

## Uso de proteína C activada en pacientes con neumonía aguda grave por influenza *AH1N1* o estacional en el Servicio de Medicina Crítica

Nancy Trujillo-Ramírez,\* Asiscló de Jesús Villagómez Ortiz,† José Vicente Rosas Barrientos,‡ Raquel Reyes Méndez,† Ricardo Guzmán Gómez,§ Suhey Reséndiz García\*

### RESUMEN

**Introducción:** La pandemia por el virus de influenza AH1N1 en 2009 y las graves complicaciones concomitantes abrió el debate para definir el manejo óptimo. Teniendo en cuenta que el mecanismo causante de muerte es la tormenta citocínica, consideramos que la proteína C activada podría mejorar el pronóstico de los enfermos.

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

**Material y métodos:** Estudio de cohorte histórica, comparando dos grupos de pacientes con choque séptico por neumonía aguda grave por *influenza A H1N1* o *estacional*, a uno se le administró proteína C activada asociada al manejo estandarizado y al otro únicamente el manejo estandarizado.

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

**Discusión:** El resultado debe considerarse de forma cautelosa dado el número de pacientes, su heterogeneidad y

### SUMMARY

**Background:** The emergence of the influenza H1N1 virus in 2009 and the serious complications concomitant began the debate to define the optimal treatment. Given that the mechanism causing of death is the «cytokine storm», we believe that activated protein C may improve the prognosis of these patients.

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

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

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

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

\* Médico Especialista en Medicina Crítica.

† Médico Jefe de Servicio. Unidad de Terapia Intensiva.

‡ Maestro en Ciencias, Jefe de la Unidad de Investigación.

† Médico Jefe de Servicio. Unidad de Terapia Intensiva.

§ Médico Coordinador de Áreas Críticas.

\* Médico Especialista en Medicina Crítica.

Hospital Regional 1° de Octubre ISSSTE. Unidad de Cuidados Intensivos.

Fecha de recepción: 20 de septiembre 2011

Fecha de aceptación: 24 de septiembre 2011

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/medicinacritica>

temporalidad de ingreso a UCI, así como el tipo de estudio.

**Conclusión:** El uso de proteína C activada aumentó la mortalidad en este grupo de pacientes con infección viral.

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

## INTRODUCCIÓN

La influenza es un padecimiento común en México y el mundo, se estima que pueden existir entre 50 y 100 mil muertes al año en USA.<sup>1</sup>

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

Inicialmente se utilizaron pruebas rápidas para el diagnóstico, las cuales no podían diferenciar entre los diferentes tipos de influenza A (*estacional o H1N1*) además de una sensibilidad variable de un 40 al 70%.<sup>2</sup> Al momento el método diagnóstico de elección es la PCR en tiempo real la cual se basa en detectar la unión de al menos tres oligonucleótidos del genoma del virus,<sup>3</sup> sin embargo ya se ha venido detectando variabilidad genética en dicho virus, aunado al tipo de muestra y el retraso en la toma ya que pacientes con más de 5 días de evolución pueden presentar resultados falsos negativos, y en adultos el aspirado con hisopos nasofaríngeos son preferibles para la toma de muestras, los especímenes de orofaringe y muestras de esputo pueden tener un menor rendimiento para la detección de virus.<sup>4</sup> Según las recomendaciones de la CDC la muestra deberá de tomarse en los primeros 4 días de inicio de los síntomas, almacenarse a 4 °C y procesarse en las primeras 72 horas para mantener sensibilidad del 86 al 100%.<sup>5</sup>

Los primeros informes de la gripe por el virus de la influenza A H1N1 reportaron que se trata de un virus más patógeno que el de la gripe estacional, causando infección severa y complicaciones en personas relativamente jóvenes y sanas. En México la letalidad general reportada fue de 2.2%, principalmente entre personas de 20 y 59 años.<sup>6</sup>

Las complicaciones graves más frecuentes son pulmonares y se dividen en neumonía primaria,

**Conclusion:** *The use of activated protein C increased mortality in this group of patients with viral infection source.*

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

neumonía bacteriana secundaria, neumonía atípica en huéspedes inmunocomprometidos y exacerbaciones de enfermedades pulmonares crónicas,<sup>7</sup> destacando además la presencia del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) en cualquiera de ellas.<sup>8</sup>

El tratamiento es principalmente de soporte con hidratación, uso de antipiréticos, apoyo ventilatorio de ser necesario, inicio temprano de tratamiento antiviral así como el uso de antibióticos en caso de sospecha de infección bacteriana agregada.<sup>9</sup>

Dentro del manejo ventilatorio es prioritario identificar la presencia de lesión pulmonar y SIRA e iniciar manejo con medidas de protección alveolar, según las recomendaciones avaladas por el estudio ARDSnet. Así mismo se sugirió el inicio temprano con esteroides a partir del tercer día de asistencia ventilatoria, con metilprednisolona, 1 mg/kg de peso cada 24 horas, según las recomendaciones obtenidas del estudio de Meduri para el manejo de pacientes con SIRA,<sup>10</sup> además por la presencia de insuficiencia suprarrenal asociado frecuentemente a pacientes con choque séptico y específicamente en el reporte de los casos de influenza aviar donde se encontró resistencia a los glucocorticoides.<sup>11</sup>

Jong et al, demostraron que la «hipercitonemia», catalogada por otros como «tormenta citocínica» produce gran respuesta inflamatoria y está asociada con casos severos de afección multiorgánica, con frecuencia mortal en enfermos con neumonía grave por influenza.<sup>12</sup>

En un estudio llevado a cabo por diferentes centros hospitalarios en España durante la pandemia por el virus de la influenza A H1N1 en 2009 se observó un aumento dramático de mediadores que estimulan las respuestas Th-1 (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-15, IL-12) y linfocitos Th-17 (IL-8, IL-9, IL-17, IL-6) en los pacientes graves. Se reportó además que la presencia de IL-15, IL-12p70 e IL-6 constituye un sello distintivo de la enfermedad crítica.<sup>13</sup>

Es bien sabido que los pacientes con sepsis cursan con una gran respuesta inflamatoria que es rápidamente activada sin importar el patógeno causal, generando la liberación de citocinas como IL-1,

IL-6 y FNTa, la activación de sistemas de coagulación y complemento, provocando la formación de trombos en la microcirculación llevando a la disfunción orgánica múltiple, por lo cual pensamos que la proteína C activada recombinante (drotrecogin alfa activado) podría disminuir la respuesta inflamatoria y modificar el curso de la enfermedad, dada su actividad moduladora en la respuesta inflamatoria, coagulación y fibrinólisis (figura 1).<sup>14</sup>

Durante el estudio PROWESS se observó que el beneficio en disminuir la mortalidad en un 6.1% de los pacientes con el tratamiento de proteína C activada fue consistente en los diferentes grupos de patógenos. De forma particular en dicho estudio se evaluaron únicamente 5 pacientes con cultivos positivos para virus sin embargo los datos son limitados.<sup>15</sup>

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

Hasta el momento no se ha documentado en ninguna bibliografía el uso de proteína C activada en este grupo de pacientes portadores de influenza, se realizó una búsqueda en la base de datos de MEDLINE de enero de 2001 a enero de 2010 con las palabras clave influenza A H1N1 y proteína C activada sin encontrar ningún resultado.

El objetivo general del estudio fue evaluar si el uso de proteína C activada disminuye la mortalidad en pacientes con choque séptico debido a neumonía aguda grave por infección por el virus de influenza.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte histórica, longitudinal, comparativo, estudiando los expedientes de los pacientes que ingresaron al servicio de UCI adultos durante la pandemia de influenza de marzo 2009 a marzo del 2010, con neumonía aguda grave y choque séptico por infección con el virus de *influenza A H1N1* o *estacional*. Se dividieron en dos grupos, uno con pacientes a los que se les administró proteína C activada asociada al manejo estandarizado sugerido por la OMS y a otro únicamente manejo estandarizado.

Se administró proteína C activada a pacientes con choque séptico, con fallo de dos o más órganos o con una puntuación de gravedad de APACHE-II mayor a 25 puntos, cabe mencionar que la proteína C activada es un fármaco aprobado para el uso de choque séptico.

Se incluyeron los casos probables (paciente que presentó signos y síntomas compatibles con la enfermedad con nexo epidemiológico) ya que en los primeros casos no se obtuvo el resultado de PCR y dado que el tiempo de retraso de ingreso al hospital fue en promedio 7 días, la prueba pudo ser falsa negativa.

Se excluyeron los expedientes de pacientes con tuvieron alguna contraindicación para el uso de proteína C activada como son: Pacientes moribundos o con limitación del esfuerzo terapéutico, insuficiencia renal crónica, hepatopatía crónica grave, hemorragia interna activa, patología intracraneal, neoplasia o herniación cerebral, uso simultáneo de heparina a

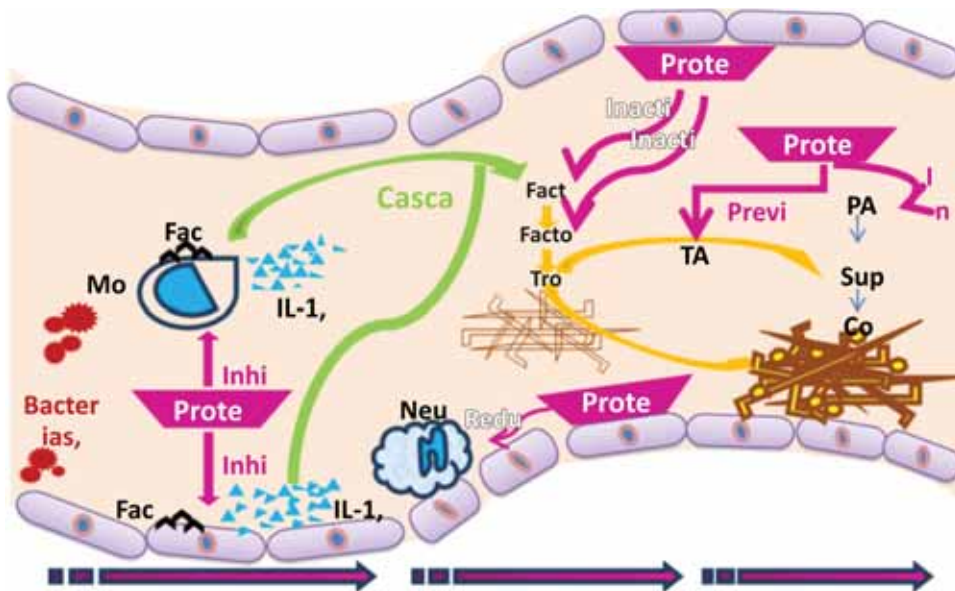


Figura 1. Mecanismo acción proteína C activada.

dosis anticoagulantes ( $\geq 15$  UI/kg/hora), diátesis hemorrágica conocida excepto la coagulopatía aguda asociada a la sepsis, trombopenia inferior a  $30,000/\text{mm}^3$ , pacientes con riesgo alto de hemorragia, por ejemplo: cirugía mayor o anestesia raquídea en las 12 horas previas, presencia de catéter epidural, cirugía prevista durante el periodo de infusión, historia en los tres meses previos de TCE grave, hemorragia cerebral o cirugía del SNC, historia de aneurisma o malformación vascular del SNC, diátesis hemorrágicas congénitas, hemorragia digestiva en las seis semanas previas, pacientes traumatizados con riesgo de hemorragia aumentado. Tratamiento con medicamentos que aumentan el riesgo de hemorragia: heparina no fraccionada o de bajo peso molecular a dosis mayores que profilácticas, anticoagulantes orales en los 7 días previos o con prolongación del tiempo de protrombina, aspirina en dosis de más de 650 mg/día en los tres últimos días, fibrinolíticos administrados en los tres últimos días, administración de inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa en los siete días previos, administración de más de 10,000 U de antitrombina en las 12 horas previas, estado hipercoagulable como déficit hereditario conocido de proteína C, proteína S o antitrombina, presencia de anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico o homocistinemia, episodio reciente de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar.

Se realizó un seguimiento de los parámetros clínicos y bioquímicos a los 30 días de estancia, registrando datos demográficos, comorbilidades, escala de APACHE-II, SOFA, disfunciones orgánicas, datos de SIRA, tiempo de uso de vasopresores, parámetros bioquímicos y mortalidad.

El estudio fue aprobado por el comité ética y de investigación del hospital.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizaron medidas de frecuencia, tendencia central para y Ji cuadrada con alfa de 0.05 para variables cualitativas, para variables continuas pruebas de comparación dependiendo de su distribución.

En variables cualitativas análisis univariado y regresión logística para estimar la relación entre dos variables.

### RESULTADOS

Se incluyeron un total de 29 pacientes, de los cuales 19 fueron casos confirmados de influenza

AH1N1 por prueba de PCR, 3 de influenza estacional y 7 fueron casos probables, de estos últimos a 2 pacientes no se les realizó estudio diagnóstico por no contar con el recurso y en 5 la prueba fue negativa (figura 2).

En cuanto al género 16 fueron mujeres y 13 hombres.

El promedio de edad fue de  $50 \pm 13.4$  años, con un mínimo de 23 y un máximo de 78 años, el grupo de edad más afectado fue de los 50 a 59 años.

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

Los días de retraso entre el inicio de los síntomas y el ingreso al hospital en todos los pacientes fueron de  $7.5 \pm 4.2$  días. Fue mayor en los casos probables en 8.7 días.

El tipo de muestra fue principalmente exudado faríngeo en 58% en ambos grupos, seguido de lavado bronquial en el grupo de casos confirmados 32% (cuadro I).

La distribución de los pacientes en cuanto a casos confirmados y probables fue homogénea (cuadro II).

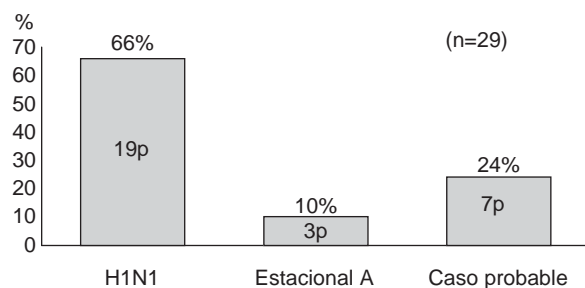


Figura 2. Distribución de pacientes.

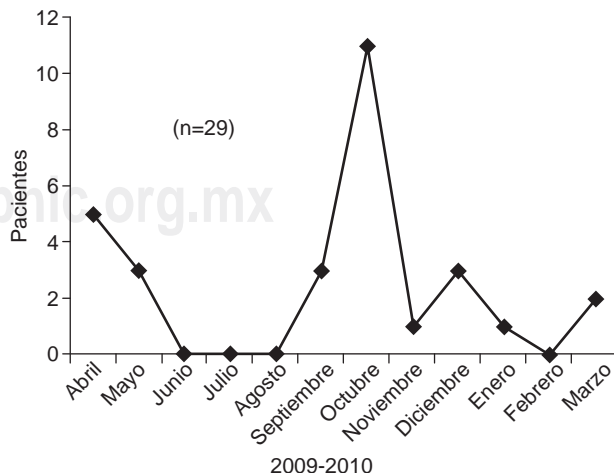


Figura 3. Incidencia por meses.

**Cuadro I. Tipo de muestra utilizado para el diagnóstico con PCR.**

Tipo muestra	Grupo		
	Confirmado n = 22	Probable n = 7	
No se realizó	0 0%	2 28.6%	2 6.8%
Exudado faríngeo	13 44.8%	4 57.1%	17 58.6%
Exudado nasofaríngeo	2 9.1%	0 .0%	2 6.9%
Lavado bronquial	7 31.8%	1 14.3%	8 27.6%
Total	22 75.9%	7 24.1%	29 100.0%

No hubo diferencia estadística en cuanto la sobrevivida a 30 días de los pacientes confirmados y los casos probables 40.9 vs 43% con una  $p \geq 0.05$ .

En el *cuadro III* se observa que la severidad no representó diferencias estadísticamente significativas de acuerdo a las escalas. En cuanto a los parámetros bioquímicos, los pacientes que recibieron proteína C activada tuvieron una mayor elevación de procalcitonina y DHL, teniendo el último parámetro significancia estadística con una  $p .02$ .

Del total de los pacientes sobrevivieron el 41%. De los pacientes en los que se utilizó proteína C activada sobrevivieron 33%, mientras que los pacientes con tratamiento convencional sobrevivieron 66%, lo cual fue estadísticamente significativo con una  $p$  de .018.

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

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

\* En variables cualitativas se reportan frecuencia y porcentaje en cuantitativas promedio y DE. NS no significativo.

Los pacientes que fallecieron tuvieron mayor elevación en la escala de APACHEII y SOFA al egreso lo cual fue estadísticamente significativo (*cuadro IV*).

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

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

Los pacientes con uso de proteína C activada presentaban en proporción un mayor número de órganos con disfunción orgánica múltiple (*figura 4*).

Los días de estancia fue menor en los pacientes con uso de proteína C activada dada la mayor mortalidad.

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

En el *cuadro VI* podemos ver que los pacientes que cursaban con 2 disfunciones sobrevivieron en 100%, con 3 disfunciones sobrevivieron 46%, mien-

**Cuadro III. Características de los pacientes de acuerdo a tratamiento con proteína C activada\*.**

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

\* En variables cualitativas se reportan frecuencia y porcentaje en cuantitativas promedio y DE. NS no significativo.

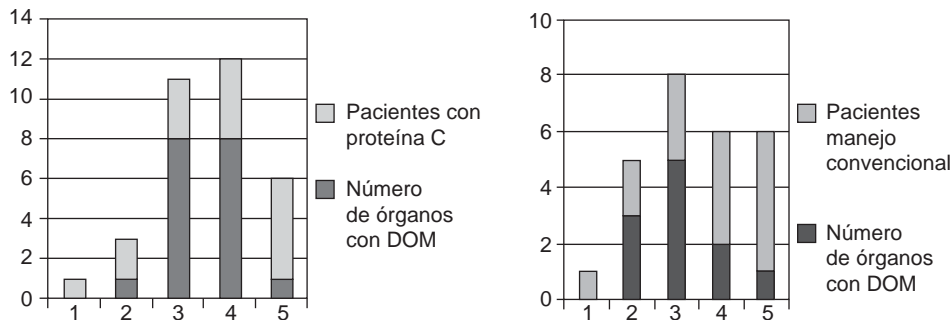
tras que los que cursaban con 5 disfunciones fallecieron 100%.

**DISCUSIÓN**

La aparición de la nueva pandemia por el virus de influenza A H1N1 en abril del 2009 y el hecho de que se acompañaba de graves complicaciones tanto intra como extrapulmonares llevaron al mundo médico al debate para definir el manejo óptimo que disminuyera la alta tasa de mortalidad.<sup>16</sup>

En nuestro hospital dado que la mayoría de los pacientes que ingresaron a terapia intensiva con neumonía aguda grave presentaban choque séptico y disfunción orgánica múltiple les fue administrado proteína C activada como parte del manejo con el objetivo de disminuir la tasa de mortalidad tal y como lo reporta el estudio PROWESS.<sup>15,17</sup>

Los pacientes acudieron de forma tardía a solicitar valoración médica en un promedio de 7 días; siendo mayor en 8.7 días en los casos en que el resultado de la prueba de PCR fue negativo, por lo que la prueba pudo dar resultados falsos negativos.



**Figura 4.** Distribución de pacientes en cuanto al número de órganos con falla.

**Cuadro IV.** Características de los pacientes de acuerdo a sobrevida\*.

Características	Sobrevida (n = 12)	Defunción (n = 17)	P= < 0.05
Días estancia	17 ± 8	10 ± 7	.01
Cultivo positivo	9 (75%)	5 (29%)	NS
Comorbilidades	4 (33%)	12 (70%)	NS
APACHE ingreso	18	19	NS
APACHE egreso	8	27	.001
SOFA ingreso	8	8	NS
SOFA egreso	3	10	.001
Criterios SIRS ingreso	2	2.4	NS
Criterios SIRS egreso	1.5	3	.001
Lactato ingreso mmol/L	1.5	1.9	NS
DHL (U/L)	364	810	.008
Glucosa	153	189	NS
Procalcitonina (ng/mL)	2.2	2.3	NS
Leucocitos (mm <sup>3</sup> )	7900	6147	NS
Linfocitos (mm <sup>3</sup> )	1271	1017	NS
Neutrófilos (mm <sup>3</sup> )	6958	4970	NS
Plaquetas (uL)	223333	152298	NS
CD4	234	278	NS
CD8	328	103	0.5
Cortisol	29	49	NS

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

Según las características generales ambos grupos fueron homogéneos. Todos presentaron disfunción respiratoria y cardiovascular.

En los pacientes en los que se realizó conteo de CD4 y CD8, todos presentaron cifras disminuidas, pese a que hasta en 44% de los casos no existía comorbilidad, lo cual nos indica que los pacientes se encontraban en estado de inmunosupresión por la infección, esto abre el campo para futuros estudios e investigar el rol de dicho conteo como factor pronóstico.

Al realizar el análisis univariado entre uso de proteína C activada y la mortalidad de forma cruda, se encontró que en este grupo la tasa de mortalidad a 30 días fue más alta, teniendo significancia estadística  $p: .018$ ; sin embargo al efectuar un análisis estratificado con relación a las pruebas bioquímicas pronósticas y número de disfunciones se pudo

**Cuadro V. Uso temprano de proteína C activada y sobrevida.**

		Sobrevida a 30 días		Total
		Sí	No	
< 24 h	% dentro de 24 hrs	4	10	14
	% Sobrevida a 30 días	28.6%	71.4%	100.0%
		100.0%	71.4%	77.8%
> 24 h	% después 24 hrs	0	4	4
	% Sobrevida a 30 días	.0%	100.0%	100.0%
		.0%	28.6%	22.2%
Total		4	14	18
		22.2%	77.8%	100.0%
		100.0%	100.0%	100.0%

**Cuadro VI. Mortalidad según número de órganos con disfunción.**

		Sobrevida a 30 días		Total
		Sí	No	
No. org. con dom	2	4	0	4
		100.0%	.0%	100.0%
	3	6	7	13
		46.2%	53.8%	100.0%
	4	2	8	10
		20.0%	80.0%	100.0%
	5	0	2	2
		.0%	100.0%	100.0%
Total		12	17	29
		41.4%	58.6%	100.0%

determinar que este grupo tuvo una mayor tasa de incidencia con mayor número de disfunciones y mayores alteraciones en parámetros bioquímicos como elevación de DHL, elevación de procalcitonina y linfopenia, lo que puede explicar la mayor mortalidad. Este resultado debe considerarse de forma cautelosa dado el número restringido de pacientes, tiempo de ingreso a UCI (en promedio 7 días de retraso) y temporalidad.

Los cuatro pacientes que sobrevivieron en los que se usó proteína C activada, ésta se inició en las primeras 24 horas, lo que podría reforzar que cuando se utiliza debe ser de manera temprana.

Es de importancia señalar que el número de disfunciones orgánicas repercutió directamente en la mortalidad ya que los que ingresaban con 4 disfunciones fallecieron 80% y los que presentaron 5 disfunciones fallecieron en 100%.

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

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

Aun en nuestro medio existe retraso en la solicitud de la atención médica, que a su vez hace que el inicio del manejo no se aplique en el tiempo óptimo, lo cual pudiera explicar la ausencia de efecto benéfico reportada en nuestros pacientes, aunado al mayor número de fallas orgánicas en este grupo de enfermos.

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

## CONCLUSIONES

El uso de proteína C activada aumentó la mortalidad en este grupo de pacientes con choque séptico debido a infección viral. Sin embargo en la gran mayoría de los enfermos la proteína C activada fue usada en pacientes con retraso en promedio de 7 días de inicio de los síntomas y desconocemos el tiempo de inicio de las disfunciones a su ingreso a UCI, aunque también es cierto que los únicos 4 pacientes que sobrevivieron en los que se usó proteína C activada, ésta se inició en las primeras 24 hrs de ingreso UCI.

Debe de efectuarse un diagnóstico temprano de la presencia de neumonía aguda grave por influenza AH1N1, siendo importante el establecimiento de



valores pronósticos para inicio de tratamiento de forma inmediata.

Deberá estudiarse la aplicación de proteína C activada en infecciones de origen viral, ya que pudiera existir dentro de la fisiopatología algún mecanismo que la haga poco útil en este padecimiento o tal vez esté relacionada la eficacia con el uso temprano del fármaco.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Villagómez OAJ. La pandemia de Influenza A H1N1: ¿la pandemia esperada? *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int*. 2010;24:6-7.
- Trexler HM. In The Clinic Influenza. *Annals of Internal Medicine* 2009;ITC5-1-16.
- Biere B, Schweiger B, Nitsche A. Influenza A H1N1 diagnostics: the first, the fastest, and the most *reliable*. *Lancet Infect Dis* 2009;9:721-722.
- Harper S, Bradley J, Englund J, File T, Gravenstein S, et al. Seasonal Influenza in Adults and Children Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2009;48:1003-1032.
- Guía provisional sobre recolección de muestras, procesamiento y pruebas en pacientes presuntamente infectados con el virus de la nueva influenza A (H1N1). <http://espanol.cdc.gov/enes/h1n1flu/update.htm>. 2010:1:08.
- Fajardo-Dolci GE, Hernández-Torres F, Santacruz-Varela J, Rodríguez-Suárez J, Lamy P, et al. Perfil epidemiológico de la mortalidad por influenza humana A (H1N1) en México. *Salud Pública de México* 2009;51:361-371.
- Rothberg M, Haessler S, Brown R. Complications of Viral Influenza. *Am J Med* 2008;121:258-264.
- Rothberg M, Haessler S. Complications of seasonal and pandemic influenza. *Crit Care Med* 2010;38[Suppl.] DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181c92eeb.
- Acciones para contener la transmisión de influenza A (H1N1) en el país*. SSA. 2009.
- Meduri GU, Golden E, Freire A, Taylor E, et al. Methylprednisolone Infusion in Early Severe ARDS. *CHEST* 2007;131:954-963.
- Carter MJ. A rationale for using steroids in the treatment of severe cases of H5N1 avian influenza. *Journal of Medical Microbiology* 2007;56:875-883.
- Jong D, Simmons C, Thanh T, Hien V, Smith G, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med* 2006;12:1203-1207.
- Bermejo-Martin J F, Ortiz de Lejarazu R, Pumarola T, Rello J, Almansa R, et al. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Critical Care* 2009;13.
- Remick DG. Pathophysiology of sepsis. *Am J Pathol* 2007;170:1435-1444.
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, La Rosa SP, Dhainaut JF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;10: 699-709.
- Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon SL, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, et al. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009;361:680-689.
- Restrepo M, Anzueto A. Severe community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin N Am* 2009;23:503-520.

Correspondencia:

Dr. Nancy Trujillo-Ramírez.

Unidad de Cuidados Intensivos

Avenida Instituto Politécnico Nacional Núm. 1669

Colonia Magdalena de las Salinas.

Delegación Gustavo A. Madero

07300. México. D.F.

Teléfono: 57528098.

Fax: 55863027.

E-mail: jordana\_ntr@excite.com