



## Neumonía grave por virus AH1N1: revisión de la bibliografía a propósito de un caso. Actualidades

Martha Gabriela Márquez,\* Mayra Sofía Castro,\*\* Asisclo de Jesús Villagómez,\*\*\* Saúl Hernández \*\*\*\*

### RESUMEN

La influenza estacional es una de las enfermedades infecciosas que cada año origina gran número de infecciones respiratorias; el virus cambia periódicamente, desde 1997 que se presentó el virus H5N1 de origen aviar la amenaza de pandemia de influenza está latente. Recientemente, una nueva cepa viral emergió como agente importante tipo A subtipo H1N1 cepa S-OIV. La influenza es causada por la familia *Orthomixovirus*, la cual posee un solo género: el de los influenza virus, que incluye a los tipos A, B y C. Su mecanismo de transmisión es de persona a persona, persona-fomite-persona. El periodo de incubación es de más de cuatro días con una media de 1.4 días (IC 95%, 1.3 a 1.5). El virus invade las células epiteliales de la vía respiratoria activando los complejos de antígeno anticuerpo, se adhiere a los receptores de mucosa conformados por moléculas de ácido sálico y produce replicación viral. La Organización Mundial de la Salud declaró a la influenza AH1N1 como pandemia en junio del 2009.<sup>7</sup> Hasta el 24 de enero del 2010, en todo el mundo, había más de 209 países y territorios de ultramar o de las comunidades que habían informado casos de influenza y al menos 14,771 muertes en el mundo. En México existen 70,044 casos confirmados de influenza AH1N1 y 995 muertes. La OMS expresó su confianza en la vacuna y la calificó como la herramienta más importante contra la pandemia. La Infectious Diseases Society of America (IDSA) publicó, en abril de 2009, las nuevas guías sobre diagnóstico, tratamiento y quimioprofilaxis de la influenza estacional. La emergencia de los diferentes virus resistentes a los antivirales plantea un desafío para un manejo clínico óptimo y tratamiento rápido y adecuado. Nosotros comunicamos un caso clínico de un paciente con neumonía grave más síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) severo causados por el virus A H1N1.

**Palabras claves:** virus influenza AH1N1, neumonía, oseltamivir.

### ABSTRACT

Influenza is an acute respiratory disease, highly contagious, most important in the history of mankind. A new strain of greater importance emerged type A subtype H1N1 strain S-OIV. Influenza is caused by the family Orthomixovirus (Greek ortho: law and myxo: mucins, mucus) which has a single genus: that of the influenza virus, including types A, B and C. Its mechanism of transmission is from person to person, person-fomite-person, from one day before symptoms until 3 to 7 days later. The incubation period is over four days with a mean of 1.4 days (95% CI, 1.3 to 1.5). The virus invades the epithelial cells of the airway by activating complex antigen / antibody, binds to receptors formed by mucus sialic acid molecules and producing replication viral.<sup>7</sup> WHO declared AH1N1 influenza pandemic in June 2009. Until January 24 2010 worldwide there are more than 209 countries and territories or communities that have reported cases of influenza and at least 14771 deaths worldwide. 70,044 In Mexico AH1N1 confirmed cases of influenza and 995 deaths. The organization expressed its confidence in the vaccine, calling it the most important tool against pandemic. The Infectious Diseases Society of America (IDSA) published in April 2009 the new guidelines on diagnosis, treatment and chemoprophylaxis of influenza estacional. The emergence of different viruses resistant to antiviral traditional presents a challenge for optimal clinical management and prompt and adecuado. We report a case of severe pneumonia patient with more severe ARDS by influenza A virus H1N1.

**Key words:** Influenza A/H1N1 virus, Pneumonia, Oseltamivir.

\* RV del Curso de Especialización en Medicina Crítica, Hospital Ángeles Clínica Londres.

\*\* Internista Intensivista, Hospital de las Américas del Gobierno del Distrito Federal.

\*\*\* Jefe de la UTI, Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE.

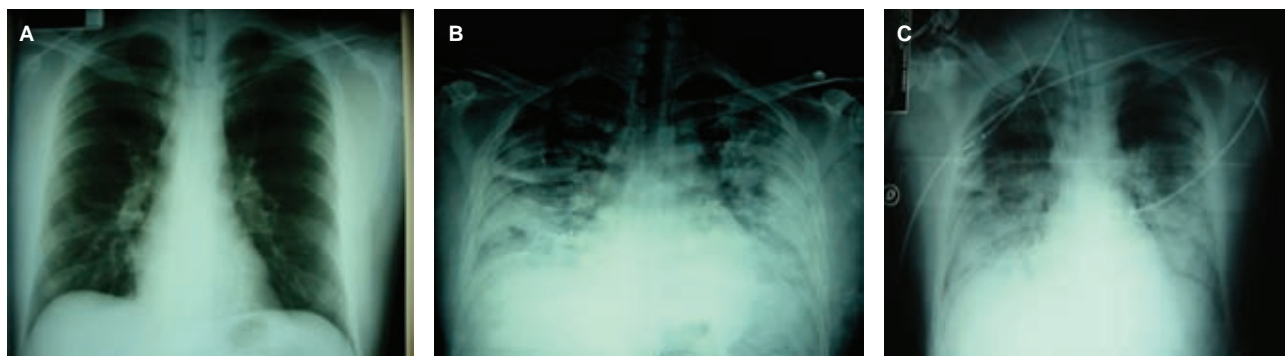
\*\*\*\* Intensivista, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Paciente masculino de 37 años de edad, que ingresó a la unidad de cuidados intensivos por insuficiencia respiratoria aguda grave, con siete días de evolución de fiebre de 39°C, tos no productiva, cefalea y malestar general. Ocupación electricista, sin antecedentes de importancia para el padecimiento actual. Su padecimiento

se inició el día 28 de septiembre de 2009 con ataque al estado general, artralgias, rinorrea hialina, escalofríos, sin fiebre y tos no productiva. Recibió tratamiento con gentamicina y ambroxol. La radiografía de tórax del día 28 de noviembre de 2009 se reportó como normal (Figura A). Tres días después volvió a tener fiebre de 38.7° y escalofríos. Se hospitalizó y se le diagnosticó brucelosis y faringoamigdalitis. Durante su estancia hospitalaria presentó disnea progresiva, fiebre continua, tos disneizante con hemoptisis, hipotensión, taquicardia, acrocianosis, cianosis central, sibilancias espiratorias difusas, taquipnea e hipoventilación basal derecha. En la biometría hemática se encontraron 3,800 leucocitos y el resto de determinaciones dentro de la normalidad. Por la evolución tórpida se refirió al Hospital Ángeles Clínica Londres. Ingresó a Urgencias con: tensión arterial de 130/80 mmHg, frecuencia cardíaca de 132 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 28 respiraciones por minuto, temperatura de 37.2°C, SaO<sub>2</sub> 80% al aire ambiente, prueba rápida de influenza negativa. Con diaforesis, piel y tegumentos pálidos, sin alteración del estado de alerta, leucocitos de 3,700 neutrófilos segmentados 84%, LDH 1498 µ/L, gasometría arterial (GSA) pH 7.49, PaCO<sub>2</sub> 28, PaO<sub>2</sub> 50, EB -1.8, HCO<sub>3</sub> 21.9, A-aDO<sub>2</sub> 455, índice de Kirby 56, SaO<sub>2</sub>: 89 %. Ingresó a la unidad de cuidados intensivos por insuficiencia respiratoria grave.

Debido a la baja saturación de oxígeno (86%) y a la diaforesis se le dio apoyo ventilatorio no invasivo con BIPAP. El manejo inicial fue con: ceftriaxona, claritromicina y oseltamivir (75 mg vía oral c/12 h) por vía oral. El paciente evolucionó rápidamente, con fracaso respiratorio e hipotensión, por eso requirió intubación y ventilación

mecánica, con alto requerimiento de PEEP y de FiO<sub>2</sub>, fluidoterapia sin respuesta adecuada, con norepinefrina, sedo-analgésia y relajación neuromuscular, profilaxis antitrombótica. Después de iniciar el monitoreo ventilatorio para evitar la lesión inducida por el propio ventilador, requirió incremento de la presión intratorácica por medio de la PEEP, lo que mejoró la capacidad residual funcional y, en consecuencia, la oxigenación arterial. Se inició con PEEP de 20 cmH<sub>2</sub>O, Vt (volumen corriente) 6/kg/peso, FiO<sub>2</sub> al 100%, relación I: E de 1:2 I: E. con presión meseta > 33 cmH<sub>2</sub>O. Previamente CPAP de 40 cm H<sub>2</sub>O durante 40 segundos. Se produjo mejoría de la oxigenación, con incremento de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de 112, SaO<sub>2</sub> 94%. Respondió a las maniobras de reclutamiento, por lo que no se consideró la posición prona. El taller hemodinámico con un patrón hiperdinámico por sepsis y alteración en la ventilación-perfusión por el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. En el Cuadro 1 se observan los altos requerimientos de FiO<sub>2</sub> y la hipoxemia inicial que mejoró con la PEEP que, de igual manera, tiende a ser alta manteniéndose la relación de PEEP adecuado para FiO<sub>2</sub>, tendencia a la leucopenia y al descontrol metabólico. En el Cuadro 2 se muestra, desde el inicio, un patrón hiperdinámico de sepsis, con incremento de los cortos circuitos, evolución durante el primer día de ingreso hasta el noveno día. En la radiografía de tórax se observan infiltrados bilaterales difusos e intersticiales (Figura 1B). La PCR en tiempo real para virus de la influenza AH1N1 resultó positiva. La fibrobroncoscopia y el lavado bronquio-alveolar mostraron secreciones mucohialinas bilaterales escasas, hiperemia generalizada (Figura 1). El cultivo de lavado bronquial con desarrollo de *Pseudomonas aeruginosa* a las 72 h de



**Figura 1.** A) Radiografía de tórax normal a su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. B) A los ocho días del inicio de los síntomas mostró infiltrado reticular bilateral de predominio para-hiliar e imagen de broncograma aéreo. C) A los cinco días de estancia en la UCI se le encontró infiltrado reticular bilateral basal y un catéter Swan Ganz.

**Cuadro 1.** Evolución del taller respiratorio de gases arteriales por método de Fick.

	<i>Día 1</i>	<i>Día 2</i>	<i>Día 3</i>	<i>Día 5</i>	<i>Día 7</i>	<i>Día 9</i>
pH	7.49	7.47	7.44	7.42	7.32	7.45
PaCO <sub>2</sub> mmHg	28	33.7	43	35	50	49
SaO <sub>2</sub> (%)	89%	96%	91%	93%	88%	97%
PaO <sub>2</sub> mmHg	56	78	70	72	64	97
FiO <sub>2</sub>	100%	100%	60%	93%	80%	80%
PEEP cmH <sub>2</sub>	20	20	18	18	18	20
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	56	78	116	78	80	121
P I	20	20	14	16	15	13
Leucocitos	3700	4500	8600	38 00	14900	12100
Plaquetas	194	197	200	138	280	307
Acido láctico	1	1.5	1	1.3	4	1-1
Creat mg/dL	0.83	1.3	0-67	0.17	0-65	0.74
Gluc mg/dL	129	155	206	183	134	223

PaCO<sub>2</sub> mmHg (presión parcial de dióxido de carbono), SaO<sub>2</sub> (saturación arterial de oxígeno), PaO<sub>2</sub> mmHg (presión arterial de oxígeno) PI (presión inspiratoria), FiO<sub>2</sub> (fracción inspirada de oxígeno), PEEP (presión tele espiratoria positiva), PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (índice de Kirby), creat (creatinina plasmática), gluc (glucosa plasmática).

**Cuadro 2.** Taller hemodinámico por método de Fick y catéter de Swan Ganz

	<i>Día 1</i> <i>Fick</i>	<i>Día 2</i> <i>Fick</i>	<i>Día 3</i> <i>CS-G</i>	<i>Día 5</i> <i>CS-G</i>	<i>Día 7</i> <i>CS-G</i>	<i>Día 9</i> <i>Fick</i>
Q (mL/min)	6.9	6.3	6.4	7.5	7.19	10.5
IC (mL/min)	4.3	3.9	4	4.6	4.4	6.5
POAP	--	--	14	11	15	---
QsQt	26	34	37	40	47	48
DO <sub>2</sub> (mL/min)	924	910	995	945	986	1024
VO <sub>2</sub> (mL/min)	234	207	92	212	212	113
EO <sub>2</sub> (mL/min)	25%	22%	9.2%	22%	21%	11%
RVP mmHg	678	621	357	842	681	435
APACHE II	5	5	5	6	3	12
SOFA	4	4	6	4	6	7

Q (gasto cardiaco), IC (índice cardiaco), POAP (presión de oclusión de la arteria pulmonar), QsQt (cortos circuitos), DO<sub>2</sub> (disponibilidad de oxígeno), VO<sub>2</sub> (consumo de oxígeno), EO<sub>2</sub> (extracción de oxígeno), RVP (resistencias vasculares periféricas), APACHE II (medición en puntaje), SOFA (medición en puntaje).

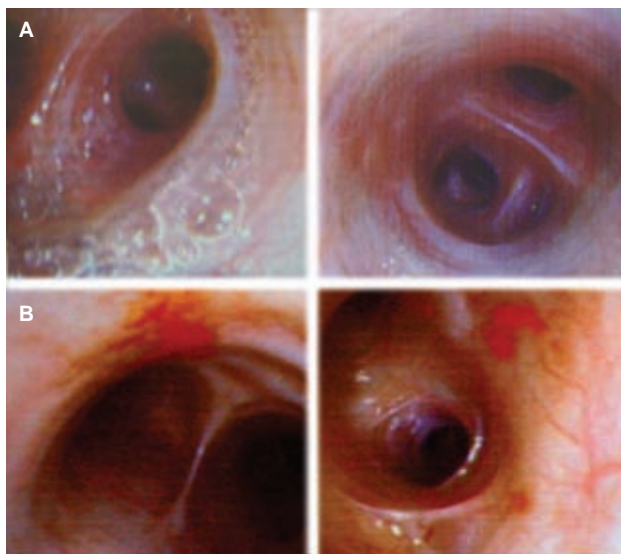
su toma. Los hemocultivos por punción, catéter central y línea arterial fueron negativos.

En su tercer día en la unidad de cuidados intensivos se observó un deterioro progresivo del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Se aumentó la dosis de oseltamivir a 150 mg c/12 h. Mostró patrón hiperdinámico de sepsis. A los siete días el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda severo persistía, con abundantes secreciones purulentas por la cánula orotraqueal. Se intentó la ventilación en posición prona sin ninguna respuesta. Se agregaron las disfunciones hepática y renal. Se refirió a un

Centro Médico Nacional del IMSS por falta de recursos económicos, en donde falleció a los tres días por insuficiencia respiratoria severa y coagulación intravascular diseminada.

## DISCUSIÓN

El término influenza se introdujo en Italia a principios del siglo XV para describir una epidemia atribuida a la influencia de las estrellas; durante el mismo periodo los franceses denominaron la enfermedad como *gripe*



**Figura 1.** Fibrobroncoscopia: A) realizada en sus dos días de EI; con secreciones mucohialinas bilaterales e hiperemia generalizada. B) A los ocho días de EI se realiza nueva broncoscopia con secreciones mucohialinas e hiperemia de la mucosa bilateral y hemorragias pequeñas en la mucosa.

o *influenza*. En 1918 y 1919 se conoció como “gripe española”, que provocó, al menos, 21 millones de muertes.<sup>1</sup> En este caso clínico observamos el comportamiento insidioso de la neumonía por influenza, el difícil reclutamiento alveolar y la poca respuesta ante un tratamiento tardío, así como la necesidad de la alta sospecha clínica desde los primeros síntomas. Enseguida se realiza una investigación en torno a la actual pandemia de influenza.

### Epidemiología y aspectos virológicos

La influenza es una enfermedad respiratoria aguda causada por la familia *Orthomixovirus* (del griego, ortho: derecho y myxo: mucinas, mucus) posee un solo género: el de los virus de la influenza, que incluyen a los tipos A, B y C, compuesto básicamente de proteínas (73%) y cuyo genoma consiste en una única cadena de ARN. De acuerdo con el género encontramos:<sup>3</sup>

- Los virus de tipo A están sujetos a mutaciones graduales (distanciamiento genético o deriva antigénica) y a cambios repentinos en las proteínas de superficie (saltos antigénicos). Debido a su variabilidad estos virus pueden causar grandes pandemias. Se subclasifican según sus proteínas de superficie: hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N) de la cual depende su capacidad

para provocar formas graves de enfermedad. Este tipo de virus puede presentarse en hasta 144 combinaciones, desde H1N1 hasta H16N9 ya que se han detectado 16 hemaglutininas (H) y 9 neuroaminidasas (N). Este virus tiene la capacidad de infectar a humanos y a algunas especies de animales, como: aves, cerdos, tigres, entre otros.<sup>3</sup>

- Los virus de tipo B solamente cambian por medio de deriva antigénica y causan epidemias más localizadas.
- Los virus de tipo C son antigénicamente estables y solo causan enfermedades esporádicas.<sup>3</sup>

El genoma del AH1N1 está formado por moléculas de ARN de una sola cadena divididas en ocho segmentos. Estos segmentos codifican para los distintos componentes del virus, excepto la envoltura lipídica, que el virus toma de las membranas de las células de la vía respiratoria que infecta y en donde se multiplica. Las complicaciones pulmonares por el virus de la influenza se dividen en cuatro categorías:<sup>3</sup> 1) Neumonía primaria por influenza, 2) Neumonía por influenza asociada con infección bacteriana sobreagregada, 3) Neumonía por influenza con infección sobreagregada en pacientes inmunocomprometidos, 4) neumonía por influenza con exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.<sup>5</sup> (Cuadro 3)

### Aspectos clínicos

Su espectro va desde asintomático hasta neumonía grave, aunque la gran mayoría tiene cuadro de gripe típica y se recuperan espontáneamente. Los síntomas más frecuentes son: fiebre de inicio súbito, mialgia, tos, dolor de garganta y de cabeza. Los síntomas respiratorios incluyen: traqueítis, bronquitis y neumonía, también se pueden observar:

### Cuadro 3. Complicaciones asociadas con la influenza estacional o pandémica

- Neumonía primaria por influenza
- Neumonía por influenza más infección bacteriana (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*)
- Neumonía por influenza primaria más infección sobreagregada en pacientes inmunocomprometidos.
- Neumonía por influenza más exacerbaciones de bronquitis crónica, asma y otras enfermedades pulmonares.
- Exacerbaciones de enfermedades cardiovasculares (insuficiencia cardíaca congestiva).
- Síndrome de choque tóxico.
- Encefalopatía-encefalitis

vómito, náusea y diarrea. Los pacientes con neumonía por influenza tienen diferentes factores de riesgo, como: <sup>6</sup>

- Enfermedades respiratorias crónicas, inmunológicas, neurológicas, cardiovasculares, embarazo, diabetes, obesidad mórbida e inmunocompromiso. (Cuadro 4)<sup>5</sup>

**Cuadro 4.** Factores de riesgo para neumonía por influenza A (N1 H1)

- Gestación
- Sobrepeso-obesidad
- Edad entre 20 y 49 años y menores de dos años
- Uso crónico de esteroides o inmunosupresores, o ambos
- Comorbilidad: diabetes, hipertensión, asma, EPOC, insuficiencia renal crónica, cirrosis, VIH, cáncer
- Uso crónico de aspirina

Los cuadros graves en México se presentan en adultos jóvenes entre 15 y 59 años de edad, y en pacientes con enfermedad pulmonar, insuficiencia cardíaca, obesidad, hipertensión y diabetes, con mayor riesgo de complicación.<sup>5</sup> Estos cuadros se manifiestan con síntomas en las vías respiratoria bajas, en un promedio de cinco días (hasta 14 días) acompañados de: fiebre, disnea, taquicardia, tos productiva, estertores inspiratorios, sufrimiento respiratorio que puede ser temprano o tardío, leve o severo. Los síntomas gastrointestinales suelen presentarse en solo 5%.<sup>6,10</sup> Se transmite de persona a persona, principalmente por gotitas contaminadas del virus que se generan al toser, estornudar o hablar, de manera directa (de persona a persona) o contacto indirecto (persona-fomite-persona). El virus sobrevive de 24 a 48 h en superficies no porosas y 8-12 h en superficies porosas (papel o tela).<sup>6</sup> Las personas severamente inmunocomprometidas y los lactantes pueden difundir el virus durante más tiempo.<sup>7</sup> El periodo de incubación es de uno a cinco días, en promedio dos días. El periodo infectocontagioso es de un día hasta siete días del inicio de los síntomas.<sup>9</sup> El periodo de mayor transmisión de la infección es en las primeras 48 h de infección, aun cuando el individuo sea asintomático e incluso pueden difundir el virus desde un día previo hasta siete días posteriores a la aparición de los síntomas.<sup>7</sup>

## FISIOPATOLOGÍA

Los cambios histopatológicos en el pulmón se caracterizan por bronquiolitis extensas y alveolitis, edema y hemorragia

focal, cambios que se producen incluso desde las primeras 24 h de la infección. Los neumocitos tipo II son el objetivo principal del virus y las células epiteliales antígeno-positivo se encuentran próximas a los sitios dañados.<sup>8</sup> El virus causa una masiva y sostenida infiltración de neutrófilos y macrófagos que se asocian con inducción de citocinas proinflamatorias en el pulmón, principalmente IL-6, factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , interferón- $\gamma$ . La penetración del virus al interior de la célula depende de la formación de un endosoma; en su liberación desde el endosoma participa la proteína viral M2 que facilita la entrada de iones de hidrógeno al virión y permite así la fusión y liberación de la nucleocápside al citoplasma. Una vez dentro de la célula, el ARN y las proteínas responsables de la replicación entran al núcleo, donde se replica cada uno de los segmentos. La producción de las diferentes proteínas se realiza en los ribosomas. Luego, suceden el ensamblaje y la liberación de nuevos virus por gemación, con lisis de las células infectadas. La liberación de las nuevas partículas virales es favorecida por la NA, que facilita la diseminación local e infección de células vecinas.<sup>7,8</sup>

Las células infectadas producen citocinas proinflamatorias y quimosinas, como la interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ), IL-6 y IL-8. Estos mediadores activan y reclutan las células en la vía aérea y tejidos adyacentes, y activan los macrófagos, neutrófilos, eosinófilos y linfocitos T.<sup>7</sup> Se produce necrosis de las células ciliadas, apoptosis de células ciliadas, proliferación de las células no-ciliadas, alteración del aclaramiento mucociliar, aumento en la secreción mucosa, descamación, infiltración inflamatoria peribronquial, edema en la submucosa y congestión vascular. Esta reacción inflamatoria da una respuesta a la infección, que se interpreta como un exceso de respuesta T-helper-2 o una deficiente respuesta T-helper-1, como expresan las relaciones IL4/interferón gamma e IL10/IL12 elevadas.<sup>7</sup>

## COMPLICACIONES

Las complicaciones se dividen en intrapulmonares y extrapulmonares. En la neumonía por influenza tienen una incidencia de 18% de pacientes con diagnóstico de influenza y se asocia más frecuentemente con infecciones bacterianas en 63%. Los gérmenes más comúnmente encontrados son: *Staphylococcus aureus*, incluidos los metilino resistente, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemo-*



*philus influenza* y, ocasionalmente, algún gramnegativo y en pacientes con EPOC los síntomas se agudizan. Las infecciones sobreagregadas aparecen 4 a 14 días después de la desaparición de los síntomas (rinorrea, tos no productiva, fiebre entre otros) o deterioro clínico del paciente hospitalizado, y nuevamente se observa: fiebre, disnea, tos con expectoración abundante o purulenta, nuevos infiltrados radiológicos y tos productiva.<sup>11</sup>

Las complicaciones extrapulmonares descritas son: afección al sistema nervioso, sobre todo en niños mayores de cuatro años con encefalopatía (síndrome de Reye), encefalomielitis transversal, meningitis aséptica, alteración neurológica focal secundaria a la activación de los complejos de antígeno-anticuerpo del virus A H1N1. También se observan lesiones miocárdicas hasta en 50% de los pacientes con neumonía por influenza H1N1, como: miocarditis y pericarditis, y elevación de la CPK (creatinofosfocinasa) y sin elevación de troponinas, daño muscular, insuficiencia renal y orgánica múltiple, trombocitopenia (< 50,000).<sup>5,11</sup>

Debido a los altos requerimientos de cuidados críticos de los pacientes con neumonía por influenza, las unidades de cuidados intensivos se han visto en la necesidad de catalogar a los pacientes para su tratamiento y priorizar los ingresos a éstas de acuerdo con los lineamientos del Departamento de Salud de Estados Unidos:

Nivel 0: requieren cuidados intrahospitalarios normales.

Nivel 1: riesgo de empeoramiento que requiere cuidados de alto nivel o por especialistas en medicina crítica.

Nivel 2: requieren monitorización continua o soporte para disfunción simple de un órgano.

Nivel 3: requieren soporte ventilatorio o muestran alteración en dos o más órganos. Pacientes con insuficiencia orgánica múltiple.

Con esto los pacientes que requieren ingresarse a la unidad de cuidados intensivos son los niveles 2 y 3. El resto de los pacientes puede permanecer en hospitalización.<sup>12</sup>

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es difícil porque las manifestaciones son comunes a otras virosis respiratorias.<sup>7</sup> Las modalidades para documentar la infección son: la detección viral directa

(pruebas de antígeno, reacción en cadena de polimerasa [PCR], inmunofluorescencia y cultivo), la prueba rápida de secreciones respiratorias tomada de esputo nasal con una especificidad de 95 al 100% pero con sensibilidad especialmente en adultos de 50-70%. La inmunofluorescencia microscópica detecta antígenos de influenza con una sensibilidad de 80%, con la misma especificidad que la prueba rápida. El cultivo es el patrón de referencia para su diagnóstico, con inoculación de cultivo de células por lo menos de 48 h en que se muestre crecimiento viral. La prueba de PCR tiene sensibilidad y especificidad de 100%; no solo diagnostica la influenza si no que provee información de la cepa específica.<sup>12</sup>

Definición de casos: a efectos de información, la OMS utiliza las siguientes definiciones de caso de influenza.

**Positivo de influenza como enfermedad:** fiebre, dolor de garganta, tos sin otra causa aparente.

**Caso probable:** que reúna al menos dos de los siguientes síntomas:

- Aparición de fiebre súbita superior a 38°C
- Tos
- Dolor de garganta
- Insuficiencia respiratoria grave con necesidad de hospitalización
- Resultado positivo de la influenza A, pero negativo para H1 y H3 en tiempo real de la reacción transcriptasa reversa de cadena de polimerasa. (TR-PCR)

**Caso confirmado:** individuo que cumpla los criterios clínicos de caso sospechoso de infección por virus de influenza tipo A (H1N1) y que se confirme.<sup>14</sup>

- Reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR)
- Cultivo de virus

## Consideraciones sobre el tratamiento

Es indiscutible que un tratamiento empírico rápido y adecuado de cualquier cuadro infeccioso define la evolución del paciente. Los pacientes con neumonía grave por influenza se consideran con diagnóstico de neumonía grave adquirida en la comunidad (NAC) de origen viral y deben tratarse con antivirales, antimicrobianos, nutrición temprana, ventilación si se requiere y medidas generales.

**Cuadro 5.** Criterios para neumonía por influenza A/H1N1<sup>14</sup>

**Positivo de influenza**

- Fiebre, dolor de garganta y tos
- Sin otra causa aparente

**Caso probable de neumonía por influenza A (H1 N1)**

- Síntomas clínicos de influenza
- Insuficiencia respiratoria grave
- Resultado positivo de influenza A, pero negativo a H1 y H3 con TR-PCR

**Caso confirmado de influenza A (H1N1)**

- Caso con influenza A (H1N1) más alguna de las siguientes pruebas:
  - RT -PCR positivo
  - Cultivo de virus

**Cuadro 6.** Tratamiento antiviral

- Oseltamivir 75 mg c/12 horas más amantadina 100 mg c/12 h por al menos cinco días
- Si es posible, repetir la prueba rt-PCR al quinto día de tratamiento: si sigue siendo positiva se debería prolongar por al menos cinco días más y repetir nuevamente la rt-PCR; si ésta es negativa se puede suspender el tratamiento.
- Si no es posible repetir la rt-PCR se debería considerar prolongar el tratamiento más allá de cinco días si la evolución clínica es desfavorable.

**Cuadro 7.** Pacientes con respuesta deficiente

- Oseltamivir 150 mg c/12 horas más amantadina 100 mg c/12. horas por al menos 10 días.

Los que ameritan hospitalización en la unidad de cuidados intensivos son los que evolucionan a grave con insuficiencia respiratoria grave (SIRA), y empeoramiento del estado metabólico y hemodinámico.<sup>14,15</sup>

La recomendación en cuanto a ventilación mecánica incluye la protección pulmonar, con volumen corriente de 4-6 mL/kg peso, presión meseta mayor de 30 cm H<sub>2</sub>O y PEEP apropiado para disminuir el riesgo de biotrauma (12 ± 2) ya que en estos pacientes su “bienestar” está disminuido. La ventilación mecánica no invasiva, aparte del riesgo de generar aerosoles, a menudo fracasa, como es de esperar en el SDRA. Otra alternativa que pudiera mejorar el pronóstico en este grupo de enfermos es el uso de membrana de circulación extracorporeal (ECMO) de acuerdo con la reciente publicación de un grupo australiano. Así como ventilación de alta frecuencia.<sup>14,15</sup>

**Uso de fármacos antivirales.** La OMS confirmó que el virus H1N1 2009 es sensible a oseltamivir y zanamivir.<sup>16</sup>

La OMS, en el 2006, debido a la pandemia por gripe aviar H5N1, reportó que no había clara evidencia que mostrara que dosis de oseltamivir más altas que la usual (75 mg cada 12 horas) fueran más eficaces. Sin embargo, y debido a la alta mortalidad de la infección y que no habría mayor impacto de los eventos adversos, sugirió

que los pacientes más críticos podrían beneficiarse con duración de oseltamivir por tiempo más prolongado (ej.: durante 7-10 días) o quizás con dosis más alta (300 mg/día). Rello y su grupo elaboraron un protocolo de manejo de la insuficiencia respiratoria aguda grave por el nuevo virus de la gripe A H1N1. En los pacientes con neumonía grave que requieren ventilación mecánica sugieren dosis de 300 mg/día de oseltamivir durante 14 días; luego tomar muestras respiratorias cada siete días para determinación de rt-PCR hasta que resulten negativas, momento en el que sugieren suspender el antiviral. Si tras suspender el tratamiento aparece deterioro clínico, toman una nueva muestra y reinician el tratamiento antiviral.<sup>16,17</sup> La profilaxis en caso de contacto de alto riesgo sin protección y contactos cercanos con profilaxis es con oseltamivir 75 mg al día durante 10 días en adultos; sin embargo, hay reportes de indicación para profilaxis, incluso durante cuatro semanas, para determinar la seguridad y eficacia para prevenir influenza, con el riesgo de incrementar la resistencia; por esto se prefiere para profilaxis zanamivir.<sup>18,19</sup>

**Tratamiento antimicrobiano.** Todos los pacientes con sospecha o diagnóstico de neumonía por virus influenza A (H1N1) deben recibir tratamiento antimicrobiano empírico la primera hora de hospitalización, según los gérmenes comunitarios.<sup>20</sup>

**Cuadro 8.** Tratamiento empírico para infección sobreagregada<sup>20</sup>

***Staphylococcus aureus*** meticilino soluble prescribir cefalotina o cefazolina o, bien, rifampicina o gentamicina, cefuroxima, clindamicina, trimetoprima-sulfametoxazol.

***Staphylococcus aureus*** meticilino resistente indicar vancomicina y rifampicina o gentamicina, linezolid, quinupristin, minociclina, trimetoprima-sulfametoxazol.

***Pseudomonas aeruginosa***: beta-lactámico antipseudomonas (piperacilina, ceftazidima, cefepime, aztreonam) más aminoglucósidos, carbapenem. Aminoglucósidos más ciprofloxacina, ciprofloxacina más beta-lactámico antipseudomonas.

***Streptococcus pneumoniae*** penicilino sensible: cefalotina, cefazolina, cefuroxima, ceftriaxona, cefotaxima, cefepima, macrólidos, clindamicina, fluoroquinolonas, doxiciclina, ampicilina o amoxicilina más inhibidores de beta-lactamasa. Penicilino resistente: agentes basados en la susceptibilidad *in vitro*, cefotaxima, ceftriaxona, fluoroquinolonas, vancomicina

***Haemophilus influenzae***: cefalosporinas de segunda o tercera generación, doxiciclina, beta-lactámicos, más inhibidores de beta-lactamasa, macrólidos, fluoroquinolonas.

**REFERENCIAS**

- Zimmer SM, Burke DS. Historical perspective: emergence of influenza A (H1N1) viruses. *N Engl J Med* 2009;361:279-285.
- Fajardo DG, Hernández TF, Santacruz JV, Suárez JR, y col. Perfil epidemiológico de la mortalidad por influenza humana A (H1N1) en México. *Salud Pública Mex* 2009;51:361-371.
- Kou Z, Hu SN, Li TX. Genome evolution of novel influenza A (H1N1) viruses in human. *Chinese Sci Bull* 2009;54:2159-2163.
- Chowell G, Bertozzi SM, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 Influenza. *N Engl J Med* 2009;361:674-679.
- Rothberg MB, Haessler SD. Complications of seasonal and pandemic Influenza. *Crit Care Med* 2010;38 (suppl.): DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181c92eeb.
- Guidelines for preventing health care-associated Pneumonia. Recommendations of CDC and Healthcare Infection Control Practices Advisor Committee. 2003. [www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5303a1.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5303a1.htm)
- Marshall JC, Reinhart K. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med* 2009;37:2290-2298.
- Meunier I, Pillet S, Simonsen N, et al. Influenza Pathogenesis: Lessons learned from animal studies with H5N1, H1N1 Spanish, and pandemic H1N1 2009 influenza. *Crit Care Med* 2010;38[suppl]:S1-S9.
- Datos importantes sobre la influenza o gripe estacional. Departamento de Salud y Servicios Humanos. Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades. [www.cdc.gov/flu/espanol](http://www.cdc.gov/flu/espanol)
- Louie J, Acosta M, Winter K, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 Influenza A (H1N1) infection in California. *JAMA* 2009;302(17):1896-1902.
- Beigel JH. Influenza. Concise Definitive Review. *Crit Care Med* 2008;36:2660-2666.
- NHS. Department of Health. Critical care strategy: Managing the H1N1 flu pandemic September 2009. [http://www.dh.gov.uk/en/publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH\\_104977](http://www.dh.gov.uk/en/publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_104977).
- ¿Cómo se comporta la epidemia de influenza A (H1N1) en México? [http://promocion.salud.gob.mx/dgs/descargas1/influenza/mat/boletin\\_como\\_se\\_comporta\\_la\\_EPIDEMIA\\_20enero2010.pdf](http://promocion.salud.gob.mx/dgs/descargas1/influenza/mat/boletin_como_se_comporta_la_EPIDEMIA_20enero2010.pdf)
- Patel M, Dennis A, et al. Pandemic (H1N1) 2009 influenza. *Br J Anaesth* 2010; 104:128-142.
- Kumar A, Zarychanski R. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009;302(17):1872-1879.
- Smith J, Ariano RE, et al. The use of antiviral agents for the management of severe influenza. *Crit Care Med* 2010;38[suppl]:S000-S000.
- Schünemann HJ, Hill SR, et al. WHO rapid advice guidelines for pharmacological management of sporadic human infection with avian influenza A (H5N1) virus. *Lancet Infect Dis* 2007;7:21-31.
- Khazeni N, Bravata DM, Holty JE, Uyeki TM, et al. Systematic Review: Safety and efficacy of extended-duration antiviral chemoprophylaxis against pandemic and seasonal Influenza. *Ann Intern Med* 2009;151:464-473.
- Acciones básicas ante la intensificación de la transmisión de influenza. Secretaría de Salud, 24 de Abril de 2009. [http://promocion.salud.gob.mx/dgs/interior1/influenza\\_estacional.html](http://promocion.salud.gob.mx/dgs/interior1/influenza_estacional.html)
- Restrepo MI, Anzueto A. Severe Community. Acquired Pneumonia. *Infect Dis Clin N Am* 2009;23:503-520.