

Factores predictores de defunción en pacientes con neumonía por influenza A H1N1

Juan Carlos Neri Salvador,* ** Lina Marcela Barranco Garduño,** Héctor León Molina,**
Alejandro Tovar Serrano,* Mario Enrique Rendón Macías,** Francisco Javier Flores Murrieta**

RESUMEN

Antecedentes: la influenza solía ser una enfermedad de alivio espontáneo; sin embargo, en abril de 2009 se descubrió un nuevo tipo de virus de influenza A H1N1. Se observaron varios casos de neumonía grave secundaria al virus; su comportamiento durante la pandemia fue menos letal que lo esperado, aunque para el futuro se esperan casos graves de neumonía secundaria a este nuevo virus.

Objetivo: determinar los factores predictores de mortalidad en la neumonía secundaria a influenza A H1N1.

Pacientes y método: estudio observacional, descriptivo y retrospectivo al que se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico confirmado de influenza A H1N1 y quienes fueron internados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en la Ciudad de México entre el 1 de abril y el 30 de junio de 2009. Se analizó la supervivencia asociada con las condiciones clínicas al ingreso (edad, peso, antecedentes de enfermedades crónicas, saturación capilar de oxígeno, temperatura, concentraciones de CPK y DHL, cuenta linfocitaria), requerimiento de ventilación mecánica y asistencia en terapia intensiva.

Resultados: 38 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, 26 masculinos (68.4%) y 12 femeninos (31.6%). La media de edad fue de 37 años (1 a 85). 23 (60.5%) ameritaron atención ventilatoria, de los que 17 pacientes (44.7%) fallecieron. Los factores de riesgo de mortalidad más importantes fueron: linfocitopenia al ingreso $\leq 1,000 \text{ mm}^3$ (RM: 3.6 IC 95% 0.98-14) y tener concentraciones de DHL mayores de 1,000 U/L (RM: 4.8 IC95% 1.2 -19). Este último marcador mostró una sensibilidad y especificidad predictoras de muerte de 70.6 y 67%, respectivamente.

Conclusión: la mortalidad fue alta, sobre todo en pacientes mayores de 50 años, así como en los que tenían linfocitopenia y elevación de la DHL.

Palabras clave: deshidrogenasa láctica, influenza, linfocitopenia, neumonía, pandemia.

ABSTRACT

Background: Influenza is usually a self-limiting disease. In April 2009, a new type of influenza A H1N1 virus was discovered. There were a lot of cases with severe pneumonia associated to this virus, although the lethal cases were less than expected. However, we must be still alert for future severe cases of influenza AH1N1 pneumonia.

Objective: to determine prognostic predictors of pneumonia mortality, due to influenza A H1N1 infection.

Patients and methods: Adults treated at the National Institute of Respiratory Diseases (INER) during the period of April to June 2009. We included all those who required hospitalization for pneumonia. We analyzed the survival associated with the need of mechanical ventilation in intensive care and clinical conditions at admission (age, weight, history of chronic diseases, oxygen saturation, temperature, CPK level, LDH level and lymphocytopenia).

Results: 38 patients met the inclusion criteria, 26 male (68.4%) and 12 women (31.6%). The mean age was 37 years old (1 to 85). 23 (60.5%) needed mechanical ventilation, of which 17 patients (44.7%) died. The most important mortality risk factors were: lymphocytopenia at admission $\leq 1,000 \text{ mm}^3$ (OR: 3.2 95% CI 1.1 to 27.5) and LDH $> 1,000 \text{ U/L}$ (OR: 7.6 95% CI 1.2 to 47). This marker had a sensitivity and specificity predictor for death of 70.6% and 67% respectively.

Conclusion: The mortality in this group was high, especially in those patients with lymphocytopenia and elevated DHL.

Key words: Lactate dehydrogenase, Influenza, Lymphocytopenia, Pandemic, Pneumonia.

* División de Medicina Interna, Nuevo Sanatorio Durango.

** Unidad de Investigación en Farmacología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

*** Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Este artículo debe citarse como: Neri-Salvador JC, Barranco-Garduño LM, León-Molina H, Tovar-Serrano A, Rendón-Macías ME, Flores-Murrieta FJ. Factores predictores de defunción en pacientes con neumonía por influenza A H1N1. Med Int Mex 2011;27(5):421-428.

Correspondencia: Dr. Juan Carlos Neri Salvador. Calzada de Tlalpan 4502, colonia Sección XVI, México 14080, DF.
Recibido: 23 de marzo 2011. Aceptado: julio 2011.

La influenza es una enfermedad aguda, febril y de alivio espontáneo, causada por el virus de la influenza tipo A o B. Este virus aparece cada invierno en brotes de severidad variable.¹ El virus de la influenza pertenece al grupo de los Ortomyxovirus (*Orthomyxoviridae*), que se caracteriza por tener el genoma formado por ácido ribonucleico (ARN) monocatenario lineal negativo. Se clasifica en los géneros o tipos A, B y C, dependiendo de las diferencias en las proteínas de la matriz (M1) y de la nucleocápside.² Otra clasificación se basa en las proteínas de la envoltura viral, hemaglutinina y neuraminidasa que se encuentran en los virus A y B.³ El genoma consiste en fragmentos de ARN, cada uno codifica para una proteína diferente lo que facilita la combinación de distintos segmentos genómicos con otros virus.^{4,5} Reportes previos indican que cada 30 a 40 años puede ocurrir un cambio antigénico, que desarrollará un agente más virulento para el que la población humana no tenga inmunidad, situación que podría causar una nueva pandemia.⁶ Durante una pandemia, el porcentaje de personas infectadas puede ser entre 10 y 40% en un periodo de 5 a 6 semanas.⁷ La primera pandemia reconocida con características muy similares a la influenza reciente ocurrió en 1580; desde entonces se han descrito 31 pandemias.⁸ La mayor pandemia de influenza registrada ocurrió entre 1918 y 1919, conocida como “influenza española” causada por el virus de la influenza A (H1N1). En ésta se reportaron entre 40 y 50 millones de personas fallecidas.⁹ Posterior a la aparición del virus de la influenza aviar H5N1 los epidemiólogos esperaban el inicio de una nueva pandemia; pero el origen, la severidad y la extensión de ésta no era posible predecirlo.¹⁰

En abril de 2009 se reportó, por parte de la Secretaría de Salud de México, un aumento en la consulta externa de personas que padecían neumonía grave meritoria de hospitalización, además de un inusual aumento de muertes, en particular en personas entre 20 a 50 años y sin enfermedades concomitantes. El Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) observó un incremento en el número de casos reportados de influenza A asociados con neumonía grave. El hallazgo de dos casos en humanos causados por un subtipo de influenza A S-OIV (Swine Origin Influenza Virus), que no habían tenido contacto previo con cerdos, se reportó en el sur de California. El CDC (Center of Disease Control) confirmó que estos casos fueron causados por un virus genéticamente similar al por-

cino, sin que hasta entonces se hubiera identificado. Los análisis genéticos de esta cepa mostraron que derivaba de un nuevo reagrupamiento de seis segmentos genéticos del virus porcino ya conocido y dos segmentos genéticos (NA y matriz proteica) del virus de influenza A eurasiática (H1N1).¹¹ Aunque el evento genético inmediato que llevó a la nueva pandemia de 2009 fue la redistribución del material genético entre dos virus de influenza A H1N1 porcinos, estos dos virus contenían, en realidad, un combinado de al menos cuatro productos genéticos de transmisión e intercambio inter-especie aves-mamíferos y un mínimo de cuatro redistribuciones previas de segmentos genéticos entre aves, humanos y cerdos. Una consecuencia de esta historia entrelazada es que el virus de la influenza de origen porcino (S-OIV) porta tres segmentos genéticos de la actual influenza estacional humana A H1N1 y tres segmentos de la influenza estacional A H3N2. Aún no se sabe hasta qué punto los bajos niveles de inmunidad cruzada contra epítopes remotos compartidos podrían conferir alguna protección clínica contra el nuevo virus.¹² El virus de la influenza ocasionalmente cruza la barrera inter-especie de los cerdos o las aves a los humanos. Aunque esta transmisión esporádica en el humano sea suficientemente patogénica para causar enfermedad clínica, es excepcional que se transmita entre humanos. La exposición e infección son necesarias pero no suficientes para la emergencia de un nuevo virus epidémico. El virus debe también adaptarse y transmitirse en la nueva especie afectada.¹³ Estos hallazgos movilizaron a los sistemas epidemiológicos internacionales ante el riesgo de una nueva pandemia de influenza. El virus se propagó rápidamente y para junio de 2009 ya se tenían más de 20,000 casos confirmados y más de 130 muertes en el mundo. Sin embargo, los casos no confirmados eran muchos más. Derivado de lo anterior, por primera vez en la historia, en junio de 2009, la Organización Mundial de la Salud elevó el nivel de alerta epidemiológica a Fase 6, que es indicador de pandemia.¹⁴

Al igual que la influenza estacional, la diseminación primaria de la influenza H1N1 es principalmente a través de aerosoles (formados cuando se habla, tose o estornuda) y por la vía manos-cara menos extendida (por medio de contacto con fomites). Además, se ha demostrado que la influenza aviar (H5N1) y la influenza H1N1 pandémica se han transmitido dentro de cabinas de avión por medio de aerosoles-gotitas que contienen el virus.¹⁵ Los virus de

influenza permanecen viables en ambientes fríos, con baja humedad y superficies no porosas.

El virus de la influenza H1N1 pandémica es clínicamente indistinguible de la influenza estacional pero, al inicio de la pandemia, se reportaron varios casos de neumonía, especialmente en adultos jóvenes previamente sanos. En el reporte inicial de 18 casos de neumonía secundaria a influenza A (H1N1) pandémica realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en la Ciudad de México se muestra que más de 50% de los pacientes tenían entre 15 y 47 años de edad, ocho padecían alguna enfermedad crónica; todos los pacientes tuvieron tos, fiebre y disnea. Otros hallazgos fueron el incremento de la deshidrogenasa láctica sérica, y de la creatinina fosfoquinasa y linfocitopenia. Doce pacientes requirieron ventilación mecánica y siete murieron.¹⁶

El comportamiento del virus durante la pandemia fue menos letal de lo esperado; sin embargo, continuará propagándose y coexistiendo con el virus estacional. Por ello, se estima que continuarán presentándose casos de neumonía grave por influenza H1N1¹⁷ en los siguientes años. Ante este panorama, el objetivo del estudio fue determinar los factores asociados con neumonía secundaria a influenza H1N1 predictores de mortalidad. Este estudio se realizó en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias entre los meses de abril a junio de 2009.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo al que se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico confirmado de influenza A H1N1 y que fueron internados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en la Ciudad de México entre el 1 de abril y el 30 de junio de 2009.

Se revisaron los 170 expedientes clínicos de los pacientes atendidos en el servicio de urgencias del INER, con diagnóstico al ingreso de neumonía (hipoxemia persistente a pesar de la administración de oxígeno o dificultad respiratoria e imágenes de neumonitis en la radiografía de tórax), neumonía atípica o con síntomas sugerentes de influenza.

Del total de la población se seleccionaron 38 pacientes con resultado positivo a la reacción en cadena de polimerasa (PCR) para influenza H1N1 pandémica e ingresados al área de hospitalización o a la unidad de terapia intensiva. Se excluyeron quienes tenían diagnóstico no confirmado por PCR de influenza H1N1.

Las variables consideradas fueron: edad, género, índice de masa corporal, comorbilidad (infección por virus de la inmunodeficiencia humana, diabetes mellitus, hipertensión arterial, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), saturación capilar de oxígeno, linfocitos totales, concentraciones séricas de DHL y CPK total y la necesidad de apoyo mecánico a la ventilación. Nuestra variable pronóstica fue la muerte intrahospitalaria y el tiempo en que ocurrió. Se analizó la supervivencia como la estancia hospitalaria hasta su egreso.

Análisis estadístico: se obtuvieron medidas de frecuencia simple y relativa en porcentaje para las variables cualitativas y para las variables cuantitativas mediana y rangos. Para el análisis bivariado se utilizó la prueba exacta de Fisher de dos colas y en los casos ordinales prueba de la χ^2 de tendencia. Los pacientes se agruparon de acuerdo con la supervivencia hospitalaria hasta su egreso.

Para determinar la repercusión de la asistencia a la ventilación se construyó una curva de supervivencia intrahospitalaria por el método de Kaplan y Meier. Las curvas se compararon con el estadístico de χ^2 de logaritmo de rango. Para analizar el valor pronóstico de los factores estudiados se llevó a cabo un análisis por regresión logística no condicionada. Se obtuvieron los exponentes de las betas (RM = razón de momios) y sus intervalos de confianza al 95%. Para las concentraciones de DHL se construyó una curva ROC con el propósito de establecer el mejor nivel de corte para predecir mortalidad. Se calculó el área debajo de la curva y sus intervalos de confianza y según el criterio de corte establecido: la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud con sus intervalos de confianza al 95%.

Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 16. Se consideró un nivel de significación estadística de alfa menor de 0.05.

RESULTADOS

De los 38 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, 26 (68.4%) fueron hombres y 12 mujeres (31.6%). Los límites de edad estuvieron entre 1 y 85 años; de éstos, nueve pacientes (23.8%) eran menores de 18 años, 21 (55.2%) entre 18 y 50 años y 8 (21%) mayores de 50 años. De acuerdo con sus índices de masa corporal se estimó que en 13 pacientes (35.2%) su nutrición era adecuada, 16 (42.1%) tenían sobrepeso y 9 (23.7%) obesidad. De la

población total, 15 pacientes (39.5%) fumaban y 5 (13.2%) refirieron alcoholismo. Las enfermedades concomitantes más frecuentes fueron: hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2. Sólo un paciente tenía cáncer y otro infección por virus de inmunodeficiencia humana. Por antecedentes de tabaquismo activo: asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e infección con VIH/SIDA 18 pacientes (47.3%) se consideraron en el grupo con “factor de riesgo respiratorio” (Cuadro 1).

Cuadro 1. Características de los pacientes con influenza A humana H1N1 hospitalizados en el INER entre el 1 de abril y el 30 de junio de 2009 (n = 38)

Característica	Categorías	n	Porcentaje
Género	Masculino	26	(68.4%)
	Femenino	12	(31.6%)
Edad en años mediana (min-max)		37	(1 - 85)
Grupos de edad	Menores 18 años	9	(23.7%)
	18 a 50 años	21	(57.9%)
	50 años y mayores	8	(18.4%)
Estado nutricional	Adecuado (IMC 18-24.9)	13	(35.2%)
	Sobrepeso (IMC 25-29.9)	16	(42.1%)
	Obesos (IMC > 40)	9	(23.7%)
Enfermedades concomitantes	Hipertensión arterial	4	(10.5%)
	Diabetes mellitus	4	(10.5%)
	EPOC	2	(5.3%)
	Asma	2	(5.3%)
	Cáncer	1	(2.6%)
	VIH positivos	1	(2.6%)
	Otros	5	(13%)
Tabaquismo positivo		15	(39.5%)
Alcoholismo		5	(13.2%)

Por su gravedad al ingreso, 23 (60.5%) pacientes requirieron intubación orotraqueal para asistencia ventilatoria y mejorar su función respiratoria. El resto (39.5%) sólo requirió apoyo con oxígeno suplementario no invasivo (Cuadro 2). Al comparar los pacientes de ambos grupos no se encontraron diferencias significativas con respecto a: edad, sexo y condición nutricional (en particular sobrepeso u obesidad).

En general, los pacientes llegaron con baja saturación de oxígeno (menor de 90% en 82.6%) sin diferencias estadísticamente significativas entre quienes ameritaron o no apoyo ventilatorio. Sólo nueve pacientes ingresaron con fiebre, sin diferencia entre los grupos.

Con respecto a las concentraciones de linfocitos en sangre periférica y séricas de CPK y DHL, los pacientes asistidos a la ventilación tuvieron linfocitopenia mayor de 1000 mm³, más concentración de CPK y DHL que los no intubados, con diferencias estadísticamente significativas. (Cuadro 2)

Por lo que se refiere a la mortalidad intrahospitalaria, ésta fue de 44.7% (17/38). Como se muestra en la Figura 1, las defunciones fueron muy tempranas pues acontecieron antes de los 20 días de hospitalización. Los pacientes con recuperación de su función respiratoria se egresaron en 50% a partir de los siete días. No hubo reingresos por agravamiento posterior.

En relación con los pacientes fallecidos (Cuadro 3) no hubo diferencias con respecto al grupo etario, el género, el factor de riesgo respiratorio, la saturación al ingreso, obesidad y fiebre. Sin embargo, es de notar que el hecho de ser de sexo masculino e ingresar con una saturación capilar de oxígeno $\leq 90\%$ incrementó tres veces más el riesgo de fallecer (diferencias no estadísticamente significativas). En cuanto a los datos de laboratorio, la linfocitopenia igual o menor de 1000 mm³ incrementó el riesgo 3.6 veces más de fallecer (dato marginalmente significativo). Las concentraciones de CPK también fueron más elevadas en los pacientes fallecidos (riesgo 2.2 veces más, aunque no estadísticamente significativo); lo mismo sucedió con los valores de DHL. Estos últimos mucho más elevados, e incluso cuando estuvieron por arriba de 1000 U/L incrementaron el riesgo de fallecer en cerca de cinco veces más (RM = 4.8, IC 95% de 1.2 a 19, $p < 0.05$). (Cuadro 3)

Puesto que el dato más significativo para riesgo de fallecer fueron las concentraciones de DHL al ingreso de los pacientes, se decidió analizar la validez de este dato para predecir la muerte. En el Cuadro 4 se muestra que considerando un nivel de corte mayor de 1000 U/L, las concentraciones séricas de DHL al ingreso mostraron una sensibilidad predictiva de mortalidad de 70.6% y especificidad de 66.7%; esto es, el riesgo de fallecer en este grupo fue de 44.7%, pero de mostrar una concentración de DHL superior a 1000 U/L, su probabilidad subió a 63%.

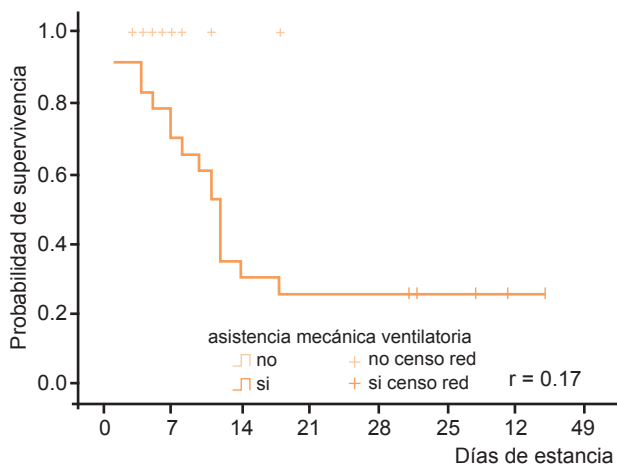
DISCUSIÓN

Conocer las características clínicas y de laboratorio predictoras de una complicación o muerte de un paciente es decisivo para la toma de decisiones terapéuticas, lo

Cuadro 2. Características de los pacientes que ameritaron asistencia mecánica ventilatoria o apoyo con oxígeno suplementario (n=38)

Característica	Asistidos a la ventilación n= 23		Manejo inhalatorio n= 15		Valor p
Grupo etario	n	%	n	%	0.52
<18 años	4	17.6	5	33.3	
18 a 50 años	14	60.9	7	46.7	
>50 años	5	21.7	3	20.0	
Género					0.20
Masculino	18	78.3	8	53.3	
Femenino	5	21.7	7	46.7	
Factor de riesgo respiratorio*					0.28
Si	13	56.5	5	33.3	
No	10	43.5	10	66.7	
Saturación al ingreso**					0.78
≤ 90%	19	82.6	11	73.3	
>90%	4	17.4	4	26.7	
Sobrepeso u obesidad					0.34
Si	17	73.9	8	53.3	
No	6	26.1	7	46.7	
Fiebre					0.97
>38°C	6	26.1	3	20	
≤ 38°C	17	73.9	12	80	
Linfocitos en sangre periférica					0.01
≤ 1000 mm ³	15	65.2	3	20	
>1000 m ³	8	34.8	12	80	
Niveles séricos de CPK					0.04
>500 U/L	12	52.2	2	13.3	
≤ 500 U/L	11	47.8	13	86.7	
Niveles séricos de DHL					0.008
>1000 U/L	16	69.6	3	20	
≤ 1000 U/L	7	30.4	12	80	

*El factor de riesgo respiratorio incluyó: tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y VIH positivo. **Medido con oxímetro de pulso.

**Figura 1.** Curva de supervivencia de pacientes con neumonía por influenza H1N1 según requerimiento o no de asistencia mecánica a la ventilación.

que implica la optimización de recursos. De ahí la importancia de establecer o identificar factores predictivos de bajo costo, fácil obtención y rápida interpretación. Ante la epidemia de influenza A H1N1 hubo varios casos de muerte por neumonía grave,^{17,18} sin establecerse algún indicador de riesgo; por ello, en este estudio se revisaron algunos factores que pudieran ser útiles para ese propósito.

Nuestros resultados muestran que los datos clínicos fueron poco útiles.

En general, el comportamiento de la agresividad de la infección no se asoció con condiciones como el sexo o los datos clínicos mostrados al ingreso, como se ha informado en estudios previos.¹⁹ En las muertes previamente informadas hubo una asociación con la comorbilidad de los pacientes y, en particular, vinculada con el embar-

Cuadro 3. Factores asociados con el pronóstico de defunción en pacientes con influenza A humana H1N1 hospitalizados en el INER entre el 1 de abril y el 30 de junio de 2009 (n=38)

Característica	Muertos N = 17		Supervivientes N = 21		OR (IC _{95%})
Grupo etario	N	%	N	%	
<18 años	3	17.6	6	28.6	0.3 (0.01 – 10.4)
18 a 50 años	9	52.9	12	57.1	1
>50 años	5	29.4	3	14.3	0.6 (0.3 – 42.4)
Género					
Masculino	14	82.4	12	57.1	3.5 (0.7 – 15.9)
Femenino	3	17.6	9	42.9	
Factor de riesgo respiratorio*					
Si	9	52.9	9	42.9	1.5 (0.41 – 5.4)
No	8	47.1	12	57.1	
Saturación al ingreso**					
≤ 90%	15	88.2	15	71.4	3 (0.5 – 17.3)
>90%	2	11.8	6	28.6	
Sobrepeso u obesidad					
Si	5	29.4	4	19.0	1.7 (0.4 – 8)
No	12	70.6	17	81	
Fiebre					
>38°C	4	23.5	5	23.8	0.9 (0.2 – 4.4)
≤ 38°C	13	76.5	16	76.2	
Linfocitos en sangre periférica					
≤ 1000 mm ³	11	64.7	7	33.3	3.6 (0.9 – 14)
>1000 mm ³	6	35.3	14	66.7	
Concentraciones séricas de CPK					
>500 U/L	8	47.1	6	28.6	(0.6 – 8.5)
≤ 500 U/L	9	52.9	15	71.4	
Concentraciones séricas de DHL					
>1000 U/L	12	70.6	7	33.3	4.8 (1.2 – 19)
≤ 1000 U/L	5	29.4	14	73.7	

*El factor de riesgo respiratorio incluyó: tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y VIH positivo. **Medido con oxímetro de pulso.

Cuadro 4. Utilidad de la determinación de las concentraciones de deshidrogenasa láctica sérica para predecir riesgo de mortalidad en pacientes con influenza A humana H1N1 hospitalizados (n = 38)

Nivel de corte > 1000 U/L	Valor (IC _{95%})	
Sensibilidad	70.6	45.9 – 95.2
Especificidad	66.7	44.1 – 89.2
Valor predictivo positivo	63.2	38.8 – 87.5
Valor predictivo negativo	73.7	51.2 – 96.1
Razón de probabilidad positiva	2.1	
Razón de probabilidad negativa	0.45	
Índice de validez	68.4	52.3 – 84.5

zo.^{20,21} En este informe no hubo mujeres embarazadas y la mayoría de nuestros pacientes no tuvo comorbilidades.

Ante la ausencia de antecedentes de importancia se buscó otro u otros indicadores pronósticos, como la saturación al ingreso y el riesgo respiratorio. Estos dos indicadores, aunque incrementaron el riesgo de fallecer, por el tamaño de muestra no alcanzaron la significación estadística. Sin embargo, la saturación baja (<90%) al ingreso al hospital incrementó el riesgo de muerte en tres veces. Muchos de estos pacientes requirieron apoyo temprano a la ventilación. Estudios con tamaño de muestra mayor pudieran dar mayor significación estadística a este indicador y, por lo tanto, no debe desecharse.

La búsqueda de otros marcadores de severidad y riesgo de muerte nos llevó a investigar las concentraciones de linfocitos en sangre.

La linfocitopenia ya ha sido previamente reportada asociada con infección por virus influenza; en particular, las cifras menores a 1000 células/mm³ se han visto en los casos con comportamiento agresivo en los extremos de la vida o en infecciones complicadas, como la neumonía viral.^{22,23} Nuestros resultados confirman estas observaciones, pues la linfocitopenia fue más común en los pacientes que fallecieron. La apoptosis parece ser el mecanismo implicado en la linfocitopenia. Como se ha demostrado, la neuraminidasa viral activa la expresión del factor transformador del crecimiento β (TGF β) en las células infectadas que, a su vez, activa la cascada de la proteincinasa activada por estrés (SAPK) que regula la actividad del factor regulador promotor de la apoptosis c-Jun/AP-1. Éste, a su vez, promueve la producción de proteínas proapoptóticas, como la caspasa 8 que es iniciadora de apoptosis.²⁴

La infección de los fagocitos y de las células epiteliales del aparato respiratorio por el virus de la influenza no sólo causa apoptosis sino también induce la producción de citocinas proinflamatorias; algunas de ellas requieren activación por parte de las caspasas inducidas durante la apoptosis. Estas citocinas y quimiocinas atraen leucocitos al sitio de la infección. Esta respuesta inflamatoria daña directamente los tejidos induciendo síntomas respiratorios, pero también puede dañar indirectamente al hospedero, ya que las células inflamatorias liberan citocinas pirógenas. Estas últimas no sólo inducen fiebre, sino también síntomas y signos constitucionales de influenza. Esta respuesta es principalmente protectora, pero es necesario que se mantenga un delicado equilibrio porque cuando se altera, como en la sobreproducción de citocinas proinflamatorias, las consecuencias pueden ser muy serias, incluso mortales.²⁵ Este indicador pronóstico incrementó el riesgo de mortalidad en nuestros pacientes en 3.6 veces, con un intervalo de confianza que toca el valor nulo 0.98, lo que significa que el número de nuestros pacientes no fue suficiente para rechazar la hipótesis nula a un nivel de significación estadística de un alfa de 5%, pero sí a 6%. Este marcador está disponible en cualquier centro de atención y servicio de urgencias, por lo que la decisión de actuar rápido y con todo se justifica.

Otros marcadores propuestos son los asociados con daño tisular por la infección y por la respuesta inflamatoria secundaria. Estos marcadores son: la proteína C reactiva y las concentraciones de DHL. Las enzimas celulares que se encuentran en el espacio extracelular sirven como indi-

cadores sugerentes de alteraciones de la integridad celular inducida por diversas alteraciones. La DHL es una enzima citoplasmática que se encuentra en la mayor parte de las células.²⁶ La DHL en el espacio extracelular se utiliza para detectar daño o muerte celular.²⁷ Debido a su amplia distribución en el cuerpo, la DHL sérica es anormal en gran número de padecimientos. Se libera a la sangre periférica después de la muerte celular causada por isquemia, exceso de calor o frío, inanición, deshidratación, apoptosis, lesión directa, exposición a toxinas bacterianas, ingestión de ciertas drogas o fármacos, entre otros. Por lo tanto, aunque el valor total de la DHL sérica es una prueba altamente sensible, no es específica de lesión celular.²⁸ Sin embargo, en la predicción de nuestros pacientes parece ser útil en la identificación de quienes están en riesgo de fallecer. Cuando un paciente llega a Urgencias con más de 1000 U/L su riesgo de fallecer se incrementa en cerca de cinco veces (RM = 4.8), riesgo estadísticamente significativo. Como en el caso de la linfocitopenia, este indicador es fácil de obtener en un servicio de Urgencias, es de bajo costo y permite la toma de decisiones inmediatas. Si se le considera una prueba de diagnóstico pronóstica, su sensibilidad es aceptable, pero su especificidad es baja. Sin embargo, como una prueba de inicio al ser más sensible es más útil porque incrementa la probabilidad posprueba en caso de ser positiva y permite la toma de decisiones a favor de la vigilancia estrecha y posible ingreso a terapia intensiva.

Un hallazgo a considerar en esta investigación es la evidencia de mortalidad muy temprana. Los pacientes que fallecieron, lo hicieron a las pocas horas o días de su ingreso. En la mayoría, los datos clínicos ya eran severos desde el ingreso y parte de ello se detectó con los indicadores comentados. Muchos pacientes fallecieron durante los meses iniciales de la pandemia, cuando la atención y la intensidad de ésta aún no se habían establecido. Por ello, los indicadores mostrados pudieron cambiar el curso pronóstico.

La determinación temprana de estos indicadores hubiera permitido a los clínicos decidir el ingreso más temprano a terapia intensiva, quizá con mayor evaluación de la función pulmonar ó más aún una intubación y asistencia ventilatoria más temprana; así como el inicio de antivirales; tal como se recomendó en los meses siguientes a la alerta epidemiológica.

La importancia de evaluar los linfocitos y la DHL en los pacientes sin síntomas de daño pulmonar evidente al

acudir al servicio de Urgencias, es que al no ser posible determinar el grado de lesión pulmonar sólo con la clínica, existe la posibilidad de egresar pacientes con riesgo potencial de complicación por neumonía o sobreinfección bacteriana. A futuro, consideramos que estos marcadores deben tomarse en cuenta ante cualquier proceso infeccioso respiratorio severo visto en un servicio de Urgencias.

CONCLUSIONES

Los factores predictores más importantes para la defunción de pacientes con neumonía por influenza A H1N1 fueron los marcadores de laboratorio, la linfocitopenia menor de 1000 mm³ y la elevación de la DHL por arriba de 1000 U/L. El factor de riesgo respiratorio y la saturación menor de 90% incrementaron también el riesgo de defunción pero se requieren más estudios para su confirmación.

La mortalidad hospitalaria de los pacientes con neumonía severa por influenza A H1N1 sucede durante los primeros 14 días del ingreso, de ahí la importancia de identificar a los pacientes de riesgo y meritorios de tratamiento más intenso.

REFERENCIAS

- Harper S, Klimov A, Uyeke T, Fukuda K. Influenza. *Clin Lab Med* 2002;22:863-882.
- Kumlin U, Olofsson S, Dimock K, Arnberga N. Sialic acid tissue distribution and influenza virus tropism. *Influenza Other Respi Viruses* 2008;2:147-154.
- Johansson BE, Bucher DE, Kilbourne ED. Purified Influenza Virus hemagglutinin and neuraminidase are equivalent in stimulation of antibody response but induce contrasting types of immunity to infection. *J Virol* 1989;63(3):1239-1246.
- McGeoch D, Fellner P, Newton C. Biochemistry Influenza virus genome consists of eight distinct RNA species. *Proc Natl Acad Sci* 1976;73(9):3045-3049.
- Salomon R, Webster RG. The Influenza Virus Enigma. *Cell* 2009;136(3):402-410.
- Carrat F, Flahault A. Influenza vaccine: The challenge of antigenic drift. *Vaccine* 2007; 25:6852-6862.
- Beigel JH. Influenza. *Crit Care Med* 2008;36(9):2260-2266.
- Mandell, Bennett and Dolin. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. New York: Churchill Livingstone, 2005.
- Laidlaw PP. Epidemic influenza: a virus disease. *Lancet* 1935;1:1118-1124.
- Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus. Update on Avian Influenza A (H5N1) Virus Infection in Humans. *N Engl J Med* 2008;358:261-263.
- Zimmer SM, Burke DS. Historical Perspective - Emergence of Influenza A (H1N1) viruses. *N Engl J Med* 2009;361:279-285.
- Brockwell-Staats C, Webster RG, Webby RJ. Diversity of influenza viruses in swine and the emergence of a novel human pandemic influenza A (H1N1). *Influenza Other Respi Viruses* 2009; 3(5):207-213.
- Parrish CR, Holmes EC, Morens DM, et al. Cross-species virus transmission and the emergence of new epidemic diseases. *Microbiol Mol Biol Rev* 2008;72:457-470.
- www.who.int/en/index.html
- Pourbohloul B, Ahued A, Davoudi B, et al. Initial human transmission dynamics of the pandemic (H1N1) 2009 virus in North America. *Influenza Other Respi Viruses* 2009; 3(5):215-222.
- Perez-Padilla P, Rosa-Zamboni D, Ponce S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009;361:680-689.
- Cunha BA. Swine Influenza (H1N1) Pneumonia: clinical considerations. *Infect Dis Clin N Am* 2010;24:203-228.
- Chowell G, Bertozzi SM, Colchero M, et al. Severe Respiratory Disease Concurrent with the Circulation of H1N1 Influenza. *N Engl J Med* 2009;361:674-679.
- Echevarría-Zuno S, Mejía JM, Mar AJ. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *Lancet* 2009;374:2072-2079.
- Denise JJ, Margaret AH, Sonja AR. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009;374:451-458.
- Vanessa RL, Jeanne SS. Influenza and Pneumonia in pregnancy. *Clin Perinatol* 2005;32:727-738.
- Van Campen H, Easterday BC, Hinshaw VS. Destruction of lymphocytes by a virulent avian influenza A Virus. *J Gen Virol* 1989;70:467-472.
- Cui W, Zhao H, Lu X. Factors associated with death in hospitalized pneumonia patients with 2009 H1N1 influenza in Shenyang, China. *BMC Infect Dis* 2010;10:145.
- Brydon EW, Smith H, Sweet C. Influenza A virus induced apoptosis in bronchiolar epithelial (NCI-H292) cells limits pro-inflammatory cytokine release. *J Gen Virol* 2003;84:2389-2400.
- Edward WA, Brydon A, Susan J, Morris B, Sweet C. Role of apoptosis and cytokines in influenza virus morbidity. *FEMS Microbiology Reviews* 2005;29:837-850.
- Drent M, Cobben NA, Henderson RF, Wouters Dieijen-Visser M. Usefulness of lactate dehydrogenase and its isoenzymes as indicators of lung damage or inflammation. *Eur Respir J* 1996;9:1736-1742.
- Glick JH. Serum lactate dehydrogenase isoenzyme and total lactate dehydrogenase values in health and disease, and clinical evaluation of these test by means of discriminant analysis. *Am J Clin Pathol* 1969;52:320-328.
- Henderson RF, Damon EG, Henderson TR. Early damage indicators in the lung. I. Lactate dehydrogenase activity in the airways. *Toxicol Appl Pharmacol* 1978;44:291-297.