

# Experiencia en el manejo de la forma grave de neumonía por virus de la influenza humana A H1N1 en una unidad de terapia intensiva

Raúl Carrillo-Esper,\* Jesús Ojino Sosa-García,\* Emilio Arch-Tirado\*\*

## Resumen

**Introducción:** A inicios del segundo trimestre de 2009 se presentó un brote epidémico de influenza humana A H1N1. Objetivo: describir las características clínicas de presentación y la mortalidad de la forma grave de neumonía en pacientes con influenza humana A H1N1.

**Material y métodos:** Se llevó a cabo una revisión retrospectiva de los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico confirmado o probable de la forma grave de neumonía por influenza humana A H1N1.

**Resultados:** Se estudiaron 26 pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) del 1 de abril al 31 de diciembre de 2009, de los cuales 16 fueron hombres (61.54%) y 10 mujeres (38.46%), con un promedio de edad de  $52.26 \pm 15.48$  años. El tiempo del inicio de la sintomatología a su ingreso a la UTI fue de  $6.3 \pm 3.19$  días. Los síntomas y signos más frecuentes fueron esputo salmonado (47%), escalofrío (45%), tos seca (44%) y mialgias (42%). La mortalidad fue de 19.23%. El tratamiento consistió en la administración de antivirales, moduladores de la inflamación y técnicas ventilatorias para optimizar la oxigenación. Se encontró una asociación entre una mejor supervivencia y el tratamiento combinado: metilprednisolona, proteína C activada y estatinas ( $p = 0.05$ ).

**Conclusiones:** La neumonía por virus de la influenza humana A H1N1 se asocia con una elevada morbimortalidad. De acuerdo con nuestros resultados se recomienda hacer un diagnóstico temprano e iniciar un esquema de tratamiento con medidas terapéuticas dirigidas a optimizar la oxigenación, disminuir la carga viral y modular la inflamación.

**Palabras clave:** Influenza A H1N1, neumonía.

## Abstract

**Background:** At the beginning of the second trimester of 2009 there was an influenza A (H1N1) outbreak. The aim of this study is to describe the clinical presentation and mortality of the severe form of pneumonia in patients with human influenza A H1N1.

**Methods:** We conducted a retrospective review of all files of confirmed and suspected patients with severe human influenza A (H1N1) pneumonia.

**Results:** We studied 26 patients admitted to the ICU from April 1 to December 31, 2009, among which 16 were males (61.54%) and 10 females (38.46%) with an average age of  $52.26 \pm 15.48$  years. The time of onset of symptoms to admission to the ICU was  $6.3 \pm 3.19$  days. The most frequent symptoms and signs were salmonated sputum (47%), chills (45%), dry cough (44%) and myalgia (42%). The mortality rate was 19.23%. The treatment was based on antiviral therapy, modulating inflammation and ventilatory techniques to optimize oxygenation. There was an association between combined therapy based on methylprednisolone, activated protein C and statins with a better survival ( $p = 0.05$ ).

**Conclusions:** Pneumonia virus of human influenza A (H1N1) is associated with high morbidity and mortality. According to our results, it is recommended to make an early diagnosis and to initiate a treatment regimen based on treatment bundles designed to optimize oxygenation, reduce viral load and modulate inflammation.

**Key words:** Influenza A H1N1, pneumonia.

\* Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur, México, D. F.

\*\* Laboratorio de Bioacústica, Instituto Nacional de Rehabilitación, Secretaría de Salud, México, D. F.

### Correspondencia:

Raúl Carrillo-Esper.

Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur, Puente de Piedra 150, Col. Toriello Guerra, Del. Tlalpan, 14050 México D. F.

Tel.: (55) 5424 7200.

E-mail: revistaema@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 31-08-2010

Aceptado para publicación: 16-02-2011

## Introducción

La influenza es una enfermedad respiratoria aguda altamente contagiosa descrita por Hipócrates en el 412 a. C. 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.<sup>1</sup> En 1997, en Hong Kong se reportó el primer brote fatal por infección de la cepa influenza aviar H5N1.<sup>2</sup> En México, a principios de 2009 se registró un brote de enfermedad respiratoria causada por el virus de la influenza A H1N1.<sup>3</sup> La Organización Mundial de la Salud, ante la evidencia de transmisión de humano a humano en más de tres países, declaró el brote de influenza A H1N1 como pandemia.<sup>4</sup>

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 el de 10 a 19 años (20 018 casos) y el de 20 a 29 años (13 447 casos).<sup>5</sup>

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), con hasta 144 combinaciones, desde H1N1 hasta H16N9, ya que se han identificado 16 hemaglutininas y nueve 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 la salud pública es que tiene la capacidad de infectar humanos y algunas especies de animales 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.<sup>6-8</sup>

Los grupos de alto riesgo de adquirir la enfermedad son pacientes menores de cinco 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 contacto con gotitas de saliva (expulsadas al 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 m y sobrevive de 24 a 48 horas en diversas

superficies manteniendo durante este periodo su capacidad de contagio.

Las manifestaciones clínicas de la influenza A H1N1 son fiebre, escalofrío, cefalea, síntomas del 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 (SIRA), leucopenia, linfopenia, hemofagocitosis y falla multiorgánica. Los casos graves y fatales se asocian con un incremento de citocinas, condicionando un desequilibrio de la respuesta inmunológica, característica de esta enfermedad.<sup>9-12</sup>

La definición de los casos por infección del virus de la influenza 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). Un caso clínico con enfermedad respiratoria febril aguda (fiebre > 38 °C) con un espectro de presentación de la enfermedad similar a la influenza o a la neumonía se clasifica en:

1. *Caso confirmado* de infección por el virus de la influenza A H1N1: individuo con la infección por el virus de la Influenza 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 A H1N1 cuatro veces más del valor normal.
2. *Caso probable* de infección por el virus de la influenza A H1N1: individuo con prueba positiva para influenza A, pero con infección indetectable por los reactivos de detección del virus de la influenza estacional, o individuo con enfermedad clínicamente compatible o quien fallece por una enfermedad respiratoria aguda inexplicable considerada epidemiológicamente como probable o confirmada.<sup>13</sup>

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 de tamizaje en pacientes con sospecha de influenza, pero los resultados deben interpretarse con precaución.<sup>14</sup>

El objetivo de este trabajo es describir una serie de casos confirmados y casos probables de influenza en el periodo del 1 de abril al 31 de diciembre de 2009 en la Unidad de Terapia Intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur,

México, D. F., durante la epidemia por virus de la influenza humana A H1N1 en México.

## Material y métodos

Estudio descriptivo efectuado en la Unidad de Terapia Intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur. Se analizó de manera retrospectiva los expedientes de los pacientes con influenza humana A H1N1 del 1 de abril al 31 de diciembre de 2009, de cualquier edad y de ambos sexos. Los criterios de inclusión fueron pacientes con caso confirmado o probable (criterios apegados a los establecidos por la Organización Mundial de la Salud) de la forma grave de neumonía por el virus de la influenza humana A H1N1, se excluyeron los pacientes con neumonía de otra etiología. El procedimiento consistió en la revisión de los expedientes de los pacientes con neumonía grave por influenza A H1N1 de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud,<sup>13</sup> con determinación de prueba rápida de antígeno y la prueba de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (PCR-TR) como tamizaje, método que permite la detección cualitativa y caracterización del virus de la influenza humana H1N1. Se obtuvieron 37 expedientes del departamento de archivo, de los cuales se eliminaron 10 en los que se asentó diagnóstico de neumonía de otra etiología y un expediente que no fue localizado al momento de la recopilación de datos; en total se analizaron 26 expedientes. Al recabar la información de los expedientes clínicos se analizó las características demográficas, comorbilidades, presentación clínica de la enfermedad, complicaciones, tratamiento implementado, hallazgos de laboratorio y radiográfico, escalas de pronóstico y gravedad al ingreso y egreso por mejoría o por defunción en la Unidad de Terapia Intensiva.

Los datos fueron analizados mediante estadística descriptiva y estadística no paramétrica, con empleo de  $\chi^2$  para encontrar diferencia significativa en las variables del estudio; la significación estadística se estableció en  $p = 0.05$ .

## Resultados

De abril a diciembre de 2009 se llevó a cabo la revisión de expedientes clínicos de 26 enfermos que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva con sospecha clínica o confirmación de neumonía grave secundaria a influenza humana A H1N1.

Las características demográficas de los 26 enfermos se resumen en el cuadro I. La edad promedio fue de  $52.26 \pm 15.48$  años, 16 (61.54%) pacientes correspondieron al sexo masculino y 10 (38.46%) al femenino; el promedio del índice de masa corporal fue de  $28.78 \pm 4.11$ .

Las comorbilidades más frecuentes fueron la diabetes mellitus en seis, la hipertensión arterial sistémica en nueve, la cardiopatía isquémica en cuatro y cáncer en tres pacientes. El tiempo del inicio de la sintomatología al ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva fue de  $6.3 \pm 3.19$  días. Los síntomas y signos más frecuentes fueron esputo asalmonado (47%), escalofrío (45%), tos seca (44%), mialgias (42%), cefalea (37%), tos productiva (35%), disnea (33%) y fiebre (26%) (figura 1). Las escalas de pronóstico (APACHE II) y gravedad (SOFA) fueron de  $13.1 \pm 6.35$  y  $6.38 \pm 3.36$ , respectivamente.

Los resultados de laboratorio de ingreso de los pacientes mostraron leucopenia en cinco, linfopenia en 15 y trombocitopenia en siete (cuadro II). 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 (cuadro III).

Las alteraciones hepáticas se presentaron en nueve pacientes, de los cuales seis cursaron con hiperbilirrubinemia ( $3.04 \pm 2.59$  mg/dl), cuatro con hiperamonemia ( $148.25 \pm 62.34$   $\mu$ g/dl) y los nueve con elevación de aspartato aminotransferasa ( $202.22 \pm 181.17$ ), de alanino aminotransferasa ( $244.33 \pm 347.07$ ), de fosfatasa alcalina ( $354.11 \pm 378.99$ ), de gammaglutamil transpeptidasa ( $359.88 \pm 292.88$ ) y de deshidrogenasa láctica ( $740.33 \pm 445.92$ ). Los marcadores de falla renal se incrementaron en ocho pacientes, con nitrógeno ureico ( $71.05 \pm 39.52$  mg/dl) y creatinina ( $3.39 \pm 2.78$  mg/dl). La mioglobina ( $1705.5 \pm 1406.46$  ng/ml) y creatinfosfocinas ( $2350.5 \pm 1268.85$  U/l) se elevaron en cuatro pacientes.

Se realizó radiografía de tórax al ingreso de los enfermos y cada 24 horas durante su estancia en la Unidad de Terapia Intensiva, en la cual se observaron amplias zonas de opacidades alveolares y condensación multilobar de predominio basal. Se efectuó tomografía computarizada de tórax simple al ingreso de todos los enfermos, en la cual se evidenciaron extensas áreas de condensación (figura 2).

A todos los enfermos se les practicó ecocardiograma. Dentro de los hallazgos se informó una fracción de eyección  $< 55\%$  en cuatro pacientes, hipertensión sistólica de la arteria pulmonar  $> 30$  mm Hg en 21 y disfunción diastólica en 13 (cuadro IV).

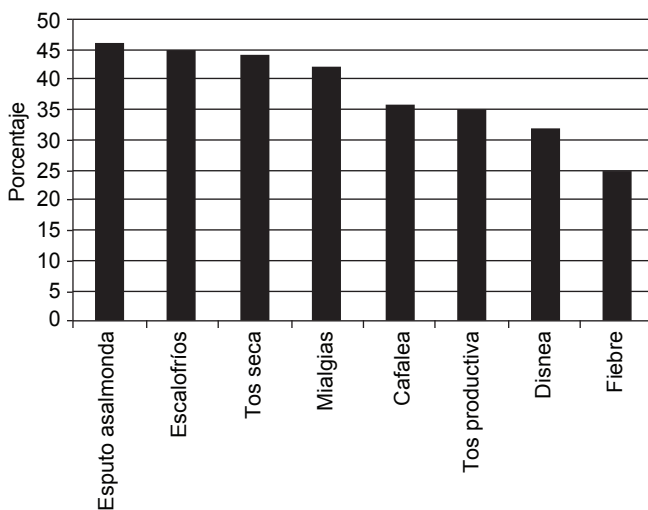
Un total de 23 (88.43%) enfermos requirieron intubación orotraqueal y ventilación mecánica, la cual se maneja de modo controlado, ciclada por presión con parámetros de presión inspiratoria de  $20.16 \pm 5.1$ , presión positiva al final de la espiración de  $16.34 \pm 2.97$  y fracción inspirada de oxígeno de  $75.69 \pm 22.12$ . 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 con oseltamivir. Un paciente recibió 75 mg al día, 10 pacientes 150 ml al día y 15 pacientes

**Cuadro I.** Características de los pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes con neumonía grave secundaria a influenza humana A H1N1

Variable	Total	Sobrevivientes	No sobrevivientes
Número (%)	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
HAS	9	7	2
CI	4	3	1
Cáncer	3	3	0
Tabaquismo	12	11	1
EPOC	1	1	0
Índice tabáquico	9.26	9.77	3.7
Tiempo de inicio	6.3 ± 3.19	6.04 ± 3.25	7.6 ± 2.88
APACHE II	13.1 ± 6.35	12.57 ± 6.46	15.4 ± 5.98
SOFA	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

H/M = hombre/mujer, IMC = índice de masa corporal, DM2 = diabetes mellitus 2, HAS = hipertensión arterial sistémica, CI = cardiopatía isquémica, EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica, APACHE II = *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*, SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment*, PCR-TR = reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.



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

**Cuadro II.** 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

300 ml al día. De las estrategias para modular la respuesta inflamatoria se administró metilprednisolona (1 mg/kg/día) en 13 pacientes, proteína C activada (24  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$ ) en 12 y estatinas (pravastatina 40 mg/día) en 16 (cuadro V). Dentro de las medidas para optimizar la oxigenación se utilizó óxido nítrico inhalado en 13, posición prona en nueve y perfluorocarbonos en dos (cuadro VI).

**Cuadro III.** Marcadores de inflamación en los pacientes con neumonía grave secundaria a influenza humana A H1N1

Variable	Promedio ± DE	Valor normal
Procalcitonina	5.65 ± 10.05 ng/ml	0-0.05 ng/ml
Proteína C reactiva	247.63 ± 95.38 mg/l	0.0-7.4 mg/l
Troponina I	0.39 ± 0.60 ng/ml	0-0.04 ng/ml
Dímero D	12239.62 ± 12931.19 ng/ml	0-199 ng/ml
Péptido natriurético tipo B	1021.87 ± 1305.74 pg/ml	0-99 pg/ml

Las principales complicaciones fueron SIRA, hipertensión arterial pulmonar, insuficiencia hepática aguda, insuficiencia renal aguda, rhabdomiólisis y depresión miocárdica (cuadro VII).

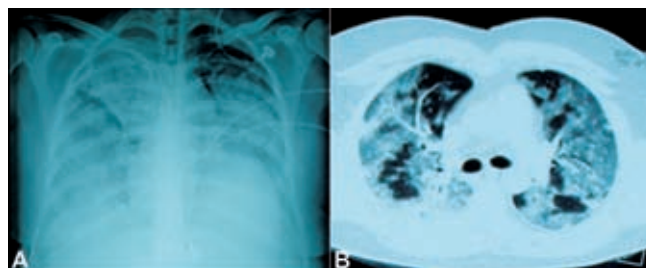
Del grupo analizado, 21 (80.76%) enfermos sobrevivieron y cinco (19.23%) no. Las características de cada grupo fueron:

1. *Sobrevivientes*: edad promedio de 53.61 ± 14.90 años, predominio del sexo masculino, índice de masa corporal de 28.81 ± 4.19; también se caracterizaron por mayor comorbilidad, tiempo de evolución de la enfermedad de 6.04 ± 3.25 días, APACHE II de 12.57 ± 6.46 y SOFA de 5.33 ± 2.17; la prueba rápida y la PCR-TR fueron positivas en uno y dos pacientes, respectivamente.
2. *No sobrevivientes*: edad promedio de 46.6 ± 18.39 años, predominio del sexo masculino, tiempo de evolución de la enfermedad de 7.6 ± 2.88 días, APACHE II de 15.4 ± 5.98 y SOFA de 11.6 ± 2.7; la prueba rápida y la PCR-TR fueron positivas en uno y dos pacientes, respectivamente (cuadro I).

## Discusión

A inicios del segundo trimestre de 2009 se presentó en México un brote epidémico de influenza humana A H1N1 que en poco tiempo se convirtió en pandemia. De abril a diciembre de 2009 ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur, 26 pacientes con casos confirmados o probables de la forma grave de la neumonía secundaria al virus de la influenza humana A H1N1.

Del grupo estudiado, 80.76% sobrevivió y 19.23% falleció (cuadro I). La incidencia fue más frecuente en el sexo masculino y en la población económicamente activa. Los no sobrevivientes se caracterizaron por 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 Unidad de Terapia Intensiva con una elevada puntuación de las escalas de pronóstico y gravedad comparada con los so-



**Figura 2.** Estudios de imagen de los pacientes con neumonía grave por influenza humana A H1N1. A) En radiografía de tórax se observan amplias zonas de opacidad alveolar y condensación multilobares de predominio basal. B) En la tomografía computarizada de tórax se observan extensas áreas de condensación.

**Cuadro IV.** 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 mm Hg)	21	80.76
Disfunción diastólica	13	50

brevivientes. El peso, índice de masa corporal, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, cardiopatía isquémica, cáncer, tabaquismo, índice tabáquico y enfermedad pulmonar obstructiva crónica no tuvieron impacto como factores de riesgo de muerte. Los métodos de diagnóstico consistentes en la prueba rápida y PCR-TR solo fueron positivos en tres pacientes de manera indistinta aun cuando por examen clínico, radiológico y epidemiológico los casos eran compatibles con neumonía grave por influenza humana A H1N1.

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

De los estudios de laboratorio destacó linfopenia en 57.69% de los pacientes, así como leucopenia y trombocitopenia (cua-

**Cuadro V.** Estrategias inmunomoduladoras implementadas en el manejo del paciente con neumonía grave por influenza humana A H1N1

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

dro II). 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 (cuadro III). Otro dato de relevancia fue la alteración de las funciones hepática y renal, por lo que cuatro pacientes requirieron terapia de sustitución renal mediante hemodiálisis debido a rabdomiólisis.

En la tomografía computarizada de tórax predominaron áreas de condensación, colapso alveolar intercaladas con áreas de pulmón sano; en algunos casos se observó imagen en vidrio despulido (figura 2). Se hizo diagnóstico de SIRA en 100% de la población. El ecocardiograma fue una herramienta diagnóstica de gran utilidad para normar el tratamiento, ya que permitió identificar los pacientes con diversos grados de disfunción ventricular, hipertensión arterial pulmonar y disfunción diastólica (cuadro IV).

El tiempo promedio de inicio de la enfermedad al ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva fue de  $6.3 \pm 3.19$  días, dato de importancia ya que la mortalidad fue mayor a mayor retardo en el ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva.

El tratamiento consistió en la administración 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, con las que se observó reducción de la mortalidad comparada con dosis bajas de 150 mg al día. El manejo inmunomodulador fue con esteroides, proteína C activada y estatinas. El esteroide empleado fue la metilprednisolona en 13 pacientes, de los cuales fallecieron dos. La proteína C activada fue administrada a 12 pacientes, de los cuales fallecieron dos, observándose una tendencia a disminuir la mortalidad comparada 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 (cuadro V).<sup>15</sup>

Un hallazgo interesante es que el grupo de enfermos que recibió tratamiento combinado con metilprednisolona, proteína C activada y estatinas presentó una mejor supervivencia a diferencia de quienes no lo recibieron ( $p = 0.05$ ), lo que abre una ventana de oportunidad tanto terapéutica como para el desarrollo de otros ensayos clínicos controlados.

En relación con las medidas para optimizar la oxigenación se utilizó ventilación mecánica con técnicas de protección pulmonar y máxima presurización, con base en lo informado en los estudios LOV<sup>16</sup> y EXPRESS,<sup>17</sup> con lo que se obtuvieron resultados satisfactorios en relación con 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 con la que no se obtuvieron resultados positivos (cuadro VI).

**Cuadro VI.** 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)	13	50
Proteína C activa (24 µg/kg/hora)	12	46.15
Pravastatina (40 mg/día)	16	61.53
Óxido nítrico	13	50
Posición prona	9	34.61
Perfluorocarbonos	2	7.69

Las complicaciones más frecuentes fueron SIRA (100%), hipertensión arterial pulmonar (80.7%), insuficiencia hepática aguda (34.6%), insuficiencia renal aguda (30.7%), depresión miocárdica (19.2%) y rabdomiólisis (15.3%) (cuadro VII).

La tasa de mortalidad de nuestra población de enfermos fue de 19.23%, semejante a 17.3% del grupo canadiense, pero mucho menor a la señalada por la Secretaría de Salud de México, el Instituto Nacional de Ciencia Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", el grupo de San Luis Potosí y el grupo español: 55.7, 41.4, 44.4 y 33%, respectivamente.<sup>5,18-20</sup> La incidencia de la enfermedad fue más frecuente en el sexo masculino y en la población económicamente activa, en forma similar a lo señalado en la literatura.<sup>3,18-20</sup> El índice de masa corporal elevado y las comorbilidades asociadas se consideraron en varios estudios como los principales factores de riesgo, de gravedad y mortalidad, lo que no se evidenció en este estudio.<sup>3,18-21</sup>

Las manifestaciones clínicas en nuestra serie son compatibles con lo publicado por Winzer<sup>22</sup> en población alemana, a diferencia de lo informado en el resto de los estudios clínicos. De los exámenes de laboratorio destacaron la linfopenia, la elevación de las aminotransferasas y de las enzimas musculares, así como el patrón radiológico, comparable con lo publicado en la literatura.<sup>3,18-21,23</sup> La incidencia de complicaciones también fue semejante a la registrada en otros estudios, resaltando la presencia de SIRA, falla renal aguda, falla hepática y rabdomiólisis.<sup>3,19-20</sup>

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 prona.<sup>3,18-20,24</sup> Rello y sus colaboradores,<sup>20</sup> al igual que nosotros, concluyó que la dosis de 300 mg/día de oseltamivir se asoció con reducción en la mortalidad. Es importante hacer énfasis en que a diferencia de lo informado en distintas publicaciones, en estos enfermos implementamos medidas terapéuticas encaminadas a disminuir la carga viral, modular la res-

puesta inflamatoria y optimizar la oxigenación, lo que impactó en la buena evolución y en la baja tasa de mortalidad. Estas medidas terapéuticas estuvieron sustentadas en la evidencia científica.

La administración de oseltamivir al doble de la dosis tuvo como objetivo disminuir la carga viral conforme lo señalado en los estudios publicados sobre el tratamiento de la enfermedad pulmonar grave por influenza H5N1, así como en la recomendación de la Organización Mundial de la Salud.<sup>25-28</sup> 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 provoca 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.<sup>29-34</sup>

Las limitaciones de este trabajo fueron el tamaño de la muestra, su diseño retrospectivo y la heterogeneidad de la población estudiada.

## Conclusiones

La neumonía por el virus de la influenza humana A H1N1 es la complicación más grave y la principal causa de morbilidad y mortalidad. De acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio, se recomienda el manejo temprano y oportuno con un conjunto de medidas terapéuticas, con el objetivo de optimizar la oxigenación, disminuir la carga viral y modular la inflamación, ya que cuando las intervenciones se aplican juntas tienen un mejor resultado que cuando se implementan de manera individual. El uso de metilprednisolona, proteína C activada y estatinas mejoró la supervivencia de una manera significativa, por lo que este esquema terapéutico abre un ventana de oportunidad para el tratamiento de los enfermos con esta letal enfermedad.

## Referencias

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 swine origin H1N1 influenza virus. *Nature* 2009;459:931-939.
3. Pérez PR, De la Rosa ZD, Ponce de León S, Hernández M, Quiñones FF, Bautista E, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico 2009;361:1-10.
4. World Health Organization. Chan M. Influenza A (H1N1). El nivel de alerta de pandemia de gripe se eleva de la fase 5 a la fase 6. Disponible en [http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1\\_pandemic\\_phase6\\_20090611/es/index.html](http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/es/index.html)

**Cuadro VII.** Complicaciones en los pacientes con neumonía grave secundaria a influenza humana A H1N1

Complicación	n	%
SIRA	26	100
Hipertensión arterial pulmonar	21	80.7
Insuficiencia hepática aguda	9	34.6
Insuficiencia renal aguda	8	30.7
Rabdomiólisis	4	15.3
Depresión miocárdica	5	19.2

5. Secretaría de Salud de México. ¿Cómo se comporta la epidemia de influenza A (H1N1) en México? Disponible en <http://portal.salud.gob.mx/contenidos/noticias/influenza/estadisticas.html>
6. Lu X, Tumpey TM, Morken T, Zaki SR, Cox NJ, Katz JM. 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, Suárez DL, Perdue ML. Distinct pathogenesis of Hong Kong origin H5N1 viruses in mice compared to that of other highly pathogenic H5 avian influenza viruses. *J Virol* 2000;74:1443-1450.
8. Zitzow LA, Rowe T, Morken T, Shieh WJ, Zaki S, Katz JM. Pathogenesis of avian influenza A (H5N1) viruses in ferrets. *J Virol* 2002;76:4420-4429.
9. Tran TH, Nguyen TL, Nguyen TD, Loung TS, Pham PM, Nguyen VC, 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, Tsang DN, Que TL, Shortridge KF, 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, Hien VM, Smith GJ, Chau TN, 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, Luk W, Lau YL, Shortridge KF, 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. Interim WHO guidance for the surveillance of human infection with swine influenza A (H1N1) virus. Disponible en [http://www.who.int/csr/disease/swineflu/WHO\\_case\\_definitions.pdf](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/WHO_case_definitions.pdf)
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. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1712-1719.
16. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, 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;299:637-645.
17. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2008;299:646-655.
18. Domínguez CG, Lapinsky SE, Macías AE, Pinto R, Espinoza PL, de la Torre A, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009;302:1880-1887.
19. Gómez GA, Magaña AM, García SC, Ochoa PU, Falcón ER, Comas GA, et al. Severe pneumonia associated with pandemic (H1N1) 2009 outbreak, San Luis Potosí, Mexico. *Emerg Infect Dis* 2010;16:27-34.
20. Rello J, Rodríguez A, Ibáñez P, Socías L, Cebrián J, Marques A, et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by influenza A (H1N1) in Spain. *Critical Care* 2009;13:R148.
21. Bin C, Xingwang L, Yuelong S, Nan J, Shijun C, Xiayuan X, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of 3 early cases of influenza A pandemic (H1N1) 2009 virus infection, People's Republic of China, 2009. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1418-1422.
22. Winzer R, Kanig N, Schneitler S, Reuter S, Jensen B, Müller-Stöver I, et al. Early clinical experiences with the new influenza A (H1N1/09). *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:770-776.
23. Rodríguez NE, González DE, Morfin OR, Gómez AG, Briseño RJ, Pérez GH, et al. Hospital triage system for adult patients using an influenza-like illness scoring system during the 2009 pandemic—Mexico. *PLoS ONE* 2010;5:e10658.
24. Hajjar LA, Schout D, Galas FR, Uip DE, Levin AS, Caiiffa Filho HH, 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;64:1015-1024.
25. Beigel JH, Farrar J, Han AM, Hayden FG, Hyer R, de Jong MD, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005;353:1374-1385.
26. Centers for Disease Control and Prevention. 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, et al. 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. Geneva: WHO; 2009.
29. Keller TT, van der Sluijs KF, de Kruif MD, Gerdes VE, Meijers JC, Florquin S, 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, Kalil A, Basson BR, Jamal HH, 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, Seppelt I, McLean AS. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2009;37:1-10.