



## Epidemiología y manejo del paciente crítico con infección por influenza A H1N1 en el Hospital Ángeles Pedregal

Enrique Díaz Greene, \* Federico Rodríguez Weber, \*\* Carmen Ojeda-López, \* Pamela Salcido de Pablo\*

### RESUMEN

**Objetivo:** describir los factores demográficos y clínicos en los pacientes críticos con infección por influenza AH1N1 (s-AH1N1), la estrategia implantada y su asociación con morbilidad y mortalidad en esta población de pacientes.

**Material y método:** estudio retrospectivo, observacional y analítico efectuado con 29 pacientes con infección probable o confirmada (mediante PCR) por s-AH1N1 ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México, entre abril y noviembre de 2009.

**Resultados:** los pacientes estudiados eran jóvenes ( $43 \pm 16$  años), con ataque al estado general, fiebre, tos, disnea y cianosis. La comorbilidad más frecuente fue la obesidad en 25% de los casos. Los pacientes que fallecieron tenían menor edad, menor presión arterial media y concentraciones de creatinina más elevadas que los que supervivieron. Todos los pacientes recibieron tratamiento con inhibidor de neuramidasa durante 5 días, antibióticos y 3 (37.5%) de ellos requirieron ventilación mecánica.

**Conclusiones:** el virus de la influenza A H1N1 tiene predisposición por pacientes jóvenes, con comorbilidades asociadas, la más frecuente es la obesidad. Tiene peor pronóstico el hecho de tener insuficiencia renal e hipotensión arterial al ingreso. Los pacientes tratados con antiviral a su ingreso, antibiótico y probablemente esteroides intravenosos, tienen mejor evolución.

**Palabras clave:** influenza AH1N1, paciente crítico, mortalidad, pronóstico

### ABSTRACT

**Objective:** To describe clinical and demographical factors in critically ill patients with influenza AH1N1 (s-AH1N1), and to evaluate the correct management, and the relation with mortality and morbidity.

**Material and Method:** Retrospective study of 29 critically ill patients with probable or confirmed infection (by PCR) with s-AH1N1 in Hospital Angeles Pedregal in Mexico city, infection that occurred between April and November of 2009.

**Results:** All studied patients were young ( $43 \pm 16$  years old), that presented fever, cough, dispnea, and cyanosis. The most frequent comorbidity associated was obesity, which occurred in 25% of cases. The patients that died were younger, had hypotension and elevated creatinine levels. All patients used neuraminidase inhibitors for five days, and antibiotic therapy, and three of them (37.5%) required mechanical ventilation.

**Conclusions:** Influenza A H1N1 virus has predisposition for young patients, especially if they have associated comorbidities, being more frequent the obesity. Patients with renal insufficiency and hypotension have worst prognosis. There is a better evolution in patients treated with antiviral drugs, antibiotics, and possibly intravenous steroid.

**Key words:** influenza AH1N1, critically ill, mortality, prognosis

\* Médico especialista en Medicina Interna y Medicina Crítica.

\*\* Médico especialista en Medicina Interna.

\*\*\* Residente de Medicina Interna.

Hospital Ángeles Pedregal, Universidad La Salle, México. DF

Correspondencia: Dr. Enrique Díaz Greene. Hospital Ángeles Pedregal.

Recibido: 23 de febrero, 2010. Aceptado: febrero, 2010.

Este artículo debe citarse como: Díaz-Greene E, Rodríguez-Weber F, Ojeda-López C, Salcido de Pablo P. Epidemiología y manejo del paciente crítico con influenza A H1N1 en el Hospital Ángeles Pedregal. Med Int Mex 2010;26(4):319-323.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

**E**n abril 2009 se detectó la infección en México y Estados Unidos con un genotipo de influenza A H1N1 de origen porcino (s-AH1N1) distinto a la influenza estacional. La diseminación internacional de este virus llevó a que la Organización Mundial de la Salud declarara este evento como pandemia el 11 de junio de 2009; la última pandemia fue hace 41 años.<sup>1</sup> Para el 9 de octubre de 2009 se habían documentado en México 38,505 casos confirmados y 251 defunciones por s-AH1N1,<sup>2</sup> requiriendo en muchos de los casos ingreso a una Unidad de Cuidados Intensivos.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, observacional y analítico de los pacientes con infección probable o confirmada por s-AH1N1 que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Ángeles Pedregal entre abril y noviembre de 2009. Se empleó como documento fuente el expediente clínico y el archivo de laboratorio de cada paciente.

Se emplearon las definiciones del CDC para: 1) Caso sospechoso de infección por s-AH1N1: paciente con síntomas clínicos de infección por s-AH1N1: fiebre, tos, faringodinea, mal estado general, cefalea; 2) Caso probable de infección por influenza AH1N1: paciente con prueba de laboratorio positiva para influenza A, no tipificable con o sin síntomas clínicos; y 3) Caso confirmado de infección por s-AH1N1: paciente con confirmación por laboratorio de infección por virus H1N1 con o sin síntomas clínicos mediante PCR en tiempo real, cultivo viral o incremento en cuatro veces de anticuerpos neutralizantes contra virus H1N1.<sup>3</sup>

### Análisis estadístico

Se presentan los datos descriptivos de: frecuencias (porcentajes) para variables discretas y medias  $\pm$  desviación estándar o mediana y rango intercuartílico (RIQ) para variables continuas. Se aplicó la prueba de la T de Student para dos muestras o U de Mann-Whitney para variables cuantitativas y prueba exacta de Fisher para variables nominales. Se empleó el programa SPSS v15.01 (SPSS Inc. Chicago IL, EUA). Se consideraron con significancia estadística valores de  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

En el periodo de abril a noviembre de 2009 ingresaron 36 pacientes críticos a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Ángeles Pedregal con sospecha de infección por influenza AH1N1. De estos pacientes se excluyeron siete que no tenían datos de infección respiratoria.

Se estudiaron 29 pacientes, 25 hombres (86.2%) y 4 mujeres (13.7%), con edad promedio de  $59.4 \pm 18.9$  años. Se aplicó una prueba rápida de influenza en 13 (44.8%) de los casos, resultando positiva en 3 de ellos (23% de las pruebas aplicadas).

Se realizó PCR para influenza en 12 (41.3%) de los casos, que resultó positiva en 6 de ellos (50%) para s-

AH1N1 y en otro (8.3%) para influenza A estacional. En uno de los pacientes la primera muestra realizada resultó negativa para s-AH1N1 por PCR, pero fue positiva al repetirse durante la primera semana de internamiento.

Se analizaron los casos probables (2=6.89%) y confirmados (6=20.68%). Las características de la población estudiada están en el Cuadro 1.

La edad promedio de los casos fue de  $43 \pm 16$  años, el 100% eran varones, con un tiempo promedio de evolución de los síntomas de  $5 \pm 2.3$  días a su llegada a urgencias. El síntoma más frecuente fue: ataque al estado general en 8 (100%), tos en 7 (87.5%), que fue productiva en 5 (62.5%), disnea en 7 (87.5%), fiebre en 7 (87.5%) y cianosis en 4 (37.5%) de los casos.

El 62.5% de los pacientes tenía alguna comorbilidad; la más frecuente fue la obesidad en 2 (25%) con un índice de masa corporal promedio de todos los casos de 27.75. Otras enfermedades asociadas fueron EPOC y neoplasias (Cuadro 2). Las características clínicas y de laboratorio al ingreso de los pacientes se muestran en el Cuadro 3.

Se realizaron cultivos de secreción bronquial en 6 (75%) de los pacientes durante su estancia intrahospitalaria, y resultaron positivos en 66.66% de ellos. Los microorganismos aislados se enlistan en el Cuadro 4.

El 100% de los pacientes recibió oseltamivir a dosis de 75 mg dos veces al día durante cinco días y en uno de los casos se agregó ribavirina. Todos los pacientes recibieron, además, antibióticos (principalmente betalactámicos, macrólidos y quinolonas) y 2 (25%) de ellos antifúngicos. En 4 (50%) de los casos se administraron esteroides. Se requirió ventilación mecánica en 5 (37.5%) de los casos, durante una mediana de 2 (RIQ 0.5-12) días.

Fallecieron 3(37.5%) de los pacientes con una edad media de  $28 \pm 12$  años (Figura 1), con una mediana de 13.0 (RIQ 2.0-14.0) días de estancia intrahospitalaria, comparado con una edad media de  $51 \pm 9$  años y una mediana de 7 (RIQ 4.0 – 12.0) días de estancia intrahospitalaria en los supervivientes.

## DISCUSIÓN

En el periodo de abril a noviembre de 2009 se confirmó la infección por s-AH1N1 en 234 pacientes hospitalizados en el Hospital Ángeles Pedregal e infección por influenza A en 7, que fueron los pacientes críticos; 2.46% de todos

**Cuadro 1.** Características de los pacientes con infección por s-AH1N1 probable o confirmada de acuerdo con la supervivencia

	<i>Total</i>	<i>No supervivientes</i>	<i>Supervivientes</i>	<i>P</i> =
	<i>n</i> =8	<i>n</i> =3	<i>n</i> =5	
Edad, media ± DE, años	43±16.0	28 ±12.0	51 ± 9.0	0.016
Género masculino, n (%)	8 (100.0%)	3 (100.0%)	5 (100.0%)	
Tabaquismo, n (%)	2 (25.0%)	1 (33.3%)	1 (20.0%)	1.000
Estancia hospitalaria, mediana (RIQ)	9.5 (3.0-13.5)	13 (2.0-14.0)	7 (4.0-12.0)	0.655
<b>Síntomas</b>				
Tiempo de inicio, mediana (RIQ), días	5.5 (3.5-7.0)	7 (1.0-7.0)	5 (5.0-6.0)	0.645
Ataque al estado general, n (%)	8 (100.0%)	3 (100%)	5 (100.0%)	
Tos, n (%)	7 (87.5%)	3 (100.0%)	4 (80.0%)	1.000
Fiebre, n (%)	7 (87.5%)	2 (66.7%)	5 (100.0%)	0.375
Disnea, n (%)	7 (87.5%)	3 (100%)	4 (80.0%)	1.000
Expectoración, n (%)	5 (62.5%)	1 (33.3%)	4 (80.0%)	0.464
Mialgias, n (%)	3 (37.5%)	2 (66.7%)	1 (20.0%)	0.464
Síntomas gastrointestinales, n (%)	1 (12.5%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0.375
Cianosis, n (%)	4 (50.0%)	1 (33.3%)	3 (60.0%)	1.000
Odinofagia, n (%)	1 (12.5%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0.375
<b>Prueba rápida de influenza</b>				
Positiva, n (%)	3 (37.5%)	1 (33.3%)	2 (40%)	1.000
No realizada, n (%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (20%)	
<b>PCR para influenza AH1N1</b>				
Positiva, n (%)	6 (75%)	3 (100%)	3 (60%)	1.000
No realizada, n (%)	1 (12.5%)	0 (0%)	1 (20%)	

los casos confirmados de s-AH1N1 y 14.28% de influenza A internados en este centro.

La hospitalización por s-AH1N1 ocurre en todos los grupos de edad, pero la edad media es discretamente mayor al compararse con la de todos los casos (15-42 años). Son pocas las personas de edad avanzada (>65 años) que se encuentran entre los hospitalizados, con mayor mortalidad en mayores de 40 años.<sup>5</sup> La edad media de los pacientes en estado crítico en este estudio fue menor, como ha sido descrito por otros autores. A diferencia de lo encontrado en población canadiense,<sup>6</sup> en México las defunciones ocurren en pacientes de menor edad,<sup>7</sup> incluida la subpoblación de pacientes críticos, como ha sido reportado por Domínguez-Cherit et al.<sup>8</sup>

Los síntomas iniciales en nuestros pacientes fueron similares a los reportados en la bibliografía, fueron más frecuentes la fiebre, los síntomas respiratorios y el ataque

al estado general, y menos los síntomas gastrointestinales, que los pacientes de otros países.<sup>9</sup> La comorbilidad asociada con más frecuencia es la obesidad, que en nuestra población fue menor a lo reportado,<sup>6,8</sup> sin relación con mayor mortalidad comparada con pacientes no obesos.

Los pacientes que fallecieron tuvieron menor presión arterial media al ingreso y mayores concentraciones de azoados. La hipotensión ha sido descrita por otros autores con mayor mortalidad, dentro del espectro de disfunción orgánica,<sup>8</sup> no así la elevación de azoados. Los pacientes que fallecieron presentaron menores cifras leucocitarias, con predominio linfocítico.

No se encontró relación entre la sobreinfección bacteriana y la mortalidad de los pacientes. Sin embargo, se recomienda iniciar el tratamiento con antibióticos en todos los pacientes con neumonía viral severa, prefiriendo la combinación de un betalactámico de amplio espectro

**Cuadro 2.** Principales comorbilidades en la población de acuerdo con la definición de caso

	Probable/Definitivo <i>n</i> =8	Probable/Definitivo	Sospechosos	Total
		<i>n</i> (%) de pacientes	<i>n</i> =16	<i>n</i> =24
Cualquier comorbilidad	5 (62.5%)	12 (75.0%)	17 (70.8%)	
Obesidad	2 (25.0%)	2 (13.3%)	4 (16.7%)	
Diabetes tipo 1 o 2	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)	
Hipertensión	0 (0.0%)	7 (43.8%)	7 (29.2%)	
Neoplasias	1 (12.5%)	3 (18.8%)	4 (16.7%)	
EPOC	1 (12.5%)	4 (25.0%)	5 (20.8%)	
Enfermedad autoinmunitaria	0 (0.0%)	1 (6.3%)	1 (4.2%)	
Insuficiencia renal crónica	0 (0.0%)	1 (6.3%)	1 (4.2%)	
Enfermedad neurológica	1 (12.5%)	2 (13.3%)	3 (12.5%)	
Poliomielitis	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)	
Esclerosis múltiple	0 (0.0%)	1 (6.3%)	1 (4.2%)	
Parkinson	0 (0.0%)	1 (6.3%)	1 (4.2%)	
Enfermedad cardiaca	0 (0.0%)	5 (31.3%)	5 (20.8%)	
Cardiopatía isquémica	0 (0.0%)	2 (12.5%)	2 (8.3%)	
Arritmias	0 (0.0%)	3 (18.8%)	3 (12.5%)	

**Cuadro 3.** Características clínicas y tratamiento de los casos de infección por s-AH1N1 probable o confirmada de acuerdo con la supervivencia

	No sobrevivientes <i>n</i> =3	Sobrevivientes <i>n</i> =8	
<b>Características clínicas al ingreso</b>			
Frecuencia cardiaca, media ± DE, x min	107.3±11.0	103.4±11.9	P=0.659
Frecuencia respiratoria, media ± DE, x min	24.3±9.3	24.2±37.8	P=0.977
Tensión arterial media, media ± DE, mmHg	63.3 ±14.5	84.7±8.7	P=0.038
Saturación de O <sub>2</sub> , media ± DE, %	67.5±10.6	80.4±18.0	P=0.402
Leucocitos, mediana (RIQ), x 10 <sup>9</sup> /L	5.3 (4.3-29.3)	6.4 (4.8-6.5)	P=0.881
Neutrófilos totales, media ± DE, x 10 <sup>9</sup> /L	3.6 (0.3-4.4)	5.1 (3.9-5.6)	P=0.118
Linfocitos totales, media ± DE, x 10 <sup>9</sup> /L	5.8 (0.9-9.1)	9.5(7.9-11.6)	P=0.092
BUN, mediana ± DE, mg/dL	28.9±5.0	17.9±6.2	P=0.042
Creatinina, media ± DE, mg/dL	1.3±0.3	1.1±0.3	P=0.341
Cultivo de secreción bronquial positivo	1 (33.3%)	3 (60.0%)	P=0.400
<b>Tratamiento</b>			
Antivirales, n (%)	3 (100.0%)	5 (100.0%)	
Antibiótico, n (%)	3 (100.0%)	5 (100.0%)	
Antifúngico, n (%)	1 (33.3%)	1 (20.0%)	P=1.000
Esteroides, n (%)	1 (33.3%)	4 (80.0%)	P=0.464
Ventilación mecánica, n (%)	3 (100%)	2 (40.0%)	P=0.196

**Cuadro 4.** Microorganismos aislados en los pacientes con influenza AH1N1

**Caso 1**

*Acinetobacter baumanii*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Candida albicans*

**Caso 2**

*Staphylococcus hominis*  
*Stenotrophomonas maltophilia*  
*Enterobacter cloacae*  
*Escherichia coli*  
*Candida glabrata*

**Caso 3**

*Staphylococcus cohnii*  
*Staphylococcus epidermidis*  
*Candida albicans*

**Caso 4**

*Candida albicans*

disminuir la progresión de la enfermedad y la tasa de mortalidad.

**REFERENCIAS**

1. Vaqué RJ, Gil CJ, Brotons AM. Principales características de la pandemia por el nuevo virus influenza A (H1N1). Medicina Clínica 2009;133(13):513-521.
2. Secretaría de Salud. Situación actual de la epidemia. <http://portal.salud.gob.mx/sites/salud/descargas/pdf/influenza/presentacion20091009.pdf>. Accesado el 1 de febrero 2010.
3. Interim guidance on case definitions to be used for investigations of novel influenza A (H1N1) cases. Sitio de Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/casedef.htm>. Consultado el 4 de junio 2009.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Update: novel influenza A (H1N1) virus infections-worldwide, May 6, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58:453-8.
5. World Health Organization. Situation updates - Pandemic (H1N1) 2009, 9 October, 2009. [http://www.who.int/csr/don/2009\\_10\\_09/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2009_10_09/en/index.html). Accesado el 4 de febrero 2010.
6. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, et al. Critically ill patients with 2009 Influenza A(H1N1) in Canada. JAMA 2009;302(17):1872-1879.
7. Chowell G, Bertozi SM, Colchero MA, Lopez-Gatell H, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. N Engl J Med 2009;361(7):674-679.
8. Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al. Critically ill patients with 2009 Influenza A(H1N1) in Mexico. JAMA 2009;302(17):1880-1887.
9. World Health Organization. Weekly epidemiological record, 2009;84( 21):185-196.
10. British Infection Society; British Thoracic Society; Health Protection Agency; Department of Health. Pandemic Flu: Clinical management of patients with an influenza-like illness during an influenza pandemic. J Infect 2006;53 Suppl 1:S1-58.
11. World Health Organization. Situation updates - Pandemic (H1N1) 2009, 9 October, 2009. Disponible en: [http://www.who.int/csr/don/2009\\_10\\_09/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2009_10_09/en/index.html). Accesado el 1 de febrero 2010.
12. Li G, Yilmaz M, Kojicic M, Fernández-Pérez E, et al. Outcome of critically ill patients with influenza virus infection. J Clin Virol 2009;46(3):275-278.
13. Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: Results of a randomized controlled trial. Chest 2007;131:954-963.
14. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. JAMA 1998;280:159-165.
15. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al, for the National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2006;354:1671-1684.

con un macrólido o una fluoroquinolona, por al menos diez días.<sup>10</sup> No encontramos asociación entre el número de antibióticos empleado y la mortalidad o estancia intrahospitalaria de los pacientes.

Observamos una tendencia a menor mortalidad con uso de esteroide intravenoso; sin embargo, no tuvo significancia estadística, lo que puede estar relacionado con lo pequeño de la muestra. Los hallazgos patológicos en la infección por s-AH1N1 incluyen cambios relacionados con el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en los casos graves,<sup>11</sup> asociándose este síndrome con mayor mortalidad intrahospitalaria, principalmente en los pacientes inmunocomprometidos.<sup>12</sup> Diversos estudios apoyan el uso de esteroide en las fases tempranas (<72h) y tardías (7-14 días) del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, con mejoría en la función pulmonar, disminución en los días de ventilación mecánica y en la mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos.<sup>13,14,15</sup>

## CONCLUSIÓN

La detección temprana de los signos y síntomas de esta enfermedad, la atención médica inmediata, el tratamiento antiviral y la terapia respiratoria agresiva permiten