontró que el IMC promedio en el grupo de los pacientes que fallecieron fue de 37, notablemente mayor con en comparación del grupo de pacientes que sobrevivió, en el cual el promedio de IMC fue de 30.

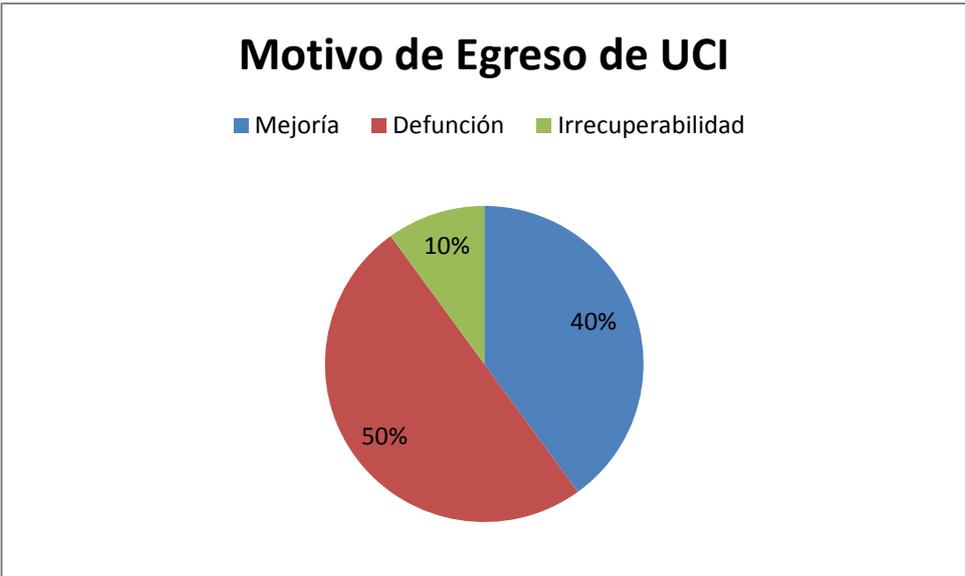


Dentro de las variables demográficas, se analizó la variable de edad, arrojando un promedio de edad de 44.9 años con una desviación estándar de ± 18.2 , con una edad máxima de 82 y mínima de 17 años. Con una mediana de 40.5 años, y un valor de moda de 44 años.

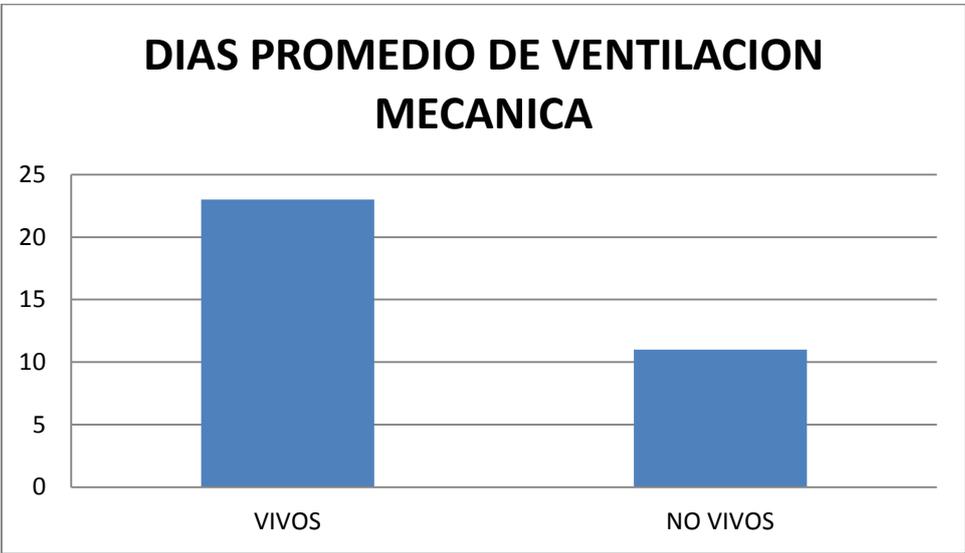
Los días de estancia hospitalaria en UCI fue de 20,77 días en promedio, con una desviación estándar de ± 15.59 , con una estancia máxima de 52 días y una mínima de 3 días. Con una mediana de 20.5 días y un valor de moda de 5 días.

En cuanto al motivo de egreso de la UCI los datos fueron que 9 pacientes (40%), fueron egresados por mejoría a piso de hospitalización; 2 pacientes (10%), fueron egresados por irrecuperabilidad a piso de hospitalización; y 11 pacientes (50%) fueron egresados de la UCI por defunción.

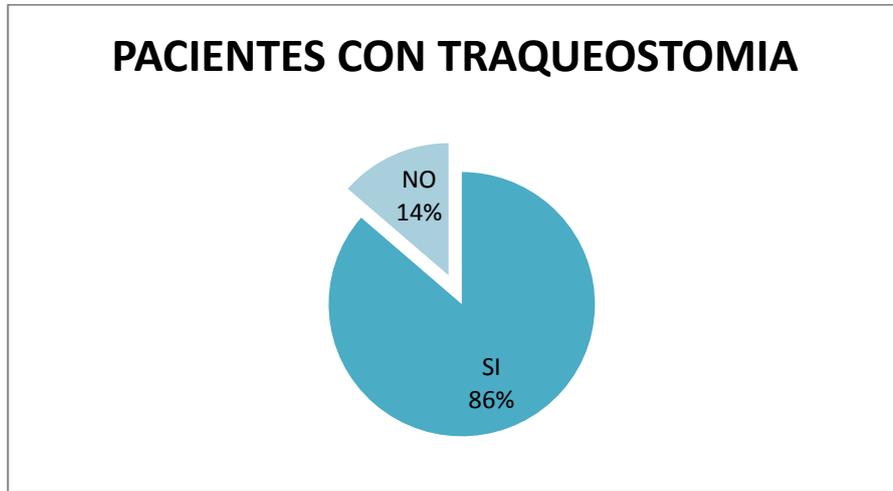




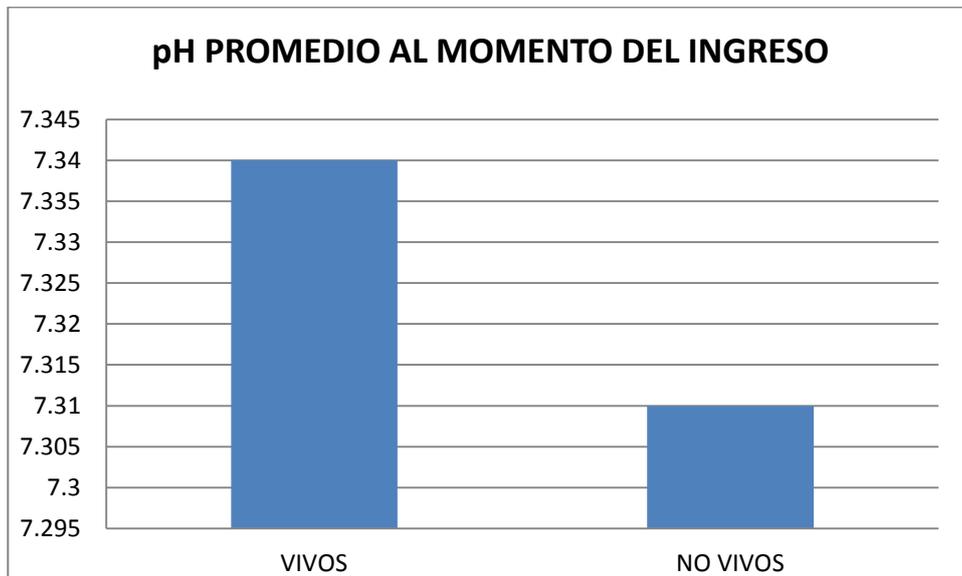
Respecto al manejo ventilatorio de los pacientes, los datos arrojaron que el promedio de días de ventilación mecánica fueron de 16,4 días con tiempo máximo de 48 días y un mínimo de 1 día. La distribución de días de ventilación mecánica de acuerdo a resultado final, fue de 23 días promedio en el grupo de pacientes que sobrevivieron, comparada con 11 días promedio en el grupo de pacientes que fallecieron.



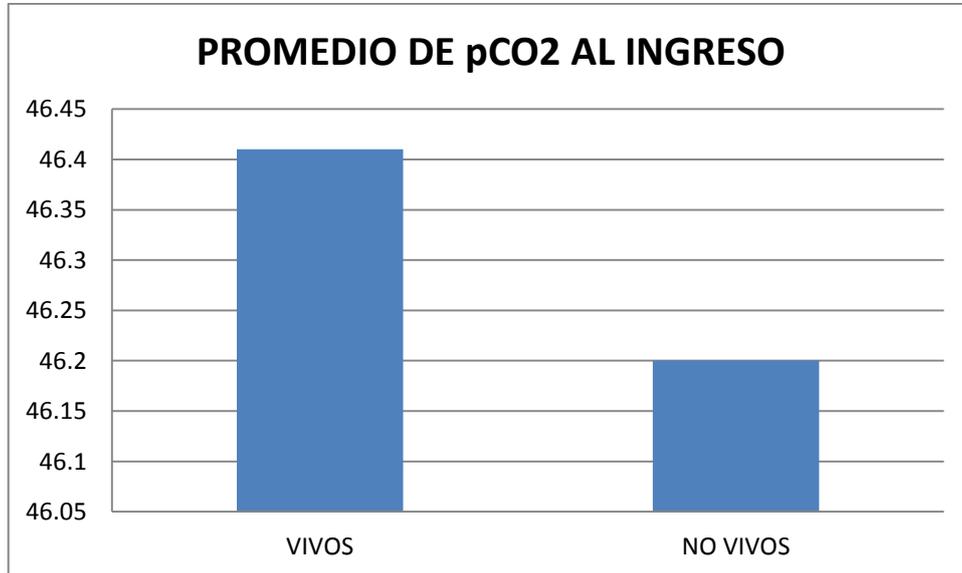
Del total de pacientes, 19 de ellos, es decir el 86% ameritó realización de traqueostomía, mientras que a 3 (14%) no se les realizó traqueostomía.



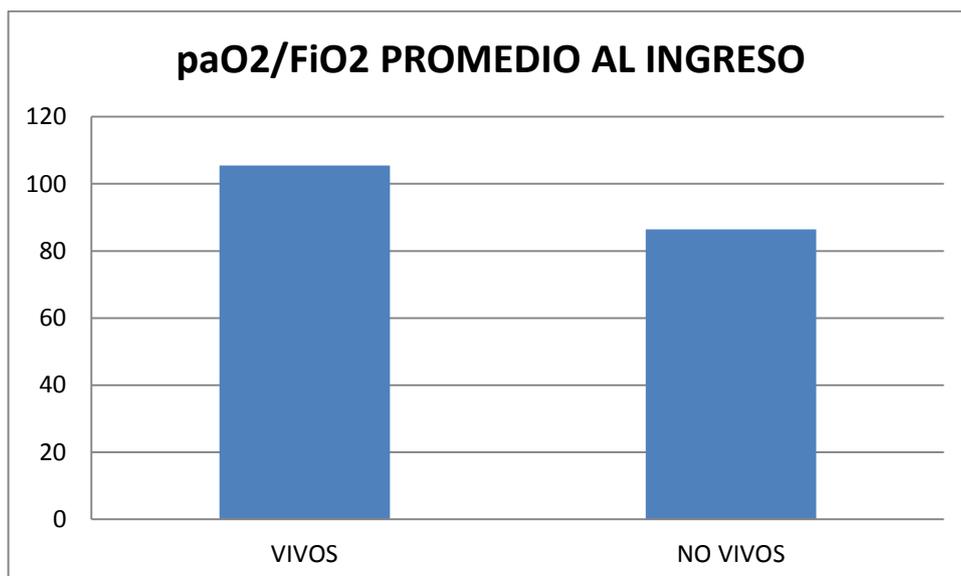
Se realizó también la medición de variables como pH y presión parcial arterial de CO₂ al momento del ingreso, tanto en el grupo de pacientes que sobrevivieron, como en el grupo de pacientes fallecidos. El pH promedio de ingreso en el grupo de sobrevivientes fue de 7.34, en comparación al grupo de pacientes que fallecieron en el cual fue de 7.31.



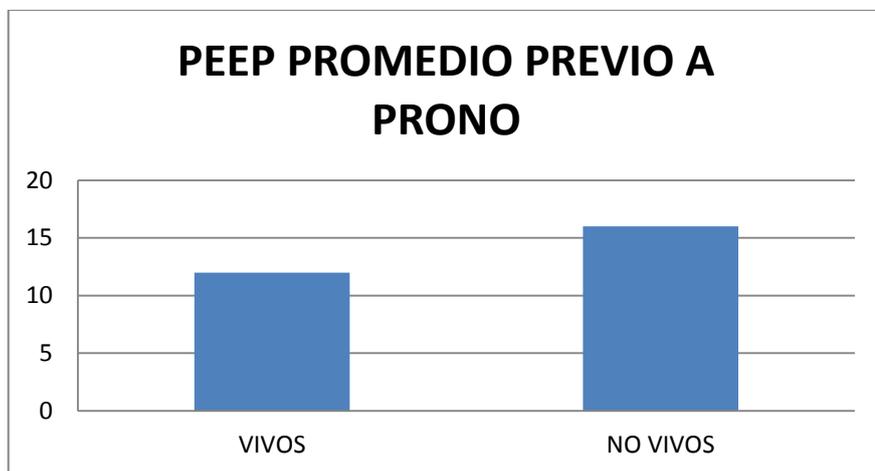
Respecto al CO₂ de ingreso, se documentó que no hubo mucha diferencia entre el valor del mismo en ambos grupos de pacientes (sobrevivientes y fallecidos) con un valor promedio de 46.41 mmHg en sobrevivientes y 46.2 2 en fallecidos.



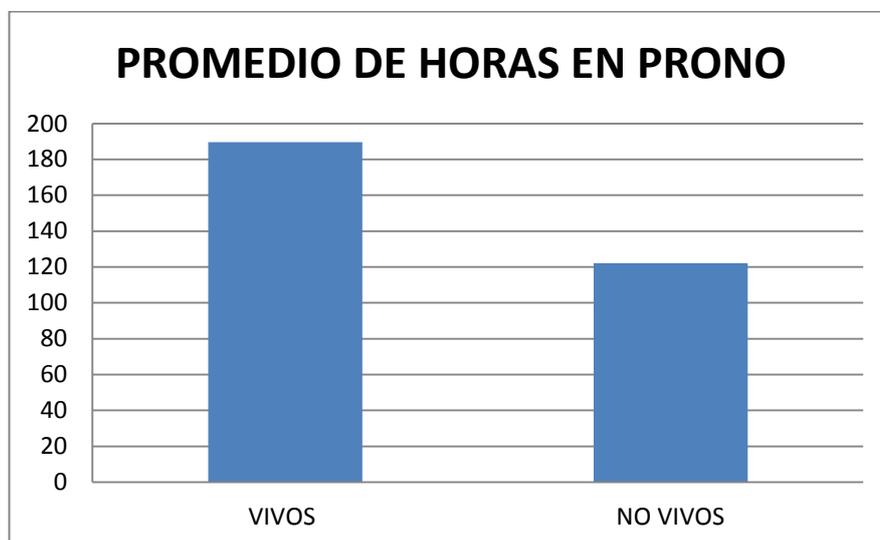
Así mismo, se compararon los valores de la relación PaO₂/Fio₂ en ambos grupos de pacientes, encontrando que el promedio de valor para el grupo de sobrevivientes fue de 105,5, mientras que en el grupo de pacientes fallecidos fue de 86,47.



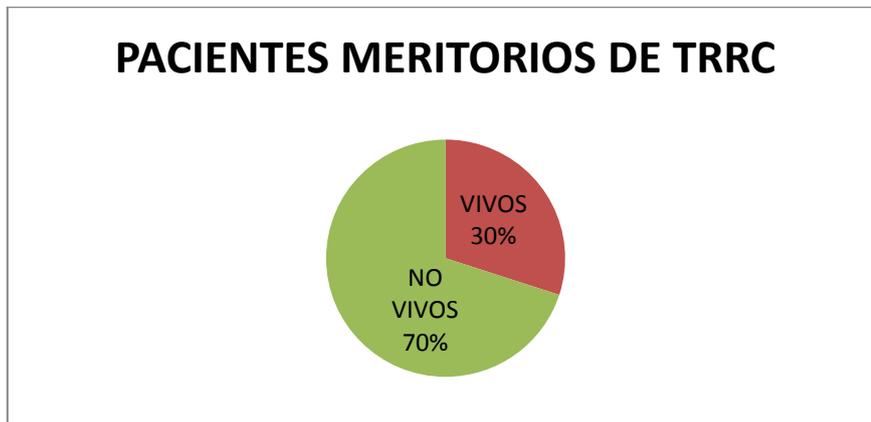
Se consideró también como variable ventilatoria a analizar, el nivel de presión positiva al final de la espiración (PEEP) antes de decidir la terapia de posición prono, encontrándose que en el grupo de sobrevivientes el valor promedio fue de 12 cmH₂O, en comparación con el grupo de pacientes fallecidos en el cual el valor promedio fue de 16 cmH₂O.



Se analizó también el empleo de la terapia de posición prono, encontrando que 20 pacientes fueron pronados, mientras que solo 2 no recibieron terapia de prono. El promedio total de horas de posición prono fue de 117,35 horas. Se comparó la duración del prono en el grupo de sobrevivientes, siendo de 189.66 horas, con un paciente en este grupo ameritando dos ciclos de prono. En el grupo de pacientes que fallecieron el promedio de horas en prono fue de 122.22 horas, con 3 pacientes en este grupo, que recibieron dos ciclos de prono.



Respecto al uso de manejo multisistémico, se recabó la información disponible sobre pacientes que cursaron con lesión renal aguda y que ameritaron Terapia de Reemplazo Renal Continuo (TRRC). Fueron 10 pacientes los que ameritaron manejo con TRRC, de los cuales 3 pertenecientes al grupo de pacientes sobrevivientes, y 7 al grupo de pacientes fallecidos.



DISCUSIÓN

La enfermedad respiratoria por virus de influenza AH1N1, es una alarma a cualquier sistema de salud, la mortalidad es muy alta, con reportes en la literatura de entre el 60 y hasta el 80% según se consulte. En nuestro trabajo de investigación la mortalidad fue del 50%, el cual se encuentra ligeramente por debajo del estándar mundial. Así mismo, se encuentra que un factor relacionado con la mortalidad en este grupo de pacientes es el índice de masa corporal IMC, aunque no estableciendo exactamente la causa, se propone que el estado de obesidad es un estado de disregulación inmunológica, en el cual el paciente por encontrarse de forma crónica en estado de inflamación, presenta una respuesta inmune mayor con presencia de autólisis y daño orgánico secundario, en comparación con el grupo de pacientes con IMC menor. Así se constató en nuestro trabajo donde se evidenció que el grupo de pacientes que fallecieron contaban con un IMC mayor en comparación con el grupo sobreviviente. También conforme a lo reportado en la literatura mundial, el grupo de mayor fallecimiento fue en el sexo masculino, similar a los resultados en nuestro estudio.

Los pacientes afectados por este padecimiento se caracterizan por presentar una severa afección pulmonar, caracterizada por incremento en el agua extravascular pulmonar (AEVP), con un incremento progresivo del peso neto pulmonar, restringiendo su capacidad de ser distendido y por tanto de realizar intercambio gaseoso. Esto condiciona una disminución en la relación de presión parcial arterial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno (PaO_2/FiO_2), condicionando esto asociado a otros criterios establecidos en la definición de Berlín, el diagnóstico y clasificación de severidad del llamado Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA), siendo aquellos que se encuentran con un valor de PaO_2/FiO_2 igual o menor a 100 como el grupo de mayor severidad. Lo que se asocia a mayor mortalidad, la gran mayoría de los pacientes en nuestro trabajo presenta valores inferiores a 100, encontrando un valor de 32 en nuestro grupo de pacientes.

Dentro de las variables que sirven para diagnosticar el SIRA es el nivel de PEEP, el cual es mínimo de 5 cmH₂O, y aunque no se ha validado, existen varias escuelas que sugieren que se considere el nivel de PEEP para graduar la gravedad de la enfermedad. Se observó en nuestro estudio que el nivel máximo de PEEP alcanzado en ambos grupos de pacientes fue de 20 cmH₂O, sin embargo la frecuencia de niveles mas altos se presentó en el grupo de pacientes que fallecieron, lo que sugiere que este grupo de pacientes tenía una severidad mayor de inflamación pulmonar.

El grupo de pacientes que padecen una severidad alta de la enfermedad pulmonar, se benefician dentro de las medidas de reclutamiento alveolar, de la estrategia de posición en prono, que tiene como objetivo el homogeneizar las fuerzas de cizallamiento y distensión alveolar, disminuyendo así las diferencias en la relación entre ventilación y perfusión, y disminuyendo el daño asociado a la ventilación mecánica, al reducir las zonas de sobredistensión y de ateletrauma, conllevando por ende a disminución del biotrauma.

Ha cobrado un auge intenso esta estrategia, tras demostrarse que no solo aporta los beneficios ya mencionados previamente, sino al impactar de forma directa y positiva la mortalidad de los pacientes con SIRA, y se demostró que el beneficio de dicha terapéutica se logra a partir de valores de PaO₂/FiO₂ iguales o menores a 150, rango en el cual entraron el 99% de los pacientes de nuestro estudio. Sin embargo no existe hasta la fecha un consenso sobre las horas continuas o el tiempo que debe recibir el paciente la terapia de posición prono. En nuestro hospital los pacientes permanecen pronados las 24 horas del día de forma continua, y con una duración promedio de 7 días, con un máximo de 10 días continuos, con una tasa de complicaciones relacionadas a la posición prono mucho menor a la reportada en la literatura mundial.

Respecto a las repercusiones sistémicas de la infección por influenza, uno de los sistemas mas afectados es el renal, con el desarrollo de lesión renal aguda, acidemia metabólica, elevación de cifras séricas de potasio, que conllevan a trastornos hemodinámicos como hipotensión arterial sistémica secundaria a vasodilatación por acidemia, y a la presencia de arritmias secundarias a hiperkalemia, por lo que generan un incremento en el riesgo de

mortalidad cercano al 40 y hasta al 60% según la literatura que se revise. El uso de TRRC ha demostrado en ciertos estudios la mejoría de la mortalidad, con respecto a terapia hemodialítica intermitente. Sin embargo existen otros estudios que no comparten estos resultados. Lo que si queda establecido es que los pacientes que ameritan terapia de reemplazo renal de cualquier tipo tienen mayor gravedad de la enfermedad y mayor riesgo de mortalidad. Así mismo se establece que el beneficio para el paciente independientemente de la estrategia dialítica elegida depende en mayor preponderancia del tiempo de instauración, es decir mientras mas temprano se ofrece un mayor beneficio.

El manejo de este tipo de pacientes, es muy complejo, y a pesar de las estrategias empleadas, existe un alto porcentaje de mortalidad asociada, teniendo como principal causa la disfunción orgánica múltiple. Aún así, con el manejo instaurado en nuestra unidad, la mortalidad es ligeramente menor de la reportada a nivel mundial. Los resultados obtenidos en este trabajo de investigación sugieren que la instauración temprana del manejo multisistémico pueden tener impacto en el pronóstico de los pacientes.

CONCLUSIONES

La mortalidad de los pacientes con SIRA grave secundario a virus de Influenza AH1N1 en este trabajo de investigación fue del 50%

La mortalidad fue mayor en el grupo de pacientes con IMC mas elevado

El grupo de pacientes que fallecieron requirió un nivel de PEEP mas alto en comparación con aquellos que sobrevivieron

La posición prono es una estrategia ampliamente usada en los pacientes con SIRA grave.

Los pacientes que fallecieron tuvieron mayor incidencia de lesión renal aguda con necesidad de TRRC.

RECOMENDACIONES PARA TRABAJOS DE INVESTIGACION FUTUROS

El estudio muestra las limitaciones propias de los estudios retrospectivos, en relación al carácter variable de los datos reportados y susceptibles de sesgo por la disponibilidad de los mismos.

La muestra de pacientes (n=22) fue mucho menor del número verdadero de ingresos por SIRA grave a nivel hospitalario en el periodo de estudio, sin embargo no fue posible analizar la totalidad de los casos ya que no se contaron con los datos completos para el análisis.

La fortaleza de nuestro reporte de investigación radica en el hecho de contar con datos propios de nuestra institución.

Estudios subsecuentes deberán de realizarse con carácter prospectivo y deberá de realizarse de forma intencionada una base de datos capaz de captar todas las variables para un análisis completo y veraz.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; ii: 319-323.
- [2] Petty TL, Ashbaugh DG. The adult respiratory distress syndrome. Clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest* 1971; 60: 233-239.
- [3] Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 720-723.
- [4] Villar J, Blanco J, Kacmarek RM. Acute respiratory distress syndrome definition: do we need a change? *Curr Opin Crit Care* 2011; 17(1): 13-7.
- [5] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-824.
- [6] Villar J, Pérez-Méndez L, López J et al. An early PEEP/FIO₂ trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 795-804.
- [7] Esteban A, Fernández-Segoviano P, Frutos-Vivar F, Aramburu JA, Nájera L, Ferguson ND, Alía I, Gordo F, Ríos F. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med* 2004 sep 21; 141(6): 440-5.
- [8] Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Aramburu JA, Nájera L, Stewart TE. Acute respiratory distress syndrome: underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. *Crit Care Med* 2005 oct; 33(10): 2228-34.

[9] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Caldwell E, Fan E, Camporota L, and Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome The Berlin Definition. JAMA 2012; 307(23): doi:10.1001/jama.2012.5669.

[10] http://www.esicm.org/07-congresses/0A-annualcongress/webTv_ranieri.asp (revisado el 31 de Mayo del 2012).

[11] Arancibia F. Nueva Definición de Berlín de Síndrome de Distrés Respiratorio. Revista Chilena de Medicina Intensiva. 2012; VOL 27(1): 35-40.

[12] Igic R, Behnia R: Properties and distribution of angiotensin I converting enzyme. Curr Pharm Des 2003, 9:697–706.

[13] Wang R, Alam G, Zagariya A, Gidea C, Pinillos H, Lalude O, Choudhary G, Oezatalay D, Uhal BD: Apoptosis of lung epithelial cells in response to TNF-alpha requires angiotensin II generation de novo. J Cell Physiol 2000, 185:253–259.

[14] Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, Yang P, Sarao R, Wada T, Leong-Poi H, Crackower MA, Fukamizu A, Hui CC, Hein L, Uhlig S, Slutsky AS, Jiang C, Penninger JM: Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. Nature 2005, 436:112–116.

[15] Lambert DW, Clarke NE, Turner AJ: Not just angiotensinases: new roles for the angiotensin-converting enzymes. Cell Mol Life Sci 2010, 67:89–98.

[16] Zapol WM, Snider MT: Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure. N Engl J Med 1977, 296:476–480.

[17] Boissier F, Katsahian S, Razazi K, Thille AW, Roche-Campo F, Leon R, Vivier E, Brochard L, Vieillard-Baron A, Brun-Buisson C, MekontsoDessap A: Prevalence and prognosis of cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med 2013, 39:1725–1733.

[18] Lheritier G, Legras A, Caille A, Lherm T, Mathonnet A, Frat JP, Courte A, Martin-Lefèvre L, Gouëlle JP, Amiel JB, Garot D, Vignon P: Prevalence and prognostic value of acute cor pulmonale and patent foramen ovale in ventilated patients with early acute respiratory distress syndrome: a multicenter study. *Intensive Care Med* 2013, 39:1734–1742.

[19] Repesse X, Charron C, Vieillard-Baron A: Right ventricular failure in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anesthesiol* 2012, 78:941–948.

[20] Figueroa-Casas JB, Brunner N, Dwivedi AK, Ayyappan AP: Accuracy of the chest radiograph to identify bilateral pulmonary infiltrates consistent with the diagnosis of acute respiratory distress syndrome using computed tomography as reference standard. *J Crit Care* 2013, 28:352–357.

[21] Komiya K, Ishii H, Murakami J, Yamamoto H, Okada F, Satoh K, Takahashi O, Tobino K, Ichikado K, Johkoh T, Kadota J: Comparison of chest computed tomography features in the acute phase of cardiogenic pulmonary edema and acute respiratory distress syndrome on arrival at the emergency department. *J Thorac Imaging* 2013, 28:322–328.

[22] Kushimoto S, Taira Y, Kitazawa Y, Okuchi K, Sakamoto T, Ishikura H, Endo T, Yamanouchi S, Tagami T, Yamaguchi J, Yoshikawa K, Sugita M, Kase Y, Kanemura T, Takahashi H, Kuroki Y, Izumino H, Rinka H, Seo R, Takatori M, Kaneko T, Nakamura T, Irahara T, Saito N, Watanabe A, The PiCCO Pulmonary Edema Study: The clinical usefulness of extravascular lung water and pulmonary vascular permeability index to diagnose and characterize pulmonary edema: a prospective multicenter study on the quantitative differential diagnostic definition for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2012, 16:R232.

[23] 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.

[24] Oh DK, Lee MG, Choi EY, Lim J, Lee HK, Kim SC, Lim CM, Koh Y, Hong SB, Korean Society of Critical Care Medicine H1N1 collaborative: Low-tidal volume mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome caused by pandemic influenza A/H1N1 infection. *J Crit Care* 2013, 28:358–364.

[25] Fuller BM, Mohr NM, Drewry AM, Carpenter CR: Lower tidal volume at initiation of mechanical ventilation may reduce progression to acute respiratory distress syndrome: a systematic review. *Crit Care* 2013, 17:R11.

[26] Martin-Loeches I, de Haro C, Dellinger RP, Ferrer R, Phillips GS, Levy MM, Artigas A: Effectiveness of an inspiratory pressure-limited approach to mechanical ventilation in septic patients. *Eur Respir J* 2013, 41:157–164.

[27] Neto AS, Pereira VG, Esposito DC, Damasceno MC, Schultz MJ: Neuromuscular blocking agents in patients with acute respiratory distress syndrome: a summary of the current evidence from three randomized controlled trials. *Ann Intensive Care* 2012, 2:33.

[28] Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Müller T, Staudinger T, Brederlau J, Muellenbach R, Dembinski R, Graf BM, Wewalka M, Philipp A, Wernecke KD, Lubnow M, Slutsky AS: Lower tidal volume strategy (≈ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS : the prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med* 2013, 39:847–856.

[29] Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT, National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network: Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004, 351:327–336.

[30] Huh JW, Jung H, Choi HS, Hong SB, Lim CM, Koh Y: Efficacy of positive end-expiratory pressure titration after the alveolar recruitment manoeuvre in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2009, 13:R22.

[31] Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, Davies AR, Hand LE, Zhou Q, Thabane L, Austin P, Lapinsky S, Baxter A, Russell J, Skrobik Y, Ronco JJ, Stewart TE, Lung Open Ventilation Study Investigators: Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008, 299:637–645.

[32] Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, Novack V, Loring SH: Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* 2008, 359:2095–2104.

[33] Benditt JO: Esophageal and gastric pressure measurements. *Respir Care* 2005, 50:68–75.

[34] Moerer O, Hahn G, Quintel M: Lung impedance measurements to monitor alveolar ventilation. *Curr Opin Crit Care* 2011, 17:260–267.

[35] Guerin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, Clavel M, Chatellier D, Jaber S, Rosselli S, Mancebo J, Sirodot M, Hilbert G, Bengler C, Richecoeur J, Gainnier M, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Girard R, Baboi L, Ayzac L, PROSEVA Study Group: Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013, 368:2159–2168.

[36] De Jong A, Molinari N, Sebbane M, Prades A, Futier E, Jung B, Chanques G, Jaber S: Feasibility and effectiveness of prone position in morbidly obese ARDS patients: a case–control clinical study. *Chest* 2013, 163:1554–1561.

[37] Cornejo RA, Diaz JC, Tobar EA, Bruhn AR, Ramos CA, González RA, Repetto CA, Romero CM, Gálvez LR, Llanos O, Arellano DH, Neira WR, Díaz GA, Zamorano AJ, Pereira GL: Effects of prone positioning on lung protection in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 188:440–448.

[38] Koh Y. Update in acute respiratory distress syndrome. *Journal of Intensive Care* 2014, 2:2

[39] Matthews L, D'Eustachio P, Gillespie M, Croft D, de Bono B, Gopinath G, Jassal B, Lewis S, Schmidt E, Vastrik I, Wu G, Birney E, Stein L. An Introduction to the Reactome Knowledgebase of Human Biological Pathways and Processes. *Bioinformatics Primer*, NCI/Nature Pathway Interaction Database 2007 doi:10.1038/pid.2007.3.

[40] SECRETARIA DE SALUD, SUBSECRETARIA DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE LA SALUD, Abril 2009, Preguntas frecuentes sobre influenza estacional Operativo abril, 2009 Dirección General Adjunta de Epidemiología

[41] Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología - Manual para la Vigilancia Epidemiológica de Influenza, Segunda edición, México D.F. 2007, ISBN 970-721-311-6.

[42] Diario Oficial de la Federación. “Decreto presidencial para la prevención, atención, control y combate a la epidemia de Influenza Estacional”. Presidencia de la República, Estados Unidos Mexicanos. Abril 25 de 2009.

[43] Pérez-Padilla R, Torre-Bouscoulet L. Respiratory medicine and the new A/H1N1 flu: from a Mexican point of view. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:313-4.

[44] Pérez-Padilla R, De la Rosa Z, Ponce de León S, Hernández M, Quinones-Falconi F, Bautista E, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med.* 2009;361:680-9.

[45] Echevarria-Zuno S, Mejía-Arangure JM, Mar-Obeso AJ, Grajales-Muniz C, Robles-Pérez E, González-León M, et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *Lancet.* 2009 Nov 11. Epub ahead of print.

[46] Cao B, Li XW, Mao Y, Wang J, Lu HZ, Chen YS, et al. Clinical Features of the Initial Cases of 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infection in China. *N Engl J Med.* 2009;361:2507-17.

[47] Gerrard J, Keijzers G, Zhang P, Vossen C, Macbeth D. Clinical diagnostic criteria for isolating patients admitted to hospital with suspected pandemic influenza. *Lancet.* 2009;374:1673.

[48] Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. The persistent legacy of the 1918 influenza virus. *N Engl J Med.* 2009;361:225-9.

[49] Brundage JF, Shanks GD. Deaths from bacterial pneumonia during 1918-19 influenza pandemic. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:1193-9.

[50] Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:1071-4.

[51] Geddes AM. Influenza and bacterial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34:293-4.

[52] Khan Z, Hulme J, Sherwood N. An assessment of the validity of SOFA score based triage in H1N1 critically ill patients during an influenza pandemic. *Anaesthesia.* 2009;64:1283-8.

[53] Vaillant L, La Ruche G, Tarantola A, Barboza P. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. *Euro Surveill.* 2009;14.

[54] Pérez-Padilla R, Torre-Bouscoulet L. Respiratory medicine and the new A/H1N1 flu: from a Mexican point of view. *Arch Bronconeumol.* 2009;45:313-4.

[55] Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del MC. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2009;339:b5106.

[56] Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, Perera R, Harnden A, Mant D. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;339:b3172

[57] Birnkrant D, Cox E. The emergency use authorization of peramivir for treatment of 2009 H1N1 influenza. *N Engl J Med.* 2009;361:2204-7.

[58] Lackenby A, Hungnes O, Dudman SG, Meijer A, Paget WJ, Hay AJ, et al. Emergence of resistance to oseltamivir among influenza A(H1N1) viruses in Europe. *Euro Surveill.* 2008;13.

[59] Hurt AC, Ernest J, Deng YM, Iannello P, Besselaar TG, Birch C, et al. Emergence and spread of oseltamivir-resistant A(H1N1) influenza viruses in Oceania, South East Asia and South Africa. *Antiviral Res.* 2009;83:90-3.

[60] Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet.* 2009;374:451-8.

[61] Novel influenza A (H1N1) virus infections in three pregnant women - United States, April-May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:497-500.

[62] Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*. 2009;374:451-8.

[63] Burioni R, Canducci F, Clementi M. Pregnancy and H1N1 infection. *Lancet*. 2009;374:1417-8.

[64] Wiebe C, Reslerova M, Komenda P, Bueti J, Rigatto C, Sood MM. Atypical clinical presentation of H1N1 influenza in a dialysis patient. *Lancet*. 2009;374:1300.

[65] Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection - Michigan, June 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58:749-52.

[66] Patel M, Dennis A, Flutter C, Thornton S, D'Mello O, Sherwood N. Pandemic (H1N1) 2009 influenza: experience from the critical care unit. *Anaesthesia*. 2009;64:1241-5.

[67] Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA*. 2009;302:1872-9.

[68] Cowling BJ, Ng S, Longini IM Jr. A/H1N1 flu pandemic. Antiviral drugs: distinguish treatment from prophylaxis. *BMJ*. 2009;339:b3620.

[69] Baz M, Abed Y, Papenburg J, Bouhy X, Hamelin ME, Boivin G. Emergence of oseltamivir resistant pandemic H1N1 virus during prophylaxis. *N Engl J Med*. 2009;361:2296-7.

[70] Moghadas SM, Bowman CS, Rost G, Fisman DN, Wu J. Post-exposure prophylaxis during pandemic outbreaks. *BMC Med*. 2009;7:73.