

# Factores pronósticos de sobrevida en pacientes con neumonía por el virus de la influenza A (H1N1) internados en la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos del Hospital Regional 1° de Octubre

Villagómez AJ,\* Reséndiz S,† Rosas BV,§ Méndez R,\* Guzmán R‡

## RESUMEN

**Objetivo:** El propósito es conocer los factores de riesgo de la neumonía por influenza A (H1N1).

**Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, ingresados a la UCI de febrero de 2009 a enero de 2010. Se incluyeron 69 casos de neumonía que cumplieron los criterios de inclusión: 36 pacientes con cuadro clínico para influenza A (H1N1), 19 fueron positivos para influenza A (H1N1), 7 para influenza estacional y 10 fueron negativos. Se compararon sus características basales y se determinaron los factores pronósticos.

**Resultados:** La disfunción renal, hepática y cardiovascular fueron más frecuentes en los no sobrevivientes ( $p = 0.04$ , 0.035, 0.033, respectivamente) al igual que la necesidad de requerir aminas vasoactivas ( $p = 0.049$ ) y drotrecogina alfa activada ( $p = 0.048$ ). Los no sobrevivientes presentaron menor número de días de estancia en la UCI ( $p = 0.019$ ), mayor puntaje de APACHE y SOFA al egreso ( $p = 0.001$ ) y mayor número de disfunciones orgánicas ( $p = 0.003$ ). La razón de momios de 0.20 con relación a la mortalidad en los que no desarrollaron SIRA ( $p = 0.004$ ). No hubo diferencias en la sobrevida entre el grupo de influenza A y sin ella.

**Conclusiones:** Los factores pronósticos de sobrevida en los pacientes con influenza A (H1N1) fueron la presencia de menos disfunciones orgánicas, más días de estan-

## SUMMARY

**Objective:** In order to determine which prognostic factors we found in patients with diagnosis of community acquired pneumonia by A H1N1 Influenza.

**Design, setting and patients:** This study was done to compare outcomes between patients with pneumonia by A H1N1 influenza from February 1, 2009 to January 30, 2010. The study retrospectively compared 69 patients with the inclusion criteria; 36 patients had clinic frame and PCR-RT test for A H1N1 influenza; 19 patients were positive to H1N1 A Influenza; 7 patients were stational A influenza and 10 patients were negative to influenza.

**Results:** The dysfunction of kidney, hepatic and cardiovascular at the same that the requirement of vasoactive amines were more frequent in non survivors patients ( $p < 0.05$ ). Non survivors stayed more days in ICU, more APACHE and SOFA points and more organs with disfunction ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** We found less organs with disfunction in survivors patients, the patients without SIRA had a better prognostic and the mortality was the same in patients with and without A H1N1 influenza.

**Key words:** Prognostic factors, pneumonia, A H1N1 influenza.

\* Jefe de Terapia Intensiva Hospital 1° de Octubre, ISSSTE.

† Médico adscrito a Terapia Intensiva, CMN Siglo XXI, IMSS.

§ Jefe de Investigación del Hospital 1° de Octubre, ISSSTE.

‡ Coordinador de Urgencias y Terapia Intensiva Hospital 1° de Octubre, ISSSTE.

cia en la UCI, así como puntuación baja de APACHE y SOFA al egreso. El no desarrollo de SIRA fue protector. No hubo diferencia en la sobrevida de pacientes con influenza A H1N1 y sin ella.

**Palabras clave:** Factores pronósticos, neumonía, influenza A H1N1.

## INTRODUCCIÓN

Se considera a la neumonía desde el punto de vista histopatológico como «aquella infección en el alvéolo, vías aéreas distales e intersticio pulmonar y que se manifiesta por un aumento del peso pulmonar, remplazo del parénquima pulmonar por consolidaciones y presencia de leucocitos, eritrocitos y fibrina en el espacio alveolar». Desde el punto de vista clínico, la neumonía es considerada como «una constelación de signos y síntomas» ( fiebre, escalofríos, tos, dolor torácico, producción de esputo, hipohipertermia, aumento en la frecuencia respiratoria, egofonía, estertores, sibilancias, frote pleural) asociada con al menos una opacidad en la radiografía de tórax.<sup>1</sup>

La neumonía representa una de las principales causas de muerte en todo el mundo con una mortalidad, en el caso de aquellas adquiridas en la comunidad, de 1% cuando el manejo es ambulatorio y de 5% cuando requieren hospitalización, mientras que es de 25% en pacientes intubados y hasta 50% en aquellos que requieren aminas vasoactivas (dopamina, norepinefrina).<sup>2</sup>

En el 2009, el INEGI reportó a la neumonía en el lugar 18° en mujeres y 13° en hombres como causa de egreso hospitalario por morbilidad, con un reporte de casos de 37,757 y 31,887, respectivamente.<sup>3</sup> Se encuentra posicionada en nuestro país como la causa número 8 de mortalidad, de acuerdo a esta misma institución.

El reconocimiento de factores de riesgo y de la gravedad de la misma es crucial para establecer las prioridades en el manejo, sobre todo para determinar el lugar donde debe ser atendido, ya sea ambulatorio, hospitalario o en la Unidad de Cuidados Intensivos.

En cuanto a la etiología puede ser: por bacteriana, por protozoarios, viral, por hongos, etcétera. O bien, por la manera en donde es adquirida, ya sea neumonía adquirida en la comunidad o la neumonía nosocomial, que, a su vez, puede ser asociada a la ventilación mecánica y la neumonía asociada al cuidado de la salud, que se relacionan a mayor mortalidad porque es generada frecuentemente por organismos multidrogorresistentes.

Dentro de las neumonías adquiridas en la comunidad sobresale el virus de la influenza, que en los últimos años han cobrado mucha importancia dado el incremento de la mortalidad asociada a grupos de riesgo distintos a los que se presentaban previamente.

El virus de la influenza pertenece a la familia ortomixovirus RNA segmentados y que se clasifican en A, B y C con base en sus proteínas estables.<sup>4</sup> Los virus A y B son los patógenos más comunes capaces de causar enfermedades serias de las vías respiratorias bajas. La influenza A se clasifica con base en sus glucoproteínas de superficie: hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N), las cuales son neutralizadas en presencia de anticuerpos. La influenza tipo A es encontrada en humanos, otros mamíferos y pájaros. Han ocurrido 3 pandemias: la de 1918 (H1N1), en 1957 (H2N2) y en 1968 (H3N2). En 1997 se presentó en el suroeste de Asia la influenza A (H5N1) previamente conocida en pájaros. La influenza estacional es una causa de enfermedades respiratorias en invierno.<sup>5</sup>

En México no existían cifras acerca de la incidencia de esta enfermedad debido a la falta de pruebas de laboratorio disponibles para la detección del virus. La Secretaría de Salud publicó al día 19 de julio del 2010 reportó 72,548 casos confirmados de influenza A H1N1 con un total de 1,316 defunciones, ocupando el primer lugar el grupo de edades entre los 30 y 39 años.<sup>6</sup>

Los casos se han presentado en toda la República Mexicana con una distribución de 12% en el Distrito Federal, 6% en el Estado de México, 6% en San Luis Potosí, 6% en Nuevo León y 70% en el resto de los estados.

La transmisión del virus se realiza por medio de partículas de aerosol, al toser o estornudar, al contacto y a la exposición de gotas en membranas mucosas. El periodo de incubación se estima entre 1 y 7 días similares a la influenza estacional. Se asume que las personas infectadas empiezan a eliminar el virus un día antes de que se presenten los síntomas; 80% de los pacientes expulsan el virus en 5 días, 40% a los 7 días y 10% a los 10 días. Los niños y los jóvenes pueden eliminarlo hasta por 10

días y los inmunosuprimidos durante semanas.<sup>7</sup> Se reportan en Estados Unidos hasta 36,000 muertes y 200,000 admisiones hospitalarias por año con una afección importante a niños menores de 5 años, seguido de ancianos y después adultos.<sup>8</sup>

La presentación típica es fiebre, tos, vómito, mialgias y dolor de cabeza (siendo alterado en personas ancianas), infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax, hipoxemia y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. El diagnóstico se realiza con base en la presentación clínica, aunque pueden realizarse cultivos, detección de antígenos, serología y pruebas de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RCP-TR). Las muestras se obtienen de un raspado nasal, esputo, secreción endotraqueal y lavado broncoalveolar. El cultivo viral es la mejor técnica para la identificación del virus, las pruebas rápidas para la detección de influenza A y B tienen una sensibilidad de 50-60%.<sup>9</sup>

Los factores de riesgo para las complicaciones de influenza A (H1N1) son las cardiopatías, neurompatías, diabetes, enfermedades renales, reumatológicas, demencia, evento vascular cerebral, por lo que los programas de vacunación deben cubrir principalmente a estos grupos de pacientes. Otros factores de riesgo son las embarazadas y los que padecen alguna inmunosupresión.

Al igual que la influenza estacional puede complicarse con infecciones altas (sinusitis, otitis media, croup), infecciones respiratorias bajas (neumonía por influenza primaria, la neumonía bacteriana secundaria, neumonía debido a patógenos inusuales y huéspedes inmunocomprometidos), complicaciones neurológicas (encefalopatía, encefalitis, convulsiones febriles y estado epiléptico), cardíacas (pericarditis y miocarditis), en el sistema musculoesquelético (rabdomiólisis), síndrome de choque tóxico e infecciones bacterianas secundarias con sepsis.<sup>10</sup>

Utilizamos las definiciones operacionales descritas por la OMS. La descripción del caso clínico es aquella enfermedad febril respiratoria aguda (fiebre de más de 38°C) con el cuadro clínico compatible con la enfermedad:

- Caso confirmado de influenza A (H1N1): Individuo con detección de influenza A (H1N1) por medio de laboratorio por uno o más de los siguientes exámenes: PCR-TR, cultivo viral o elevación mayor a 4 veces de los anticuerpos neutralizantes.
- Caso probable de influenza A (H1N1): Se define como aquel individuo con prueba de influenza A positivo sin tipificación, aquel individuo con la

enfermedad clínicamente compatible o quien fallece de una enfermedad respiratoria aguda no explicada quien es considerado ser compatible epidemiológicamente.

- Caso sospechoso de influenza A (H1N1): Persona de cualquier edad que presente fiebre mayor a 38 °C y que se acompañe de uno o más de los siguientes síntomas: tos, dolor de garganta, rinorrea, letargo en niños menores de un año y dificultad respiratoria.

Sin duda la neumonía por influenza A (H1N1) ha tenido una presentación inusual, afectando a diferente población y con una mortalidad mucho más elevada que la influenza estacional, modificándose por tanto, los factores pronósticos útiles para determinar la evolución y gravedad de los pacientes. Dado el poco tiempo que ha pasado entre el inicio de la pandemia por influenza A (H1N1) existen pocos artículos publicados en donde muestren factores pronósticos de sobrevida, destacándose los siguientes: en el 2009 se publicó un artículo en donde compararon los sobrevivientes de A (H1N1) contra los no sobrevivientes; se encontró que los pacientes que fallecieron presentaron escalas de APACHE más elevadas en comparación con los no sobrevivientes (26 vs 18) con una  $p = 0.001$ , las plaquetas se encontraban en cifras más bajas en los que fallecieron con una  $p = 0.05$ , además de que la población fue más joven en los no sobrevivientes con una edad promedio de 42 años con una  $p = 0.007$ .<sup>13</sup>

Un estudio observacional hecho en México de 58 pacientes críticos con diagnóstico de influenza A (H1N1) reportó que la escala APACHE superior a 28 a la admisión a la UCI es un factor de mal pronóstico con una  $p = 0.001$ , así también como la presión arterial media de 63 mmHg con una  $p = 0.001$ , PEEP superior a 15 ( $p = 0.006$ ) y la CPK 1,059 con una  $p = 0.003$ .<sup>14</sup>

En Nueva Zelanda se realizó un estudio de cohorte, en donde se estudiaron 608 pacientes con influenza A (H1N1) internados en la UCI, de los cuales 16.9% fallecieron y 83.1% se dieron de alta vivos. Encontraron tres factores de mal pronóstico por medio de una análisis de regresión multivariado logístico: ventilación mecánica invasiva al momento del ingreso a la UCI (razón de momios (RM) 2.56%, IC 95%, 3.05 a 9.94,  $p = 0.0001$ ), la presencia de comorbilidad ( $p = 0.0001$ , RM 2.56, IC 95%, 1.52-4.3) y edad mayor (RM 1.02, IC 95%, 1.01 a 1.04,  $p = 0.002$ ).<sup>15</sup>

En un estudio de casos y controles realizada en Manitoba, Canadá, se muestra un estudio compa-

rativo entre los pacientes manejados ambulatoriamente contra aquellos internados en la UCI, mostrando que la presencia de cualquier comorbilidad es un factor de mal pronóstico (RM 3.19, IC 1.07-9.52) así también, como los síntomas de más de dos días al inicio del tratamiento (RM 8.24, IC 2.82-24.1) y el grupo étnico o primera nación (RM 6.52, IC 2.04-20.8).<sup>16</sup>

En México, encontraron que los 71 de los 122 pacientes fallecidos por influenza A (H1N1) tenían algún padecimiento diagnosticado con anterioridad o alguna comorbilidad tal como la DM o la obesidad. Los afectados fueron predominantemente más jóvenes (20-59 años) y presentaron también una demora en la atención médica recibida (6.2 días).<sup>17</sup>

Los factores predictivos se encuentran bien estudiados en las neumonías adquiridas en la comunidad; sin embargo, con el impacto en la mortalidad que se ha presentado en los pacientes con influenza A (H1N1) se requieren más estudios epidemiológicos que nos ayuden a determinar el comportamiento y evolución de la enfermedad.

## OBJETIVOS

Establecer marcadores pronósticos de sobrevida en pacientes hospitalizados con neumonía secundaria al virus de influenza A (H1N1) en la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos (*figura 1*).

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional, retrospectivo, de cohorte con reporte transversal, que incluyó expedientes de pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del 1 de febrero de 2009 al 31 de enero de 2010.

### a) Universo de estudio

El grupo de expedientes de pacientes mayores de 18 años ingresados a la UCI del Hospital Regional 1º de Octubre del periodo del 1 de febrero del 2009 al 31 de enero del 2010.

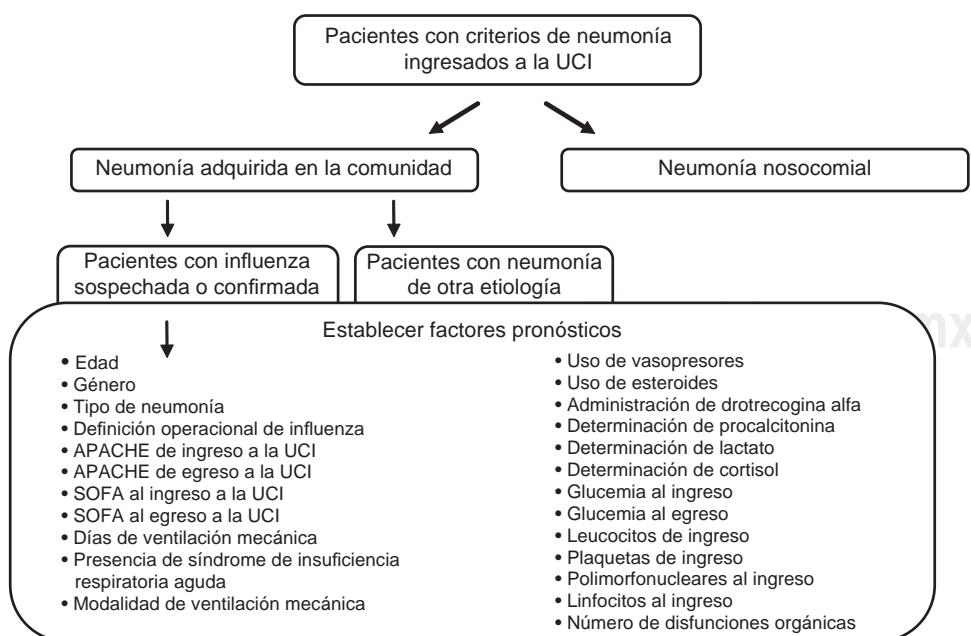
### b) Marco conceptual

#### Criterios de inclusión (para los expedientes)

- Completos.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con criterios diagnósticos de neumonía por influenza A (H1N1) confirmada y sospechada.
- Pacientes procedentes del mismo hospital.
- Con egreso hospitalario.

#### Criterios de exclusión

- Pacientes trasladados a otra unidad.
- Pacientes quienes al momento de ingresar a la UCI presenten ausencia de signos vitales.



#### Criterios de eliminación

- Expedientes en los que no concordó el nombre del paciente ingresado.
- Pacientes quienes se trasladaron a otra unidad.

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Se aplicaron medidas de frecuencia y tendencia central para variables cuantitativas dependiendo su distribución, pruebas paramétricas o no paramétricas con alfa de 0.05.
- Para variables cualitativas se aplicó Ji cuadrada.
- En la construcción del modelo se realizó con regresión logística.
- Dependiendo del número de unidades de investigación recolectadas, se podrá aplicar análisis de sobrevida con curvas de Kaplan-Meier y para comparar las curvas se realizará un análisis de Log.

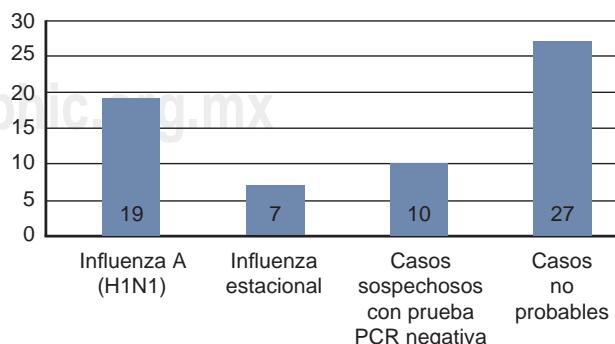
#### RESULTADOS

- En el Hospital Regional 1 de Octubre en el periodo comprendido del 1 de abril del 2009 al 31 de enero del 2010, se detectaron 303 casos probables de infección por influenza A (H1N1) en todos los grupos de edad, correspondiendo a 160 casos en mayores de 18 años. De los 160 se les realizó determinación de PCR en tiempo real a 145 pacientes dando positivo para influenza A (H1N1) en 45 pacientes, influenza estacional en 18, prueba negativa 53 con cuadro clínico compatible para influenza A (H1N1), rechazo de muestras 2 y resultado no especificado en 27 pacientes.
- De los 45 pacientes con diagnóstico confirmado de influenza A (H1N1) se hospitalizaron 41 pacientes (91.1%), reportándose 26 altas por mejoría, 1 alta por traslado y 14 defunciones. Los otros 4 pacientes (8.8%) se manejaron de manera ambulatoria con seguimiento de 7 días de terminado.
- De los 18 casos de influenza estacional se hospitalizaron 17. Doce se dieron de alta hospitalaria por mejoría y 5 fallecieron. Sólo un paciente se manejó ambulatoriamente con seguimiento terminado a los 7 días.
- En cuanto a los 53 casos con prueba negativa se presentaron 34 altas por mejoría, 2 altas por traslado, 7 ambulatorios con seguimiento terminado y 10 defunciones.
- En la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos del hospital, se manejaron en el periodo señalado 102 casos de neumonía, incluyéndose 2 grupos:

las adquiridas en la comunidad (69 casos) y las de tipo nosocomial (33 casos).

- Para este estudio sólo se tomaron en cuenta las neumonías adquiridas en la comunidad que ingresaron a la UCI, del total de 69 casos se excluyeron 6 por no cumplir con los criterios de inclusión, 1 por ingresar a la UCI sin signos vitales, 1 por ser trasladado a otra unidad y 4 por contar con expediente incompleto.
- Finalmente, la muestra estudiada fue de 63 casos constituida por 34 hombres (54%) y 29 mujeres (46%).
- En la Unidad de Cuidados Intensivos se realizaron 36 determinaciones de PCR (*figura 2*) en pacientes con sospecha de infección por influenza A (H1N1) de las cuales, 19 pacientes tuvieron influenza A (H1N1) confirmada, 7 por influenza estacional y las otras 10 se consideraron como casos sospechosos para influenza A (H1N1) (en 9 porque el cuadro clínico fue compatible con la enfermedad pero la prueba resultó negativa y en una muestra de un paciente con cuadro clínico sospechoso para influenza A (H1N1) por extraviarse el resultado en el procesamiento de la misma). En el resto de los casos de las neumonías adquiridas en la comunidad (27 casos) no se realizó la determinación del PCR por no considerarse casos probables.

Se establecieron características demográficas de todos los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, así también como de manera independiente para el grupo de los casos de influenza A (H1N1) [influenza A (H1N1) confirmado y sospechoso] y al grupo de los de no influenza A (H1N1) (que corresponden a los casos no probables y neumonías estacionales) (*cuadro 1*).



**Figura 2.** Clasificación de las neumonías adquiridas en la comunidad que ingresaron a la UCI.

**Cuadro I. Características demográficas de neumonía comunitaria manejada en la UCI.**

Características	Neumonía total (n = 63)	Neumonía, casos no influenza A (H1N1) (n = 35)	Influenza A (H1N1) confirmada y casos sospecha (n = 28)	<i>p</i>
Género				
Masculino	34	20	14	(NS)
Femenino	29	15	14	(NS)
Escolaridad				
Nula	3	1	2	(NS)
Primaria	15	6	9	
Secundaria	10	6	4	
Bachillerato	11	8	3	
Licenciatura	14	7	7	
Maestría	1	0	1	
Desconocido	8	6	2	
Estado civil				
Soltero	12	6	6	(NS)
Casado	34	17	17	
Viudo	7	5	2	
Divorciado	2	1	1	
Unión libre	2	1	1	
Se desconoce	5	5	0	
Comorbilidad previa	41	23	18	(NS)
Disfunción renal	34	19	15	(NS)
Disfunción pulmonar	55	29	26	(NS)
Disfunción cardiovascular	46	23	23	(NS)
Disfunción hepática	37	16	21	0.023
Disfunción gastrointestinal	3	2	1	(NS)
Disfunción hematológica	10	7	3	(NS)
Disfunción neurológica	10	7	3	(NS)
Requerimiento de hemodiálisis	10	2	1	(NS)
Ventilación mecánica	55	29	26	(NS)
Presencia de SIRA	37	15	22	0.004
Modo de ventilación				
VAC	57	32	25	(NS)
VOAF	2	1	1	
Pronación	14	7	7	(NS)
Respondedor a la pronación	6	3	3	(NS)
Uso de esteroides	32	16	16	(NS)
Administración de drotrecogina alfa	25	12	13	
Motivo de suspensión de drotrecogina alfa				
Sangrado de tubo digestivo	2	2	0	(NS)
Contraindicación relativa	4	2	2	(NS)
Otros sangrados	2	1	1	(NS)
Tipo de muestra para PCR				
Exudado faríngeo	22	5	17	
Lavado traqueal	11	2	9	
Exudado nasofaríngeo	2	1	1	
Motivo de egreso de la UCI				
Mejoría	33	18	15	
Defunción	27	15	12	(NS)
Máximo beneficio	3	2	1	
Motivo egreso hospitalario				
Mejoría	29	15	14	(NS)
Defunción	34	20	14	

SIRA: síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. PCR: reacción en cadena de polimerasa. VAC: ventilación en asisto-control. VOAF: ventilación oscilatoria de alta frecuencia.

De los 63 pacientes que ingresaron a la UCI con diagnóstico de neumonía comunitaria se egresaron por mejoría en el caso de 33 pacientes (52.3%), defunción con 27 pacientes (42.9%) y máximo beneficio con 3 pacientes (4.8%). De los 33 pacientes que se dieron de alta por mejoría, 4 fallecieron en piso. Todos los pacientes dados de alta por máximo beneficio también fallecieron. La mortalidad al egreso hospitalario fue de 53%.

De los 19 casos de influenza A (H1N1) confirmada, 9 fueron dados de alta, 9 fallecieron y 1 fue dado de alta por máximo beneficio.

Los que tuvieron PCR negativa pero que fueron casos compatibles con influenza A (H1N1) fueron 10, y de éstos, 6 fueron dados de alta por mejoría, 3 por defunción y 1 por máximo beneficio.

De los 7 casos que presentaron influenza estacional, 2 se dieron de alta de la UCI por mejoría, uno de ellos sobrevivió al egreso hospitalario y el otro falleció en piso de Medicina Interna. Los otros 5 egresaron de la UCI por defunción.

En cuanto a presentación, manejo y respuesta de los pacientes con influenza A (H1N1) confirmada y sospechada se encontró que la disfunción renal, hepática y cardiovascular fueron más frecuentes en el grupo de no sobrevivientes ( $p = 0.04$ , 0.035, 0.033, respectivamente). Este comportamiento fue similar para la necesidad de requerir aminas vasoactivas ( $p = 0.049$ ) y drotrecogina alfa activado ( $p = 0.048$ ).

**Cuadro II. Diferencias de presentación, manejo y respuesta entre sobrevivientes y no sobrevivientes del grupo de pacientes de influenza A (H1N1) confirmada y sospechada.**

	Sobrevivientes (n = 15)	No sobrevivientes (n = 14)	Valor de $p$
Comorbilidad previa al ingreso	9	9	(NS)
Disfunción renal	5	10	0.040
Disfunción hepática	8	13	0.035
Disfunción cardiovascular	11	13	0.033
Disfunción pulmonar	13	14	(NS)
Disfunción gastrointestinal	0	1	(NS)
Disfunción hematológica	0	3	(NS)
Disfunción neurológica	0	3	(NS)
Apoyo con hemodiálisis	1	0	(NS)
Ventilación mecánica	13	14	(NS)
Presencia de SIRA	11	11	(NS)
Pacientes pronados	3	4	(NS)
Pacientes respondedores a la pronación	1	2	(NS)
Necesidad de aminas vasoactivas	9	13	0.049
Administración de esteroides	7	9	(NS)
Administración de drotrecogina alfa	4	9	0.048

SIRA: síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

Al realizar la comparación del uso de ventilación, escalas pronósticas y resultados de laboratorio se logró determinar que sólo el nivel de leucocitos y polimorfonucleares marcó una diferencia estadísticamente significativa al tener un conteo menor en el grupo de influenza A (H1N1) en comparación con el grupo no influenza A (H1N1) (*cuadro III*).

Dentro del grupo de los pacientes con influenza A (H1N1) se compararon también las mismas variables entre los sobrevivientes y no sobrevivientes al egreso de la UCI encontrando que los pacientes que sobrevivieron presentaron más días de estancia en la UCI ( $p = 0.019$ ), menos disfunciones orgánicas ( $p = 0.003$ ), un APACHE y un SOFA de egreso más bajos ( $p = 0.0001$ ). El resto de las variables no fueron estadísticamente significativas.

Se graficaron también los días de aminas vasoactivas, ventilación mecánica, estancia en la UCI y hospitalaria, APACHE de ingreso y egreso, SOFA de ingreso y egreso y determinación sérica de procalcitonina, lactato, glucosa, leucocitos, neutrófilos, linfocitos y plaquetas respecto a la causa de egreso de la UCI y, de la neumonía sea caso o no influenza A (H1N1). Estadísticamente sólo fueron significativos los días de estancia en la UCI, las disfunciones orgánicas, el SOFA y APACHE al egreso, los cuales se marcaron con un (\*) (*figura 3*).

Se calculó la razón de momios con relación a la mortalidad entre los grupos de influenza A (H1N1) positivos versus los negativos y el no desarrollar

**Cuadro III. Comparación de las escalas pronósticas y de los exámenes de laboratorio en el grupo de pacientes con influenza A (H1N1) y de no influenza A (H1N1).**

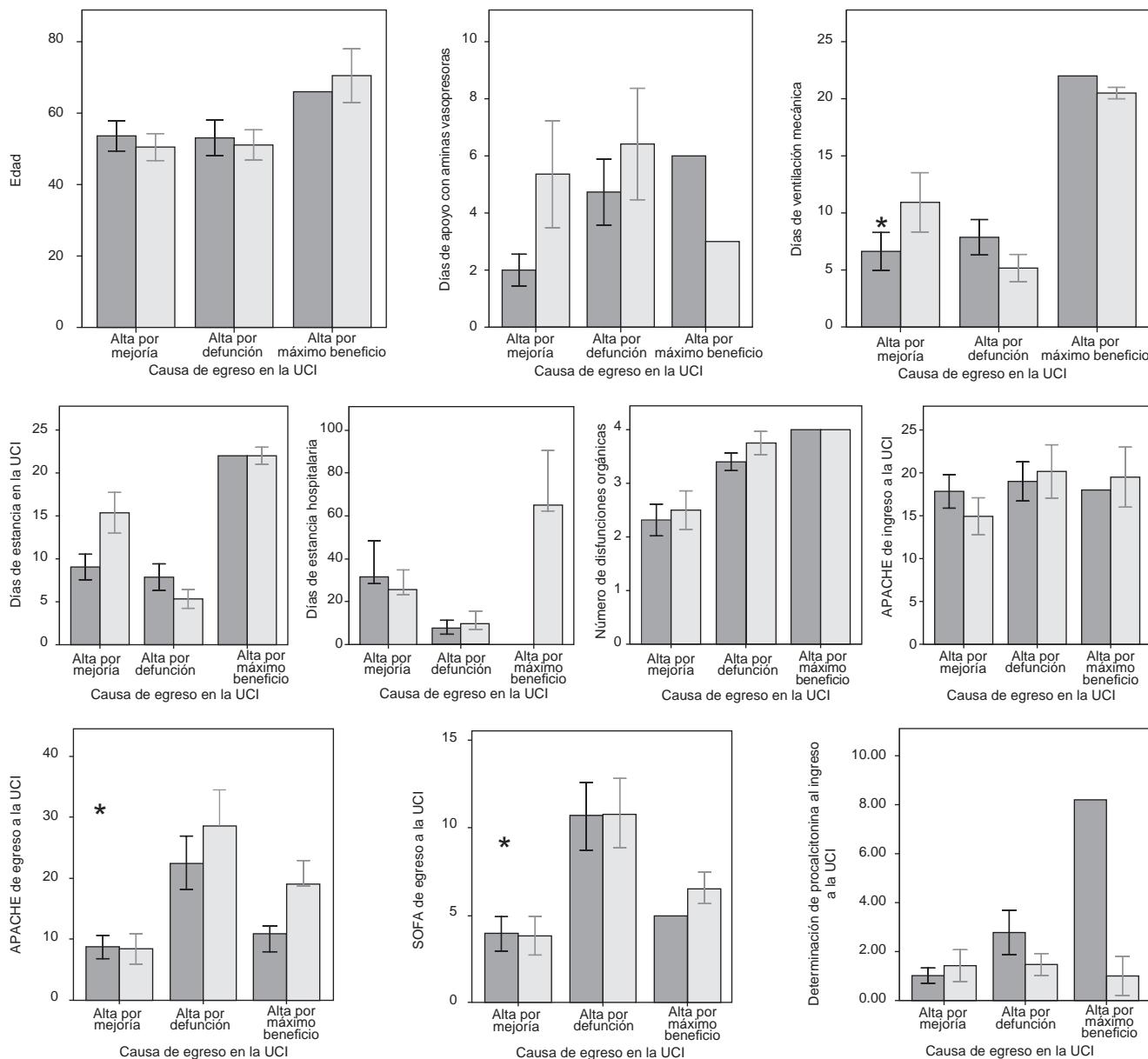
	Neumonía por influenza A (H1N1) confirmada y sospechadas (n = 29)	Neumonías por otras causas (n = 34)	Valor de p
Edad (años)	52.18 (23/78)	53.74 (17/88)	NS
Ventilación mecánica (días)	9.14 ± 8.41	7.60 ± 7.00	NS
Días de estancia en la UCI	11.54 ± 8.75	8.91 ± 6.51	NS
Días de estancia hospitalaria	14 ± 19.47	9.50 ± 25.90	NS
Número disfunciones orgánicas	3.14 ± 1.23	2.83 ± 1.17	NS
APACHE ingreso	17.50 ± 9.30	18.34 ± 8.42	NS
APACHE egreso	17.82 ± 12.38	14.71 ± 9.34	NS
SOFA ingreso	8.57 ± 3.60	7.14 ± 3.14	NS
SOFA egreso	7.04 ± 4.34	6.86 ± 4.46	NS
Lactato ingreso, mmol	1.83 ± 1.20	2.64 ± 3.40	NS
Procalcitonina ingreso µg/dL	1.41 ± 1.74	2.16 ± 2.40	NS
Cortisol al ingreso, µg/dL	59.76 ± 71.62	23.72 ± 16.65	NS
Glucemia ingreso, µg/dL	162.43 ± 88.24	163.37 ± 62.93	NS
Glucemia al egreso, mg/dL	147.96 ± 68.94	155.49 ± 86.83	NS
Leucocitos al ingreso, mg/dL	7,546.43 ± 4,167.02	10,560 ± 5,579.27	0.020
Polimorfonucleares al ingreso, mg/dL	5,852.50 ± 3,690.17	8,480.54 ± 5,134.02	0.016
Linfocitos al ingreso, mg/dL	1,160.36 ± 879.22	1,445.63 ± 2,170.72	NS
Plaquetas al ingreso, mg/dL	15,8246 ± 68,773.32	190,514.29 ± 109,039.75	NS
Duración administración drotrecogina alfa	84.57 ± 25.12	81.38 ± 28.88	NS
Tiempo inicio de drotrecogina alfa	24.57 ± 33.80	29.08 ± 27.69	NS

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. APACHE: Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

**Cuadro IV. Comparación de las escalas pronósticas y los exámenes de laboratorio en sobrevivientes y no sobrevivientes del grupo de pacientes con influenza A (H1N1).**

	Sobrevivientes (n = 15)	No sobrevivientes (n = 14)	Valor de p
Edad (años)	50 ± 13.66	53 ± 15.50	(NS)
Ventilación mecánica (días)	10.33 ± 9.64	7.37 ± 6.75	(NS)
Días de aminas vasoactivas	5.00 ± 6.89	5.93 ± 6.34	(NS)
Días de estancia en la UCI	14.73 ± 8.9	7.71 ± 6.98	0.019
Días de estancia hospitalaria	24.67 ± 16.95	17.86 ± 22.52	(NS)
Número disfunciones orgánicas	2.47 ± 1.30	3.79 ± 0.69	0.003
APACHE ingreso	14.47 ± 7.99	20.07 ± 9.99	(NS)
APACHE egreso	8.27 ± 4.68	27.21 ± 10.25	0.0001
SOFA ingreso	7.47 ± 2.74	9.36 ± 4.37	(NS)
SOFA egreso	3.73 ± 2.08	10.21 ± 3.59	0.0001
Lactato ingreso, mmol	1.51 ± 1.03	2.11 ± 1.31	(NS)
Procalcitonina ingreso, ng/dL	1.47 ± 2.06	1.40 ± 1.40	(NS)
Cortisol al ingreso, µg/dL	58.03 ± 89.28	60.80 ± 70.62	(NS)
Glucemia ingreso, µg/dL	135 ± 43.88	188.21 ± 112.63	(NS)
Glucemia al egreso, mg/dL	125.07 ± 47.99	170.86 ± 79.13	(NS)
Leucocitos al ingreso, mg/dL	8,346.67 ± 3,601.36	6,971.43 ± 4,712.08	(NS)
Polimorfonucleares al ingreso, mg/dL	6,451.33 ± 2,995.63	5,378.57 ± 4,287.94	(NS)
Linfocitos al ingreso, mg/dL	1,219.33 ± 742.12	1,142.86 ± 1,019.58	(NS)
Plaquetas al ingreso, mg/dL	172,053.33 ± 63,248.14	148,150.00 ± 74,285.05	(NS)
Duración administración drotrecogina alfa	96.00 ± 0.00	80.00 ± 28.93	(NS)
Tiempo inicio de drotrecogina alfa	15.75 ± 7.50	28.10 ± 39.79	(NS)

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. APACHE: Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.



**Figura 3.** Comparación de los 2 grupos de neumonía dependiendo la causa de egreso de la UCI por influenza A (H1N1) (barras oscuras) vs los otros casos (barras gris claro).

SIRA fue considerado como factor protector con significancia clínica y estadística (cuadro V).

Se corrieron los modelos de regresión logística sin encontrarse ningún modelo explicativo para la variable dependiente.

Se analizó la información aplicando curva de Kaplan-Meier (figura 4) para construir el modelo de sobrevida y aplicando la prueba de Long Rank se obtuvo una  $p$  de 0.664 no siendo significativa la diferencia en la sobrevida entre los 2 grupos de neumonía

manejados en la UCI, aunque podría haber influido en el resultado el hecho de que la «N» es pequeña.

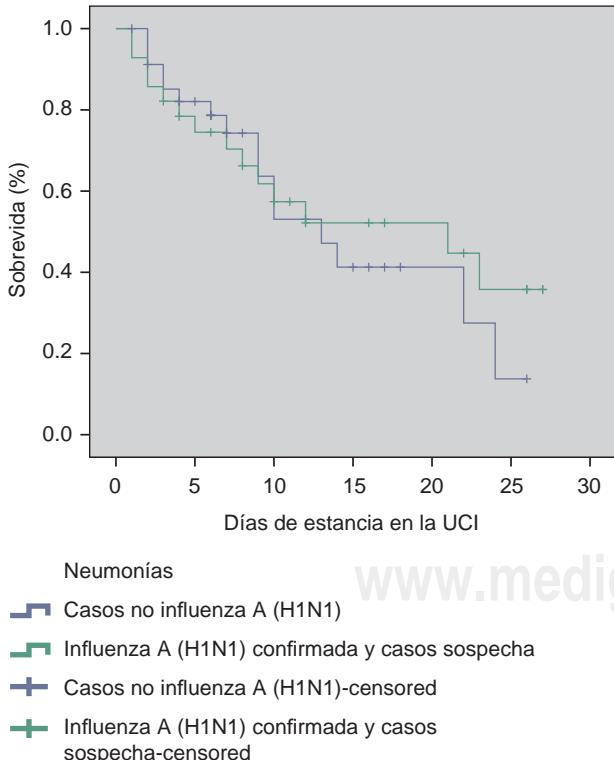
## DISCUSIÓN

En este estudio, se encontró que la determinación de leucocitos y de polimorfonucleares fue más baja en los pacientes que fallecieron por neumonía por influenza A (H1N1) que en el grupo de los pacientes de no influenza A (H1N1).

**Cuadro V.** Análisis univariado para la mortalidad en el grupo de pacientes con influenza A (H1N1) y de no influenza A (H1N1).

	Razón de momios	IC <sub>95%</sub>	Valor de <i>p</i>
Sexo			
Masculino	1.33	0.49-3.61	NS
Ser sano previo al evento	0.86	0.29-2.47	NS
Motivo de egreso hospitalario	0.75	0.27-2.03	NS
Disfunción renal	1.09	0.40-2.99	NS
Disfunción pulmonar	0.37	0.69-2.00	NS
Disfunción cardiovascular	0.41	0.12-1.37	NS
Disfunción hepática	0.28	0.09-0.82	NS
Disfunción gastrointestinal	1.63	0.14-19.03	NS
Disfunción hematológica	2.08	0.48-8.93	NS
Disfunción neurológica	2.08	0.48-8.93	NS
Ventilación mecánica	0.46	0.08-2.58	NS
No desarrollo de SIRA	0.20	0.06-0.62	0.004
Pronación	0.77	0.23-2.56	NS
Respondedor a la pronación	1.33	0.14-11.92	NS
Uso de vasopresores	0.68	0.21-2.18	NS
Uso de esteroides	0.62	0.23-1.71	NS
Uso de drotrecogina alfa	0.60	0.21-1.66	NS
Requerimiento de hemodialisis	1.63	0.14-19.03	NS

SIRA: síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

**Figura 4.** Curva de Kaplan-Meier donde se muestra la sobrevida del grupo de pacientes con influenza A (H1N1) confirmada y casos sospecha, en comparación con los pacientes del grupo no influenza A (H1N1).

La mortalidad entre los grupos de influenza A (H1N1) positivos *versus* los negativos y el no desarrollar SIRA fue considerado como factor protector con significancia estadística.

Se observó también que los pacientes que fallecen por influenza A (H1N1) en comparación con el grupo no influenza A (H1N1) presentan más días de ventilación mecánica, más disfunciones orgánicas, linopenia más severa, escalas de severidad APACHE de egreso y SOFA ingreso y egreso más altos. Sin embargo, no tuvieron significancia estadística, muy probablemente porque el grupo estudiado fue pequeño.

Comparando ahora los sobrevivientes de los no sobrevivientes del grupo A (H1N1) se encontró que estos últimos presentaban mayor incidencia de disfunción renal (*p* = 0.040), hepática (*p* = 0.035), cardiovascular (*p* = 0.033) y mayor frecuencia de administración de drotrecogina alfa activada (*p* = 0.048). Hallazgos similares se han encontrado en otros estudios, tal como el realizado en México, donde encontraron menos disfunciones orgánicas y mejores oxemias en los sobrevivientes en comparación con los no sobrevivientes.<sup>18</sup>

En otros estudios realizados en 2009 en Canadá y México encontraron de manera independiente que las escalas de severidad APACHE III y SOFA fueron más altas en los pacientes que fallecieron por

influenza A (H1N1) en comparación con los sobrevivientes.<sup>13,18</sup> En otra publicación del 2009 también en México, los únicos predictores de sobrevida que encontraron fueron la escala de APACHE y SOFA al ingreso con menos puntaje en comparación a los que no sobrevivieron, ambas con una  $p$  de 0.001, así también como la determinación de CPK con incremento hasta de 1,059 U/L en los no sobrevivientes ( $p = 0.0003$ ).<sup>14</sup>

En este estudio se encontró que la edad de los pacientes en el grupo de los que fallecieron fue discretamente mayor en comparación con los que sobrevivieron; sin embargo, estadísticamente no fue significativo a diferencia de otros estudios donde sí encontraron significancia con una  $p$  de 0.007.<sup>6,13</sup>

Otro hallazgo de relevancia es que la mortalidad fue más alta en los pacientes con influenza estacional en comparación con los del grupo A (H1N1), contrario a lo que se ha descrito previamente en otros estudios. Sin embargo, una limitante importante de nuestro estudio es el reducido tamaño de la muestra.

La neumonía por influenza A (H1N1) fue muy similar en los 2 géneros, siendo diferente a otros estudios, tal como el publicado en Canadá en el 2009 por el autor Arand Kumar,<sup>13</sup> donde encontró una presentación más frecuente y con mayor número de defunciones en el sexo femenino ( $p = 0.007$ ) y el de Zarychanski, en donde reportó también mayor afección a este sexo ( $p = 0.030$ ).<sup>16</sup>

La presencia de comorbilidad no afectó en este estudio el pronóstico de los pacientes con influenza A (H1N1), a diferencia de lo recomendado por el *Centers for Disease Control and Prevention*, quien ha descrito que la presencia de enfermedades previas puede incrementar el riesgo de complicaciones, hospitalizaciones y muerte.<sup>19</sup> Otros estudios han encontrado también un incremento hasta del 3.19 de RM con un intervalo de confianza de 95% para una enfermedad más severa.<sup>16</sup>

Otra consideración a realizar en nuestro estudio es que los no sobrevivientes del grupo de influenza A (H1N1) tuvieron menos días de estancia en la UCI a diferencia de los sobrevivientes del mismo grupo, muy probablemente debido a que la severidad de la enfermedad era mayor falleciendo antes, en promedio a los 7.71 días con una DE de  $\pm 6.98$  días con una  $p$  de 0.019.

Por medio de una regresión logística que se aplicó a los dos grupos de pacientes con neumonía, no se encontró un modelo explicativo para la sobrevida.

Se analizó la información aplicando las curva de Kaplan-Meier para construir un modelo de sobrevida,

utilizando la prueba de Long Rank, sin encontrarse diferencias estadísticas significativas entre el grupo de influenza A (H1N1) y el de no influenza A (H1N1).

Consideramos que nuestro estudio tiene algunas limitaciones. La principal es el tamaño de la muestra, además de que la prueba de PCR en tiempo real se realizó solamente en aquellos pacientes con cuadro clínico sugestivo para influenza A (H1N1), por lo que no se puede asegurar que el grupo de pacientes sin influenza A (H1N1) no presentaba la enfermedad con una presentación distinta. Otra limitación es que no se compararon los índices de oxigenación, deshidrogenasa láctica y niveles de creatinina fosfoquinasa entre los pacientes, ni se consideraron tampoco como factores pronósticos. Y otro punto importante que debió tomarse en cuenta es el índice de masa corporal que ha sido considerado en otros estudios como predictor en los casos de lesión pulmonar aguda.<sup>17,20</sup>

En conclusión, este estudio muestra que los factores pronósticos de sobrevida en los pacientes con influenza A (H1N1) fueron la presencia de menos disfunciones orgánicas, mayor estancia en la UCI, así también como escalas de severidad APACHE y SOFA al egreso más bajos. También se encontró que no hubo diferencia en la sobrevida de los pacientes con influenza A (H1N1) en comparación con los casos no influenza A (H1N1). Sin embargo, se requieren más estudios con una cantidad más grande de pacientes para determinar otros factores pronósticos de sobrevida.

## CONCLUSIONES

En este estudio se encontró que la determinación de leucocitos y de polimorfonucleares fue más baja en los pacientes que fallecieron por neumonía por influenza A (H1N1) que en el grupo de los negativos.

Los factores pronósticos de sobrevida en los pacientes con influenza A (H1N1) fueron la presencia de menos disfunciones orgánicas, más días de estancia en la UCI, así también como escalas de severidad APACHE y SOFA al egreso más bajos.

También se encontró que no hubo diferencia en la sobrevida de los pacientes con influenza A (H1N1) en comparación con los casos de no influenza A (H1N1).

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Por ser un trabajo de investigación de tipo retrospectivo no aplican las consideraciones éticas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Marrie TJ, Campbell D, Walker S, Loe D. *Pneumonia*. In: *Harrison's principles of internal medicine. Textbook of Internal Medicine*. 16<sup>th</sup> ed. United States of America: The McGraw-Hill Companies; 2005:1530-1533.
2. Restrepo M, Anzueto A. Severe community acquired pneumonia. *Infect Dis Clin N Am* 2009;23:503-520.
3. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. *Mujeres y hombres en México 2009*. 13 ed.
4. Pons MW. Isolation of influenza virus ribonucleoprotein from infected cells. Demonstration of the presence of negative-stranded RNA in viral RNP. *Virology* 1971;46:149-160.
5. Springer GF, Schwick HG, Fletcher MA. The relationship of the influenza virus inhibitory activity of glycoproteins to their molecular size and sialic acid content. *Proc Natl Acad Sci USA* 1969;64:634-641.
6. <http://portal.salud.gob.mx/contenidos/noticias/influenza/estadisticas.html>. Accesado el 25 de julio del 2010.
7. Sullivan SJ, Jacobson RM, DowdLe WR, Poland GA. 2009 H1N1 Influenza. *Mayo Clinic Proc* 2010;85(1):64-76.
8. Thompson W, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson L. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289:179-186.
9. Falsey A. Community-acquired viral pneumonia. *Clin Geriatr Med* 2007;23:535-552.
10. Glezen WP, Decker M, Perrotta DM. Survey of underlying conditions of persons hospitalized with acute respiratory disease during influenza epidemics in Houston, 1978-1981. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:550-555.
11. [http://www.who.int/csr/disease/swineflu/WHO\\_case\\_definition\\_swine\\_flu\\_2009\\_04\\_29.pdf](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/WHO_case_definition_swine_flu_2009_04_29.pdf). Accesado el 20 de febrero del 2010.
12. [http://influenza.inmegen.gob.mx/boletin\\_secretaria/lineamiento\\_28abr09.pdf](http://influenza.inmegen.gob.mx/boletin_secretaria/lineamiento_28abr09.pdf). Accesado el 20 de febrero del 2010.
13. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook, D, Marshall J, Lacroix J. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009;302:E1-E8.
14. Domínguez G, Lapinsky S, Macías A, Pinto R, Espinoza L, de la Torre M. Patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009;302:1880-1887.
15. The ANZIC Influenza Investigators. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *2009;361:1925-34.*
16. Zarychanski R, Stuart T, Kumar A, Doucette M, Lawrence E, Kettner J. Correlates of severe disease in patients with 2009 pandemic influenza (H1N1) virus infection. *CAMJ* 2010;182:257-264.
17. Fajardo G, Hernández F, Santacruz J, Rodríguez J, Lamy P, Arboleja H, Gutiérrez R. Perfil epidemiológico de la mortalidad por influenza humana A (H1N1) en México. *Salud Pública Mex* 2009; 51:361-371.
18. Perez P, de la Rosa-Zamboni D, Ponce S, Hernández M, Quiñones F, Bautista E. Pneumonia and respiratory failure from Swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009;361:680-689.
19. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5208a1.html>. Accesado el 17 de marzo del 2010.
20. Louie J, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009;302:1896-1902.

## Correspondencia:

Dr. Asisclo de Jesús Villagómez Ortiz.  
Presidente del Colegio Mexicano de Medicina Crítica  
E-mail: asisclo\_villagomez@yahoo.com