



### Investigación original

## **PACIENTES CON INFLUENZA A H1N1 INGRESADOS A UNA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL; UNA SERIE DE 27 CASOS DE MAYO DEL 2009 A FEBRERO DEL 2010**

### **Salas Segura, Donato**

Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia. Profesor de la Escuela de Tecnologías en Salud y del Departamento de Farmacología y Toxicología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica. San Pedro, San José, Costa Rica.

**Correspondencia:** Apdo. Postal 10706-1000 SJ, Costa Rica. Correo: [dasscom@racsa.co.cr](mailto:dasscom@racsa.co.cr)

### **Resumen:**

Se describe el perfil clínico de 27 pacientes adultos con influenza A H1N1 severa y confirmada que fueron admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Calderón Guardia de Costa Rica en un periodo de 10 meses.

La edad promedio de todo el grupo fue de 41 años, 15 pacientes eran hombres, 20 pacientes requirieron ventilación mecánica y murieron 7. Todos los pacientes fallecidos desarrollaron insuficiencia renal aguda. La mitad de los pacientes era portador de enfermedades crónicas. Hubo solo 4 pacientes embarazadas.

**Palabras clave:** Influenza A H1N1, cuidado crítico, insuficiencia renal.

**Abstract:**

We describe the clinical profiles of 27 adult patients with severe confirmed influenza A H1N1 admitted to the medical intensive care unit at Calderón Guardia Hospital, in Costa Rica over a 10-month period.

Mean age for all patients was 41 years old, 15 patients were men, 20 required mechanical ventilation, and 7 died. All of those who died had renal failure. One half of the patients had underlying chronic medical conditions. There were only 4 pregnant patients.

**Key words:** Influenza A H1N1, critical care, acute renal failure.

Recibido: 4 Agosto 2010. Aceptado: 13 Septiembre 2010. Publicado: 8 Octubre 2010.

**INTRODUCCIÓN**

La gripe A (H1N1) es causada por una variante del *Influenzavirus A* de origen porcino (subtipo H1N1), conocido oficialmente por la Organización Mundial de la Salud como Virus H1N1/09 Pandémico. Esta nueva cepa viral fue conocida inicial, conspicua y desafortunadamente como *gripe porcina*. El 30 de abril de 2009 la Organización Mundial de la Salud (OMS) decidió denominarla *gripe A (H1N1)*, en donde la letra A designa la familia de los virus de la gripe humana y de la de algunos animales como cerdos y aves, y las letras H y N (hemaglutininas y neuraminidasas) corresponden a las proteínas de la superficie viral que lo caracterizan [1].

El origen de la infección es una variante de la cepa H1N1 con material genético proveniente de una cepa aviaria, 2 cepas porcinas y una humana [1,2] que sufrió una mutación y dio un salto entre especies (de los cerdos a los humanos) y posteriormente fue propagándose de persona a persona.

En marzo de 2009 se detectaron los primeros casos de gripe A H1N1 en Veracruz, México y en mayo de mismo año

se descubrió el primer caso autóctono en Costa Rica.

El 11 de junio de 2009 la Organización Mundial de la Salud (OMS) la clasificó como de nivel de alerta 6, es decir, se convirtió en una pandemia, el nivel no define la gravedad de la enfermedad producida por el virus, sino su extensión geográfica,

**MATERIALES Y MÉTODOS**

El Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia es un hospital de tercer nivel con una población adscrita cercana al 1.500.000 y dispone de cerca de 500 camas. La Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) cuenta con 14 camas y recibe pacientes de las áreas médica, quirúrgica y ginecoobstétrica. Posee una base datos donde se registran todos los pacientes ingresados a ella y en la que se almacenan entre otras, las siguientes variables: nombre, número de identificación, edad, sexo, antecedentes patológicos personales diagnósticos de ingreso y egreso, infecciones al ingreso y las desarrolladas durante la estancia, uso de ventilación mecánica, uso de soporte renal, y condición de egreso del paciente. De esta

base de datos se extrajo la información para el presente trabajo.

Durante el brote de gripe A H1N1, la UCI se convirtió en la unidad encargada del manejo de los pacientes graves sospechosos o confirmados de estar infectados con el virus.

El análisis de la información se realizó con el programa SPSS 12 (Chicago, IL) mediante análisis de estadística descriptiva e inferencial con la prueba de chi-cuadrado.

## RESULTADOS

Durante el periodo de 10 meses entre mayo de 2009 a febrero de 2010 se admitieron a la UCI un total de 27 pacientes graves infectados con gripe A, con confirmación del diagnóstico por PCR en tiempo real para virus de la influenza A H1N1. De ellos 15 (55.5%) eran hombres.

La tabla No. 1 resume los principales antecedentes patológicos personales de esta población.

**Tabla No.1. Total de pacientes con antecedentes patológicos personales considerados de riesgo para gravedad de la influenza A H1N1.**

Antecedentes patológicos personales	# de pacientes	Porcentaje	Por grupos de riesgo	# de pacientes	Porcentaje
Hipertensión arterial	2	7,4 %	Hipertensión arterial	6	22%
Diabetes mellitus	1	3,7 %	Obesos	6	22%
Hipertensión / Diabetes	1	3,7 %	Diabetes mellitus	5	18.5%
Obesidad (IMC > 30)	3	11%	Asma	4	15%
Hipertensión/Diabéticos / Obesos	3	11%	Embarazo	4	15%

La edad promedio de los pacientes fue de 41 años con un rango que abarcó de los 15 hasta los 81, con una mediana de 39 años. El 75 % de los pacientes era menor de 55 años.

La duración promedio de la estancia en UCI fue de 14 días con un rango que varió de 1 a 56 días.

Un total de 20 pacientes (74%) requirieron ventilación mecánica, con una duración promedio de 13 días (rango de 2 a

46 días). A 6 (22%) de estos pacientes se les realizó traqueostomía por ventilación prolongada, 4 (15%) desarrollaron neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV), y 3 (11%) presentaron neumotórax como complicación. Ningún paciente recibió ventilación no invasiva por considerarse de riesgo para el contagio.

Nueve pacientes (33%) desarrollaron insuficiencia renal aguda (IRA), definida como una creatinina mayor de 2 mg/dl en

hombres y de 1,8 mg/dl en mujeres, en 8 casos se trató de IRA oligúrica que se trató

con soporte renal mediante hemofiltración veno-venosa continua (HFVVC) (tabla No. 2)

**Tabla No. 2 . Características de la insuficiencia renal asociada a influenza A H1N1.**

	Promedio	Rango
Nivel sérico de creatinina	6,5 mg/dl	4,6 – 10 mg/dl
Nivel sérico de nitrógeno ureico	76 mg/dl	2,5 – 152 mg/dl
Duración promedio de HFVVC	11 días	4 – 30 días.

Siete (26%) individuos fallecieron, todos ellos tuvieron asistencia ventilatoria mecánica e IRA (tabla No.3). Solamente 1 desarrolló NAV y no se encontró relación estadísticamente significativa entre los días de estancia, el uso y la duración de la

ventilación mecánica, los niveles séricos de creatinina o de nitrógeno ureico y la muerte ( $p > 0,05$ ). Sin embargo, si existió relación estadísticamente significativa entre la aparición de IRA y el fallecimiento de los pacientes ( $p < 0,05$ ).

**Tabla No. 3 Relación entre fallecimiento y uso de ventilación mecánica e insuficiencia renal aguda de los pacientes graves con influenza A H1N1.**

	Ventilación mecánica		Insuficiencia renal aguda <sup>(*)</sup>	
	Si	No	Si	No
Pacientes estables	13	7	2	18
Pacientes fallecidos	7	0	7	0

(\*) Chi-cuadrado con  $p < 0,05$ .

## DISCUSIÓN.

Según reporta el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) de Atlanta, EEUU, la mayor parte de los pacientes graves o fallecidos por influenza A H1N1 tenían entre 50 a 64 años de edad [3], en Canadá se reporta que la mediana de la edad de los pacientes fallecidos en 2009 fue de 53 años [4]. Estos

datos se contrastan fuertemente con los presentados aquí, que por el contrario, muestran que el 75% de los pacientes eran menores de 55 años. Sin embargo, México ha reportado valores similares a los nuestros [4,5]. No es fácil hallar una explicación para esta discrepancia, pero sugiere que la epidemia tiene un comportamiento particular en diferentes

tipos de población, independientemente de sus sistemas de salud pública.

De la misma forma, el CDC reportó que el 80% de los fallecidos tenían alguna enfermedad de fondo como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes o cardiopatías [3]. Aquí también existen diferencias notables, ya que la mitad de los pacientes de esta serie, no eran portadores de enfermedades crónico-degenerativas, siendo en todo caso, las 2 más importantes la obesidad y la hipertensión arterial. Esto coincide con el hecho de que se trataba de una población más joven y por consiguiente menos valetudinaria.

Se ha reportado que hasta la mitad de los pacientes con influenza severa desarrollaron infecciones bacterianas sobreagregadas [6,7]. Sin embargo esto no parece ser un problema mayor en esta serie: tan solo 4 de los 27 pacientes presentaron infección pulmonar asociada de origen nosocomial.

El desarrollo de lesión pulmonar aguda (LPA) asociada a neumonitis es el sello característico de los pacientes graves con influenza A H1N1 [7-11] y aunque con frecuencia la lesión pulmonar se asocia con disfunción orgánica múltiple, se considera que la causa fundamental de la muerte es la hipoxemia refractaria. Un estudio reciente citado por Napolitano y cols [12], reportó que de 111 pacientes con influenza A, admitidos en unidades de cuidado intensivo, el 23% desarrolló lesión pulmonar severa y de ellos murieron el 52%. En nuestra serie, los requerimientos de soporte ventilatorio fueron ciertamente más altos (74% de pacientes ventilados) con una mortalidad mayor, que en parte es explicada por la limitación en las estrategias ventilatorias,

como no contar con soporte de vida extracorpóreo del tipo de las membranas de oxigenación extracorpórea (ECMO por sus siglas en inglés) ni con dispositivos para administrar óxido nítrico inhalado.

No es el objetivo de este estudio evaluar las diferentes opciones de soporte ventilatorio que se aplicaron a los pacientes con LPA, sino tan solo establecer algunos hechos estadísticos sencillos sobre el uso de la ventilación mecánica.

Es importante recalcar que todos los pacientes fallecidos presentaron insuficiencia renal aguda y que el soporte renal no parece modificar el desenlace fatal de la complicación renal. En una carta reciente, Wiwanikit [13] desde Tailandia, advierte que la falla renal se asocia a la infección por el virus de la influenza A y que con frecuencia dicha asociación resulta fatal. Aunque la población que reporta este autor es muy pequeña (4 de 14 pacientes fallecidos) la advertencia parece válida a la luz de los hallazgos que presentamos aquí.

Autores norteamericanos [14,15] también han reportado esta complicación, sin hacer demasiado énfasis en ella, pero relacionándola con aumento en la mortalidad.

No se ha demostrado que el virus tenga tropismo por el riñón [16] y es probable que la necrosis tubular aguda que acompaña a estos casos severos sea de origen multifactorial y se deba, entre otros factores, a hipotensión, hipovolemia, al uso de altas cifras de presión positiva al final de la espiración (PEEP por sus siglas en inglés), y a rabiomólisis [17].

En conclusión, la insuficiencia renal parece ser un marcador independiente de mal pronóstico y de mortalidad de los pacientes con Influenza A H1N1 que no se

modifica aun con el uso de soporte de renal y que debe servir de advertencia para

mantener una adecuada vigilancia de la función renal en estos pacientes.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Taubenberger JK, Reid AH, Fanning TG. Capturing a killer flu virus. *Scientific American* 2005; 292 (1): 62.
2. Soares C. Pandemic payoff. *Scientific American* 2009; 301(5): 19.
3. 2009 H1N1 Flu. Disponible en: [www.CDC.gov/h1n1flu](http://www.CDC.gov/h1n1flu). Accesado 28 de marzo de 2010.
4. Actualización semanal Pandemia H1N1 2009 (22 de marzo de 2010). Disponible en: [www.who.int/csr/disease/swineflu/es/index.html](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/es/index.html). Accesado 28 de marzo de 2010.
5. Pérez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernández M, Quiñones-Falconi, F, Bautista E, et al. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in México. *N Eng J Med* 2009; 361 (7): 680.
6. Cunha B. Swine Influenza (H1N1) pneumonia clinical considerations. *Infect Dis Clin N Am* 2010; 24: 203.
7. Rello J, Rodriguez A, Ibañez P, Socias L, Cebrian J, Marques A. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by influenza A (H1N1) in Spain. *Crit Care* 2009; 13:R148.
8. Lockman J, Fisher W, Trish P, Valsamakis A, Nichols D. The critically ill child with novel H1N1 influenza A: A case series. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11 (2): 173.
9. Lai AR, Keet K, Yong CM, Diaz JV. Severe H1N1-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome: A Case Series. *Am J Med* 2010; 123(3): 282.
10. Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection—California, April–May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:536.
11. Kaufman MA, Duke GJ, McGain F: Life-threatening respiratory failure from H1N1 influenza 09 (human swine influenza) *Med J Aust* 2009; 191:154.
12. Napolitano LM, Park PK, Raghavendran K, Bartlett RH. Nonventilatory strategies for patients with life-threatening 2009 H1N1 influenza and severe respiratory failure. *Crit Care Med* 2010; 38(4): e74.
13. Wiwanikit V. Renal failure in swine flu: An appraisal from Thailand 'story. *Renal failure* 2010; 32: 150.
14. Rothberg M, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. *Am J Med* 2008; 121(4): 258.
15. Rothberg M, Haessler S. Complications of seasonal and pandemic influenza. *Crit Care Med* 2010; 38 (4): e91.
16. Meunier I, Pillet S, Simonsen JN, von Messling V. Influenza pathogenesis: lessons learned from animal studies with H5N1, H1N1 Spanish, and pandemic H1N1 2009 influenza. *Crit Care Med* 2010; 38 (4): e21.
17. Lai CC, Wang CY, Lin H. Rhabdomyolysis and acute kidney injury associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) (letter). *Am J Kidney Dis* 2010; 55(3): 615.