

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**Deshidrogenasa Láctica sérica como Factor pronóstico para el Índice de
Kirby en los pacientes con neumonía atípica sospechosa de Influenza A
H1N1, estudio de correlación.**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:

DR. Guillermo Antonio Molina de Dios

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINA INTERNA**

ASESOR DE TESIS:

Dr. Carlos Lenin Pliego Reyes



NO. REGISTRO DE PROTOCOLO 154-010

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

- Agradezco a mi esposa por su apoyo y amor incondicional, que me acompaño durante toda mi especialidad, siempre apoyando mi esfuerzo y generando motivos para nunca retroceder.
- Agradezco a mis padres que han sido mi pilar y ejemplo en mi vida diaria y en lo profesional, que con su ejemplo y enseñanzas han hecho de mí un hombre muy feliz y agradecido.
- A mi hijo que con su cariño y amor ha abierto una faceta de mi vida que nunca hubiera imaginado, y llena todo mi entorno de paz y calidez.
- A mis abuelas que con cariño y gran orgullo siempre me presumieron como nieto.
- A mis maestros que han sido un ejemplo a seguir en mi vida profesional.

ÍNDICE

Portada	
Dedicatoria.....	2
Índice.....	3
Resumen.....	4
Introducción y Marco teórico	5-9
Objetivos.....	9
Hipótesis.....	9
Justificación.....	9
Material y métodos.....	10
Tipo de estudio.....	10
Población, lugar y tiempo	10
Recursos humanos, materiales, y financiamiento del estudio.....	10
Criterios de inclusión, exclusión , eliminación	11
Método.....	12-13
Análisis estadístico de los datos.....	14
Resultados.....	14-15
Discusión.....	16
Conclusión.....	16
Tablas y Graficas.....	17-30
Referencias.....	31-32

RESUMEN

Antecedentes: La influenza pertenece al grupo de los ortomixovirus, con subgrupos la A, B y C, los subtipos se clasifican por antígenos de superficie (Hemaglutininas y Neuroaminidasas). La Influenza se transmite de persona a persona, al contacto con superficies y todo líquido corporal es contagioso. Tiene una incubación de 1-4 días. Después inicia su replicación a las 6 horas y continúa hasta 24 hrs después de los síntomas. El tiempo de contagiosidad es de 2 días después del inicio de los síntomas. Los datos clínicos son la fiebre, mialgias, dolor faríngeo y tos no productiva. La duración de la sintomatología es de 2-3 días. Una complicación de la influenza es la neumonía atípica, con una mortalidad del 15%. Durante este brote los pacientes tuvieron una mortalidad del 40%. El diagnóstico clínico de Influenza tiene una sensibilidad del 60-80% mientras que el test rápido una del 50-70%, y especificidad de 95-100% en la Influenza estacional. Sin embargo las guías de la CDC de Influenza H1N1 mencionan que la sensibilidad de la prueba rápida varía del 10-70%, el cultivo de H1N1 tuvo un poder de detección del 17%. Por esta razón en este protocolo se le da gran importancia a la clínica del paciente según criterios de la CDC. En esta epidemia se demostró que los pacientes con neumonía por Influenza tuvieron niveles de deshidrogenasa láctica (DHL) mayores de 350U/L, esto sin establecer un rango para el pronóstico a corto plazo, por arriba del cual la mortalidad fuera superior.

Métodos: Previa autorización del comité de investigación y enseñanza, se realizó un estudio observacional longitudinal prospectivo, que incluyó a un total de 39 pacientes con neumonía sospechosa de influenza A H1N1 según la CDC, internados en el hospital regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE. Se les realizó previo consentimiento informado una Historia clínica, rayos X de tórax, gasometría arterial, DHL por fotometría, biometría hemática completa, cultivo de expectoración, PCR para Influenza A y prueba rápida para Virus de Influenza, en los primeros tres días de estancia intrahospitalaria y en el laboratorio central del hospital. Se excluyó a los pacientes que tuvieran otras patologías que aumenten los niveles de DHL y que disminuyeran la PaO₂, así como pacientes con otras causas demostrables de neumonía atípica y pacientes que no se logró tomar laboratorios en los 3 primeros días en hospital. Se vigiló la evolución en una hoja de recolección de datos, documentándose valores de laboratorio y otras variables como edad, sexo, comorbilidades, uso de ventilación mecánica y desenlace para la vida. Se dividió a los pacientes en 2 grupos: un grupo problema con elevación de la DHL >400U/L y un grupo testigo sin elevación de DHL. El propósito del estudio es observar si los valores de DHL séricos tienen una correlación <0.7 con el Índice de Kirby, y comparar los dos grupos con diferentes variables, en busca de una diferencia estadística significativa menor o igual a 0.05. El análisis de datos fue realizado usando el paquete de software SPSS 15

Resultados: De los 39 pacientes que entraron al estudio 4 se excluyeron, 15 (42.8%) pacientes fueron el grupo testigo (1) con una DHL promedio de 216 ± 90.5 U/L, y 20 (57.2%) estuvieron en el grupo problema (2) con una DHL promedio de 760 ± 430 U/L (p <0.05). el promedio del índice de Kirby en el grupo 1 fue de 349 ± 50 comparado contra 187.6 ± 60.8 del grupo 2 (p <0.05). el promedio de la PaO₂ fue de 73 ± 10.6 contra 39 ± 12.8 respectivamente (p<0.05), el promedio de edad fue de 52.6 ± 21 años en el grupo 1 contra 38.8 ± 18 años en el grupo 2 (p<0.05), el empleo de ventilación mecánica y muerte en el grupo 2 fue de 12 pacientes (60%) y 9 (45%) contra cero pacientes en el grupo 1 (p<0.05), el nivel de LDH entre las defunciones fue de 1,006 U/L promedio contra 355 U/L en el grupo 1 (p<0.05). Se observó un alto grado de asociación inversa entre la DHL sérica con el índice de Kirby, con una r de correlación <0.7.

Conclusiones: la DHL elevada fue un factor pronóstico para el empeoramiento del índice de Kirby, para el uso aumento en el requerimiento de ventilación mecánica y para la mortalidad.

Palabras clave: Neumonía, Influenza, Deshidrogenasa láctica, Índice de Kirby

INTRODUCCION

Todas las pandemias de Influenza en la historia han sido generadas por la Influenza tipo A. (1).

La gripe española (1918-19) fue la causa de muerte de 20 a 25 millones de habitantes de Europa, y hasta ahora es conocida como el peor brote de enfermedad infecciosa documentado en la historia, matando a más europeos y americanos que la primera guerra mundial, teniendo predilección por jóvenes y adultos jóvenes. (1)

La gripe Asiática de 1957 mato a 70,000 americanos, la gripe de Hong Kong en 1968 mato a 34,000 estadounidenses, y hace una década la gripe aviar género serios estragos en Asia. (2)

Y como ultimo la gripe Aviar del 2003 la cual tuvo hasta un 67% de mortalidad en humanos por el Síndrome respiratorio agudo severo (SARS), y fue el causante del sacrificio de más de 100 millones de aves de corral en el mundo. (3)

La prevalencia e incidencia de esta patología a variado con el tiempo, así como con la creación de fármacos antivirales y vacunas. Como ejemplo la tasa de ataque de la epidemia de 1997 y 2001, tuvo mayor afección en niños pequeños, siendo de hasta de 58 casos por 100 niños en EU, y 13 a 27 casos por 100 adolescentes de 12 a 17 años, sin embargo la CDC reporto solo 76 muertes por influenza en niños en EU durante el 2008. (3)

Hoy en día se conoce que la influenza estacional genera 200,000 hospitalizaciones y 41,000 muertes en EUA. A su vez se ha encontrado en el 50% de los fómites de casas y guarderías en la temporada invernal (4)

La geografía de la influenza está dada por factores ambientales aun no bien comprendidos, se ha documentado que la influenza estacional tiene variantes en su duración, teniendo una temporada más larga en países más cercanos al ecuador y con mayor afluencia fluvial. (7)

Como antecedente de esta nueva pandemia de influenza A H1N1 S-OIV encontramos que los primeros casos caso de influenza H1N1 no S-OIV reportados en la literatura fue en una niña en febrero del 2007. (3)

Estudios mexicanos han demostrado que el periodo de la Influenza estacional en México inicia en Octubre y termina en Marzo, esto es contrario a esta epidemia que inicia en Abril del 2009.(5)

En abril 2009 se reporta en México un brote de influenza, el cual para el 29 de mayo del 2009 ya se tenían 4910 casos confirmados, así como 85 muertes por Influenza A H1N1 S-OIV, y a diferencia de otros países, los casos reportados en México fueron más severos. (12)

La influenza pertenece al grupo de los ortomixovirus, esta tiene múltiples subgrupos la A, B y C, los subtipos de la influenza A se clasifican por antígenos de la superficie viral (Hemaglutininas y Neuroaminidasas), las cuales sirven para unión del virus con la célula y para su poder patógeno sanguíneo. (4)

Hasta ahora se han encontrado 16 tipos de hemaglutininas y 9 tipos de neuraminidasas, sin embargo solo 3 tipos de hemaglutininas y 2 tipos de neuraminidasas (H1, H2, H3, N1 y N2) son patógenas para el ser humano. (6)

Este virus tiene la capacidad de transmitirse entre diferentes especies animales, asi puede saltar de las aves al cerdo y generar re arreglos genéticos que permitan una nueva adaptación al huésped dando lugar a cepas nuevas y más resistentes a los antivirales (4,5)

En un estudio de comparación de secuencia de nucleotidos de 8 genes de esta variante de influenza contra los genes del GenBank, se encontró que 6 genes provenían de la influenza porcina H1N2 de 1999, y que 2 genes provenían de la Influenza porcina H1N1 de 1985 en Europa, esto podría indicar por que las poblaciones Europeas tuvieron menor letalidad, ya que tenían memoria inmunológica reciente. (7)

La transmisión de la influenza estacional es de persona a persona, a través de fómites, mal aseo de manos, también se ha demostrado que la transmisión se puede generar al estornudar o toser con liberación de gotas grandes >5 micrómetros, las cuales solo pueden viajar una distancia de hasta 3 pies.

Ya en el epitelio respiratorio el virus tiene un periodo de incubación de entre 1 a 4 días. Después de esta etapa el virus inicia su replicación a las 6 horas de la infección y continúa hasta 24 hrs después de que se inician los síntomas (8, 9)

El tiempo de contagiosidad de la influenza estacional es variable y depende de la severidad de la infección, de la edad y de la cepa. El tiempo normal de contagiosidad es de 2 días después del inicio de los síntomas, sin embargo en las cepas multiresistentes a fármacos puede durar de 3 a 4 días. (10)

Durante este brote de Influenza A H1N1 hay datos limitados sobre el tiempo y tipo de transmisión del virus, por lo que para este momento se estableció que la transmisión persona a persona, el contacto con superficies contaminadas con núcleos de gotas respiratorias grandes y todo líquido corporal era potencialmente contagioso. A su vez tampoco había datos acerca de la incubación, clínica adecuada y complicaciones de este virus, por lo que la CDC decidió guiarse con los datos de la Influenza estacional. (11)

Los datos clínicos clásicos, son la fiebre de inicio súbito, mialgias, dolor faríngeo y tos no productiva. Sin embargo se han encontrado otros síntomas asociados, como cefalea sobre todo de tipo opresiva de intensidad moderada a grave, rinorrea, náusea y diarrea, esta última aparece más en niños. Sin embargo los síntomas clásicos solo aparecen en un 50% de los pacientes afectados con la influenza estacional. La duración media de la sintomatología es de 2 a 3 días.

Dentro de las complicaciones de la influenza se encuentra la neumonía viral primaria o neumonía atípica, ocupando esta el 5 a 10% de todas las neumonías adquiridas en la comunidad y teniendo como característica ser más agresiva en niños y en mayores de 65 años, con una mortalidad del 15%. (12)

Un estudio descriptivo de pacientes que acudían a valoración por síntomas respiratorios de tracto superior e inferior se les realizó prueba de detección de Influenza A estacional en el periodo de 1999 a 2000, mostrando que de 139 pacientes el 25% fue positivo a Influenza A, de estos el 48% tuvo neumonía, y se demostró que el único dato clínico que diferenciaba a los pacientes con neumonía de los pacientes solo con infección de vía aérea superior fue la disnea, la cual fue aun más severa en pacientes con EPOC. (12)

En un estudio americano se estudiaron a 84 pacientes con el diagnóstico de Neumonía por influenza, de los cuales 71% fueron por Influenza tipo A. De estos se encontró que la neumonía viral primaria fue el 27%, la combinación de viral y bacteriana en el 38%, puramente bacteriana en el 18%, y no clasificada en el 17%, se documentó una mortalidad del 9.5%, con predominio en pacientes mayores de 65 años. En este estudio se demostró la gran cantidad de sobreinfección bacteriana y que la influenza es un factor de riesgo para esta. (13)

Durante el brote de Influenza A H1N1 se estudió el comportamiento clínico de la neumonía por Influenza, se observó que la evolución de la enfermedad de vía respiratoria superior a inferior tuvo una duración promedio de 7 días, los pacientes confirmados con H1N1 tuvieron una enfermedad más severa que aquellos negativos, se documentó una mortalidad del 40% en todas las neumonías y mortalidad del 58% de los pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva, donde más del 50% generó SIRA, 33% tuvo falla renal prerrenal y 38% se complicó con falla orgánica múltiple. (14)

El diagnóstico clínico de Influenza ha demostrado tener una sensibilidad del 60 al 80%, por lo que ha sido necesaria la introducción de nuevos tests diagnósticos, ya que la identificación de esta patología es una prioridad de salud pública a nivel mundial. (14)

El test rápido de hisopado nasal o de esputo, detecta antígenos de nucleoproteína viral, dando resultado en hasta 30 minutos, con una sensibilidad del 50 al 70%, con una especificidad de 95 a 100%, y es una buena herramienta de screening en la Influenza estacional. (15)

Sin embargo las guías de la CDC de Influenza A H1N1 mencionan que la sensibilidad de la prueba rápida para este tipo de Influenza varía tanto como del 10 al 70%, gran parte de esta variación en su sensibilidad se debe a la rigurosa colección y procesamiento de las muestras que se toman, por lo que la CDC formuló guías específicas del manejo de muestras respiratorias. (12, 15)

En este brote se evaluaron múltiples tests diagnósticos, comparando su poder de detección de Influenza A H1N1, en este estudio se encontró que el test rápido documentó solo el 13% de los casos, Inmunofluorescencia el 12%, Cultivo el 17% y el panel de virus respiratorios 46.6%, este estudio realizado en New York con más de 6,000 pacientes con enfermedad parecida a Influenza demostró la poca capacidad del test rápido en hacer el diagnóstico oportuno. (16)

El gold estándar es el cultivo celular, con un mínimo de 48hrs para demostrar crecimiento del virus.

Las nuevas técnicas de diagnóstico se han perfeccionado con la entrada de la reacción de cadena de polimerasa la cual tiene una sensibilidad y especificidad cercana al 100%. (6)

Otros estudios como la búsqueda de IgG e IgM específicos de influenza A pueden tardar hasta 21 días para tener una seroconversión diagnóstica. (17)

La radiografía de tórax ha mostrado diferentes tipos de patrones en la neumonía por influenza, se ha encontrado que el 52% de los casos tiene un infiltrado entre intersticial difuso bilateral e infiltrado alveolar, y en un 35% se observó consolidación del lóbulo inferior derecho. (18)

Durante este brote de Influenza A H1N1 se encontró que la mayoría de los pacientes con neumonía tuvieron niveles de deshidrogenasa láctica mayores de 350 U/L, Creatinina mayor de 240 U/L y linfopenia menor de 850 células por mm³. (19)

Ya con todos estos antecedentes la CDC hizo públicos los criterios diagnósticos de Influenza A H1N1 en esta epidemia, donde clasifica a la influenza como:

- Sospechoso - Enfermedad parecida a la influenza (EPI) más uno de los siguientes:
Persona sana menor de 65 años ó persona que haya viajado a un Estado donde haya más de 1 caso confirmado de Influenza A H1N1 ó una persona con un link epidemiológico en los últimos 7 días de un caso confirmado o probable
- Probable – EPI mas una prueba positiva para Influenza A no H1N1 por PCR
- Confirmado – EPI mas prueba positiva para Influenza A H1N1 por PCR o cultivo Viral.

A pesar de todos estos intentos para llegar al diagnóstico oportuno y veraz de influenza A H1N1 S-OIV durante esta epidemia, gran parte de los casos sospechosos no se confirmaron, dentro de los motivos de este desalentador dato, se demostró que varios puntos fueron decisivos para esto, tal vez el más importante fue la limitada disponibilidad de ensayos específicos para el nuevo patógeno, el incremento desproporcionado de la incidencia entre jóvenes, el mal manejo de las muestras, la poca sensibilidad que se ha demostrado anteriormente del test rápido, ingreso al hospital tardío (más de 7 días), el poco conocimiento acerca de la replicación, transmisión e incubación de este nuevo virus y la dificultad de aislar el virus en pacientes ya con complicaciones de la Influenza (carditis). (20)

Desde la década de los sesentas, se demostró en huevos embrionados infectados por influenza, un aumento de los niveles de DHL en el saco de Yolk, y se intentó tomar la actividad de DHL como marcador de replicación viral. Mientras que en 1995 se intentó predecir la respuesta de antivirales según la disminución de los niveles de DHL en células de riñón de perros. (21,22)

Varios estudios se han encontrado una relación entre el metabolismo de la Influenza con los niveles in situ de DHL, encontrando una gran asociación, y poniendo en evidencia su gran metabolismo intracelular, terminando en la destrucción celular. (23)

En estudios realizados en el 2002 se encontró que los pacientes que tenían el diagnóstico de neumonía por influenza estacional tipo A, tienen una mortalidad del 24%, mientras que un 58% requirió uso de ventilación mecánica invasiva, en este estudio el peor pronóstico, lo tuvieron mayores de 63 años y 41% de mortalidad en pacientes con EPOC concomitante, a su vez se reportaron niveles medios de DHL de 304 UI/L en todos los pacientes con neumonía por Influenza A. (24)

En Turquía se comparo factores pronósticos en neumonías por Influenza A contra Neumonías bacterianas, encontrando que en la neumonía por influenza se eleva de forma predominante la creatinina (CK), disminuyen los linfocitos y en las placas de tórax aparece un patrón intersticial predominantemente. El grupo de neumonía por Influenza tuvo el 20% más de mortalidad al compararla con la neumonía bacteriana. (25)

Durante esta pandemia se logro identificar pero no confirmar a ciertos marcadores como pronóstico de mala evolución, encontrándose que tanto el índice respiratorio y los niveles de deshidrogenasa láctica se asociaron a mayor mortalidad, cuando estos estuvieran menor de 53 y mayor de 2,032 U/L respectivamente. (26)

Dentro de las complicaciones conocidas de la Influenza además de la neumonía viral (atípica) se encuentra los eventos coronarios (23%), exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (14%), miocarditis (9%), encefalitis (<1%) y el síndrome de Reye (<1%), estas dos últimas complicaciones además de ser raras, aparecen sobre todo en niños. (27)

Las guías de la CDC publicaron las complicaciones más frecuentes a esperar durante este brote de Influenza A H1N1 entre las que destacan: deshidratación, neumonía viral o bacteriana, sinusitis, otitis media, CROUP, status asmático, pancarditis, miositis, rabdomiositis, encefalitis y convulsiones febriles. (28)

Al inicio de la pandemia se determino por la OMS y CDC que los pacientes con mayor riesgo de presentar complicaciones por Influenza A H1N1 eran aquellos que fueran menores de 5 años o mayores de 65, menores de 18 años con uso habitual de ácido acetil salicílico, embarazadas, pacientes con enfermedad pulmonar crónica, pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, inmunosuprimidos y residentes de casa hogar o asilos. Estas inferencias fueron hechas basadas en el comportamiento de la Influenza estacional. (29)

El comportamiento de la neumonía por influenza A H1N1 en México se caracterizo por afectar predominantemente a personas menores de 52 años, con una edad promedio de 38 años, la mayoría sin comorbilidades, siendo estos datos contrapuestos con la literatura de años anteriores donde se documento que la neumonía y las complicaciones de la Influenza aparecían en personas mayores de 65 y con comorbilidades. (30)

En otros estudios se detecto un incremento en la tasa de neumonía severa, así como un cambio en la edad de distribución de incidencia y mortalidad por neumonía, sugiriendo protección relativa para personas expuestas en la niñez a la epidemia de Influenza A H1N1 de 1957. (31)

Las guías de la CDC y OMS mencionan que este virus es muy sensible al oseltamivir y al zanamivir y es poco sensible a la amantadina y rimantidina, por lo que maneja a estos dos fármacos como de elección en esta epidemia. (32)

El uso de antibióticos se recomienda a juicio médico, y en especial para la neumonía, esto guiado por las guías de neumonía adquirida en la comunidad de cada hospital. Sin embargo se hace hincapié en que la neumonía adquirida en la comunidad con influenza y que requiere internamiento en terapia intensiva se de tratamiento para *Stafilococo Aureus* meticilinoresistente, sobre todo si hay empiema o cavitaciones en la placa de torax. (17)

La prevención de la transmisión viral de la Influenza estacional se basa sobre todo en el lavado de manos, evitar fómites, y una higiene adecuada, además de uso de cubre bocas en lugares públicos, evitar estornudar o toser en frente de otras personas. Sin embargo dado que para este brote no se conoce ni la duración de la contagiosidad de este nuevo virus, se asumió por las guías de la CDC que el periodo es el mismo que para la influenza estacional.

En México se ha demostrado que la vacunación contra influenza estacional en personas con alto riesgo de contraer la enfermedad, da mejoras importantes en la calidad de vida de los pacientes, así como una disminución importante del gasto económico, ha demostrado reducir en un 50% de muertes invernales en ancianos.

Objetivos

El objetivo general del estudio es demostrar si en pacientes con diagnóstico de neumonía atípica sospechosa de influenza A H1N1, los valores de deshidrogenasa láctica sérica tienen una correlación <0.7 con el Índice de Kirby.

Los objetivos específicos fueron demostrar la relación entre la deshidrogenasa láctica sérica y el índice de Kirby, la hipoxemia, necesidad de ventilación mecánica y mortalidad en pacientes con neumonía atípica sospechosa de influenza A H1N1.

Justificación

Al demostrar la correlación de la DHL con el índice de Kirby, podrá saber la probabilidad del desenlace para el paciente con neumonía atípica sospechosa de influenza A H1N1. Además de poder utilizar un método de laboratorio barato y universal como la DHL en lugar de la gasometría que tiene mayor costo y no se encuentra en la mayoría de los hospitales.

Hipótesis

La hipótesis de investigación fue que los pacientes con diagnóstico de neumonía atípica sospechosa de influenza A H1N1, los valores de deshidrogenasa láctica sérica tienen una correlación >0.7 con el Índice de Kirby.

La hipótesis nula fue que los pacientes con diagnóstico de neumonía atípica sospechosa de influenza A H1N1, los valores de deshidrogenasa láctica sérica no tienen una correlación >0.7 con el Índice de Kirby.

MATERIAL

Tipo de Investigación:

1. Estudio de observacional de cohorte, prospectivo, longitudinal, abierto.

Población, lugar y tiempo:

1. Pacientes con neumonía atípica sospechosa de influenza A H1N1.
2. Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos ISSSTE.
3. Periodo del 04-4-2009 al 15-4-2010

Recursos:

2. Humanos:
 - a. Médicos del servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos ISSSTE.
3. Materiales:
 - a. Fotómetro para medir DHL, rayos X, Gasometro, equipos de biometría hemática, cultivos BACTEC, prueba PCR, prueba rápida para influenza, guantes, cubre bocas, jeringas y agujas, gafas protectoras, batas desechables, uso de ventiladores mecánicos tipo Vela, lápices, plumas, calculadora, software SPSS 15 y expedientes.
4. Financieros:
 - a. Avalado por los investigadores interesados y material proporcionado por la institución para tratar a pacientes con Influenza A H1N1.
5. Patrocinadores:
 - a. No

Criterios de inclusión:

Todo paciente con cefalea, fiebre, tos seca y alteraciones en la auscultación pulmonar o placa de rayos X de tórax sugestiva de neumonía atípica, y que se le haya realizado en los primeros tres días de estancia en el hospital:

Historia clínica completa, rayos X de Tórax, Gasometría arterial, deshidrogenasa láctica sérica, biometría hemática completa, prueba de confirmación por reacción de cadena de polimerasa de Influenza A H1N1, cultivo de expectoración y prueba rápida de detección de influenza.

Criterios de exclusión:

Paciente no sospechoso de neumonía atípica ya sea por clínica o por radiología, paciente internado en el último mes por patología pulmonar o que requiera apoyo con oxígeno suplementario en casa, pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica GOLD 3 o 4, pacientes con antecedente de infección por virus de la inmunodeficiencia humana, paciente mononeumo, paciente cuyo cultivo de expectoración inicial haya sido positivo para patógenos pulmonares comunes, para hongos o para Micobacterias, pacientes con patología hepática o hematológica (hemolisis) previa, pacientes con transfusión sanguínea en menos de 2 días antes de la toma de muestra, pacientes a los que no se les haya realizado en los primeros tres días de ingresados los estudios de los criterios de inclusión.

Criterios de Eliminación:

Paciente que pida su alta voluntaria del estudio o del hospital

METODOS

Previo asesoramiento por las normas éticas, se realizó un estudio de cohorte que incluyó a todo paciente que ingreso al servicio de Medicina Interna y a la Unidad de cuidados Intensivos de Adultos e Infantil del Hospital regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE con el diagnóstico corroborado de neumonía atípica, que además cumplía con los criterios de la Centers for Disease Control and Prevention (CDC) para sospecha de infección por el virus de Influenza A H1N1 durante la epidemia de la misma, además de cumplir criterios de inclusión y no tener de exclusión y eliminación ya mencionados, esto en el periodo del 04-4-2009 al 15-4-2010, con un tamaño de muestra que fue dado por cuotas, obteniendo un total de 39 pacientes.

Se realizó durante los primeros tres días de estancia intrahospitalaria los laboratorios de rutina de este hospital, los cuales fueron enviados y procesados en el laboratorio central del HRLALM, con muestras por la mañana, en los tiempos antes descritos, con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación antes descritos, así a los paciente se les realizó los siguientes estudios:

- Historia clínica completa realizada por un mismo Investigador
- Gasometría arterial con niveles de Presión arterial de Oxígeno y calculo del índice de Kirby respirando a una fracción inspirada de oxígeno de 21% (Aire ambiente)
- Deshidrogenasa láctica sérica con técnica de fotometría enzimática
- Biometría hemática completa (Para descartar afección hematológica como causa de aumento de la deshidrogenasa láctica)
- Rayos X de Tórax Posteroanterior y en caso de pacientes postrados en cama o con ventilación mecánica se usara la técnica Anteroposterior.
- Cultivo bacteriano de expectoración con medio de cultivo BACTEC (solo en los casos donde el paciente expectorara o pacientes con apoyo con ventilación mecánica)
- Prueba de confirmación por reacción en cadena de polimerasa de Influenza A H1N1
- Prueba rápida de detección de Influenza A y B

Todas las muestras se procesaron en el mismo laboratorio correspondiendo este al laboratorio principal del Hospital Regional Adolfo López Mateos del ISSSTE, los valores normales de referencia de los estudios de laboratorio (la deshidrogenasa láctica, biometría hemática, pruebas de PCR para Influenza, prueba ELISA rápida para Influenza y cultivos) fueron determinadas por dicho laboratorio

Así mismo se vigilo la evolución del paciente durante su estancia intrahospitalaria, el requerimiento de ventilación mecánica y desenlace para la vida. Los datos obtenidos se colocaron en una hoja de recolección de datos previamente elaborada por los investigadores, para ordenamiento de los mismos y como base de datos del estudio.

Seguido se dividió a la población en dos grupos:

- 1- Grupo testigo (1) – aquellos pacientes sin elevación de DHL <400 UI.
- 2- Grupo problema (2) – aquellos pacientes con elevación de la DHL >400 UI.

Buscando la correlación de la DHL con el pronóstico de evolución.

Se decidió la deshidrogenasa láctica sérica, ya que sus subtipos 3, 4 y 5 son marcadores de tejido alveolar, y se esperaría un aumento de la misma concordante con la gravedad de la lesión pulmonar. Sin embargo se midieron otras variables como comorbilidades, edad, sexo, plaquetas y leucocitos buscando otras correlaciones.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se expresaron como valores promedios +/- desviación estándar para las variables cuantitativas y como frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Se compararon ambos grupos y se estableció la r de correlación entre la Deshidrogenasa láctica y el índice de Kirby. Con las variables nominales a través de la Chi cuadrada y las variables continuas con la "t" de Student. Todas las pruebas estadísticas utilizaban un nivel significativo menor de 0.05. El análisis de datos fue realizado usando el paquete de software SPSS 15 .

RESULTADOS

Se estudio aun total de 39 pacientes con diagnostico de neumonía atípica sospechosa de influenza AH1N1 durante la epidemia de Influenza en el hospital López Mateos del ISSSTE, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio, de estos 4 fueron excluidos del estudio por presentar criterios de exclusión: 2 por tener comorbilidades que elevaban la DHL por afección hepática, otro se excluyo por tener antecedente de EPOC oxigeno dependiente y un ultimo se excluyo por no tener laboratorios completos en los primeros 3 días de ingreso.

Dentro del grupo testigo se encontró que la edad promedio fue de 52.6 ± 21 años, 73% de los pacientes fueron mujeres y 26% hombres, 60% tenían comorbilidades, el promedio de plaquetas en este grupo fue de $237,000 \pm 68,000$, se encontró alteración en los niveles de leucocitos en el 60% de los enfermos, se documento lesión pulmonar, definida como la disminución del índice de Kirby <300 en 3 pacientes (20%), con un índice de Kirby promedio de 349 ± 50 , se encontró hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$) solo en 1 paciente (6.6%) con una PaO_2 promedio de 73 ± 10.6 , ningún paciente requirió ventilación mecánica y no hubo defunciones en este grupo. (Ver tabla 1)

Dentro del grupo problema la edad promedio fue de 38.8 ± 18 años, 47% eran mujeres y 53% hombres, 38.1% tenían comorbilidades, el promedio de plaquetas fue de $218,000 \pm 119,000$, se encontró alteración en los niveles de leucocitos en el 67%, se documento lesión pulmonar en 19 pacientes (95%), con un índice de Kirby promedio de 187.6 ± 60.8 , se encontró hipoxemia en 19 paciente (95%) con una PaO_2 promedio de 39 ± 12.8 , se requirió ventilación mecánica en 11 pacientes (55%) y hubo 9 defunciones (45%). (Ver tabla 1)

Se realizo el análisis de los datos. Se compararon ambos grupos, con las variables nominales a través de la Chi cuadrada y las variables continuas con la "t" de Student. , y se estableció la r de correlación entre la Deshidrogenasa láctica y el índice de Kirby. El análisis de datos fue realizado usando el paquete de software SPSS 15.

De los 35 pacientes que entraron al estudio, 15 (42.8%) pacientes fueron el grupo testigo (1) con una DHL promedio de 216 ± 90.5 U/L, y 20 (57.2%) estuvieron en el grupo problema (2) con un promedio de 760 ± 430 U/L ($p < 0.05$). El promedio del índice de Kirby en el grupo 1 fue de 349 ± 50 comparado contra 187.6 ± 60.8 del grupo 2 ($p < 0.05$). el promedio de la PaO_2 fue de 73 ± 10.6 contra 39 ± 12.8 respectivamente ($p < 0.05$), el promedio de edad fue de 52.6 ± 21 años en el grupo 1 contra 38.8 ± 18 años en el grupo 2 ($p < 0.05$), el empleo de ventilación mecánica y muerte en el grupo 2 fue de 12 pacientes (60%) y 9 (45%) contra cero pacientes en el grupo 1 ($p < 0.05$), el nivel de LDH entre las defunciones fue un promedio de 1,006 U/L contra 355 U/L en el grupo 1 ($p < 0.05$). (Ver graficas 1 a 6)

Las variables de sexo, comorbilidad, plaquetas y valores de leucocitos no mostraron significancia estadística al compararlos en los dos grupos de estudio ($p > 0.05$). (Ver graficas 7 a 12)

Se observó un alto grado de asociación inversa entre la DHL sérica con el índice de Kirby, con una r de correlación < 0.7 . (Ver grafica 13)

DISCUSIÓN Y CONCLUSION

Durante la epidemia de Influenza A H1N1 en México se realizaron análisis del comportamiento agresivo de este subtipo de Influenza, estudios serios publicados en el New England of Medicine de instituciones mexicanas (12), marcaban una elevación de la DHL en pacientes con neumonía atípica con demostración del virus A H1N1, sin embargo tenían en cuenta que una gran parte de los casos no se pudieron confirmar por medio de los tests de laboratorio, ya que la sensibilidad era bastante baja, así como el mal manejo de las muestras en nuestro medio, ingreso al hospital tardío (más de 7 días después de iniciado los síntomas), el poco conocimiento acerca de la replicación, transmisión e incubación de este nuevo virus y la dificultad de aislar el virus en pacientes ya con complicaciones de la Influenza (carditis y neumonía). (20)

En nuestro estudio se encontró positividad para el virus en solo 7 de nuestros pacientes, de los cuales 5 eran pacientes del grupo problema, por lo tanto el principal punto de controversia en este estudio es la toma de la clínica y la evidencia de epidemia, para nombrar al resto de la población como sospechosos, pero no confirmados del diagnóstico. Sin embargo la CDC propuso y avala la definición de sospecha de influenza A H1N1 en nuestros pacientes, por lo que la tomamos como base teórica del estudio.

Con los resultados del presente estudio podemos afirmar que hay una relación inversa entre los niveles de DHL con el índice de Kirby y PaO₂, por lo tanto con el pronóstico de este tipo de neumonía, encontrando un r menor de 0.7, que avala la asociación de forma importante.

Se logro encontrar diferencias estadísticamente significativas con otras variables, demostrando mayor gravedad en pacientes de mediana edad, mayor uso de aparatos de ventilación invasiva en pacientes con neumonía atípica y elevación de la DHL, y se hayo una mayor mortalidad en el grupo problema, todos estos hallazgos con significancia estadística.

Con estos resultados podemos afirmar que el aumento de la DHL mayor de 400 U/L habla de factor pronóstico para tener Kirby bajo y para la evolución del paciente. Tomando en cuenta que en un gran número de hospitales no se cuenta con gasómetros que nos indiquen lesión pulmonar o SIRA, el uso accesorio de la DHL (mas barato) puede influir para la toma de decisiones en comunidades mas aisladas.

Nuestros resultados se anexan al de varios grupos en el mundo que han estudiado el comportamiento de la neumonía por Influenza, siendo concordante con los resultados publicados en la literatura médica.

TABLAS Y GRAFICAS

TABLA 1

VARIABLES MEDIDAS EN EL ESTUDIO

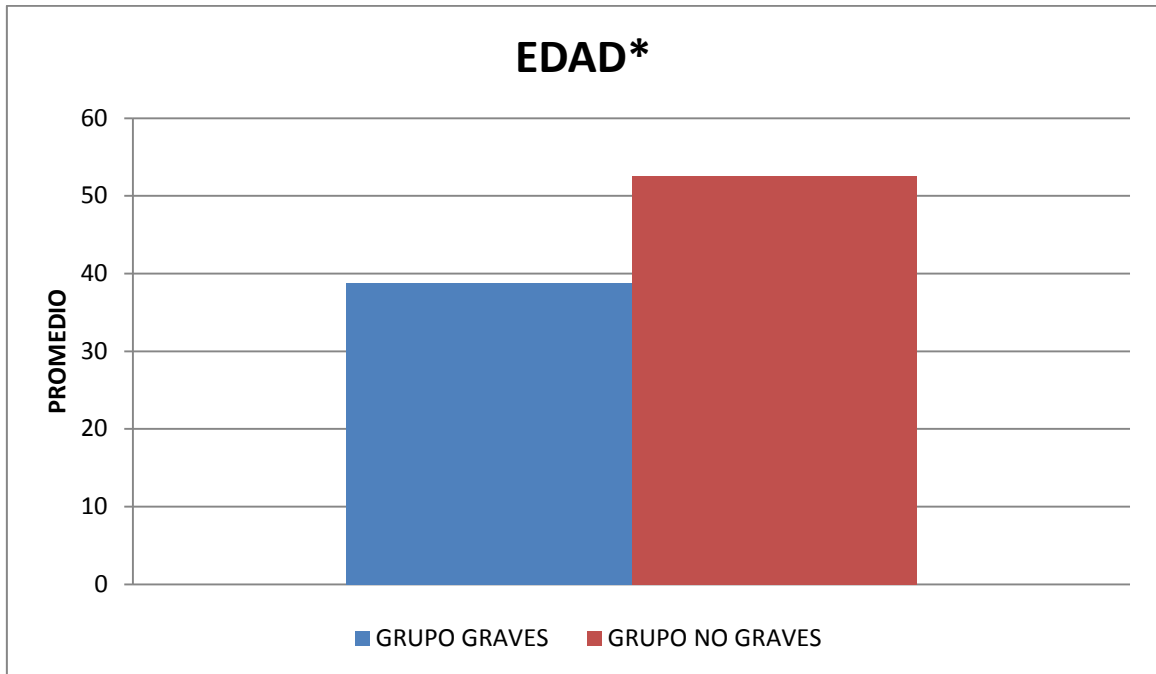
	GRUPO GRAVES	GRUPO NO GRAVES	VALOR DE p:
EDAD	38.8 ± 18	52.6 ± 21	< 0.05
SEXO MASCULINO	52.4%	27%	> 0.05
SEXO FEMENINO	47.6%	73%	> 0.05
COMORBILIDADES	38.1	60%	> 0.05
PAO₂	39 ± 12.8	73 ± 10.6	< 0.05
KIRBY	187.6 ± 60.8	349 ± 50	< 0.05
LDH	760 ± 430	216 ± 90.5	< 0.05
PLAQUETAS	218 ± 119	237 ± 68	> 0.05
LEUCOCITOS NORMALES	33%	40%	> 0.05
LEUCOPENIA	19%	33%	> 0.05
LEUCOCITOSIS	48%	27%	> 0.05
VENTILACIÓN MECÁNICA	60%	0%	< 0.05
MUERTE	45%	0%	< 0.05

Todos los datos representan valores de la media ya sea cuantitativo o en porcentaje

FUENTE: HRLALM

GRAFICA 1.-

DIFERENCIAS EN LA EDAD ENTRE LOS DOS GRUPOS.

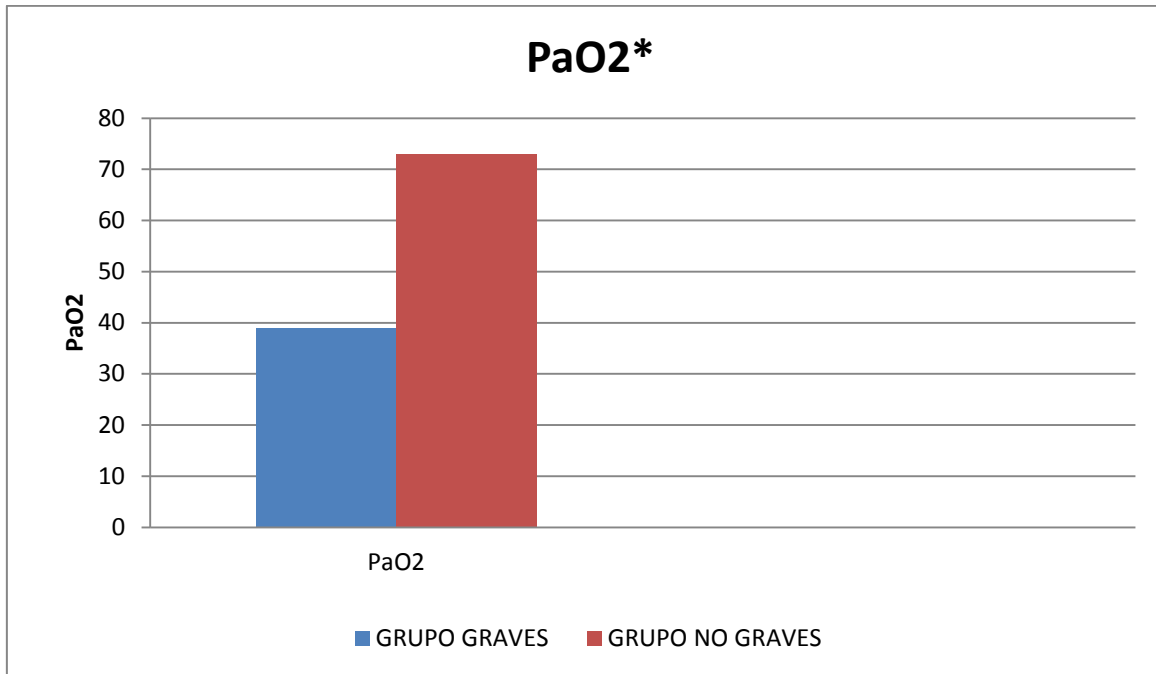


FUENTE HRLALM

***= Es igual a $p < 0.05$**

GRAFICA 2.-

DIFERENCIAS EN PRESION DE OXIGENO ENTRE LOS DOS GRUPOS.

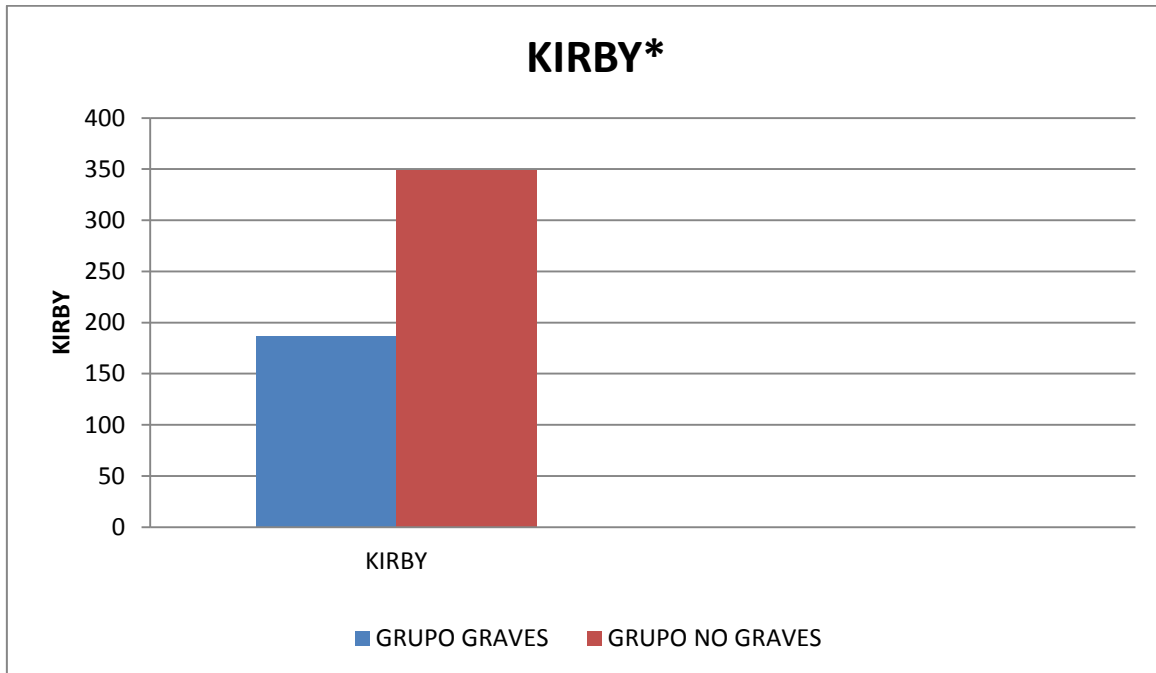


FUENTE HRLALM

***= Es igual a $p < 0.05$**

GRAFICA 3.-

DIFERENCIAS EN EL INDICE DE KIRBY ENTRE LOS DOS GRUPOS.

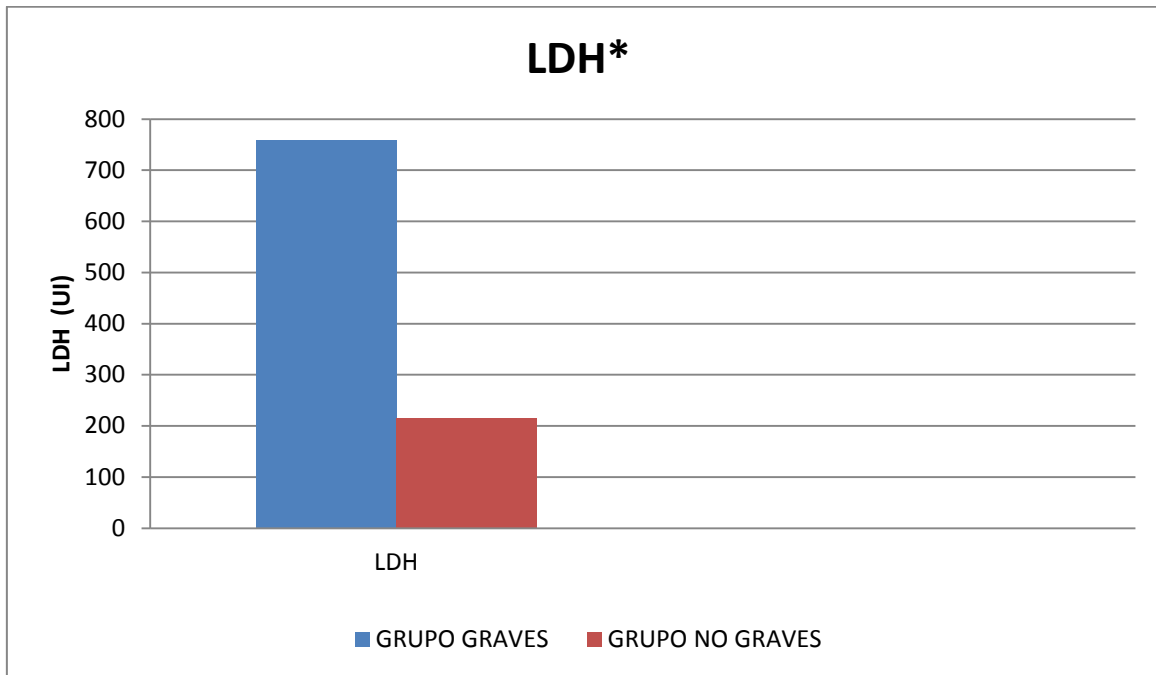


FUENTE HRLALM

***= Es igual a $p < 0.05$**

GRAFICA 4.-

DIFERENCIAS EN LOS NIVELES SERICOS DE LDH ENTRE LOS DOS GRUPOS.

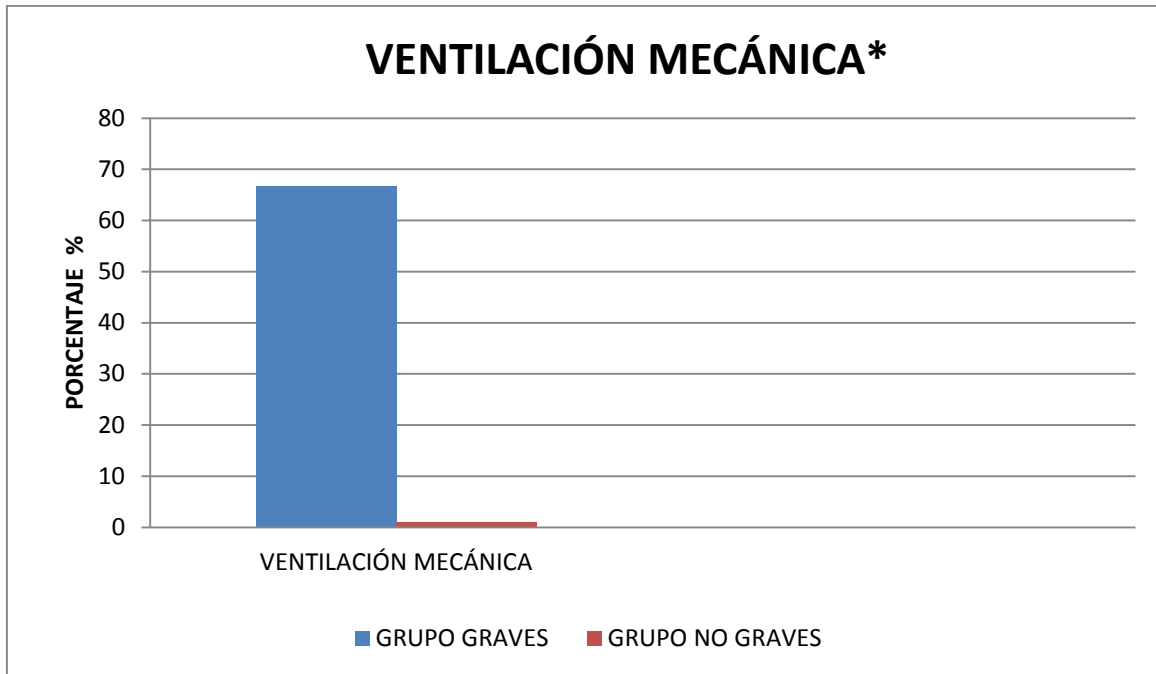


FUENTE HRLALM

***= Es igual a $p < 0.05$**

GRAFICA 5.-

DIFERENCIAS EN EL USO DE VENTILACIÓN MECÁNICA ENTRE LOS DOS GRUPOS.

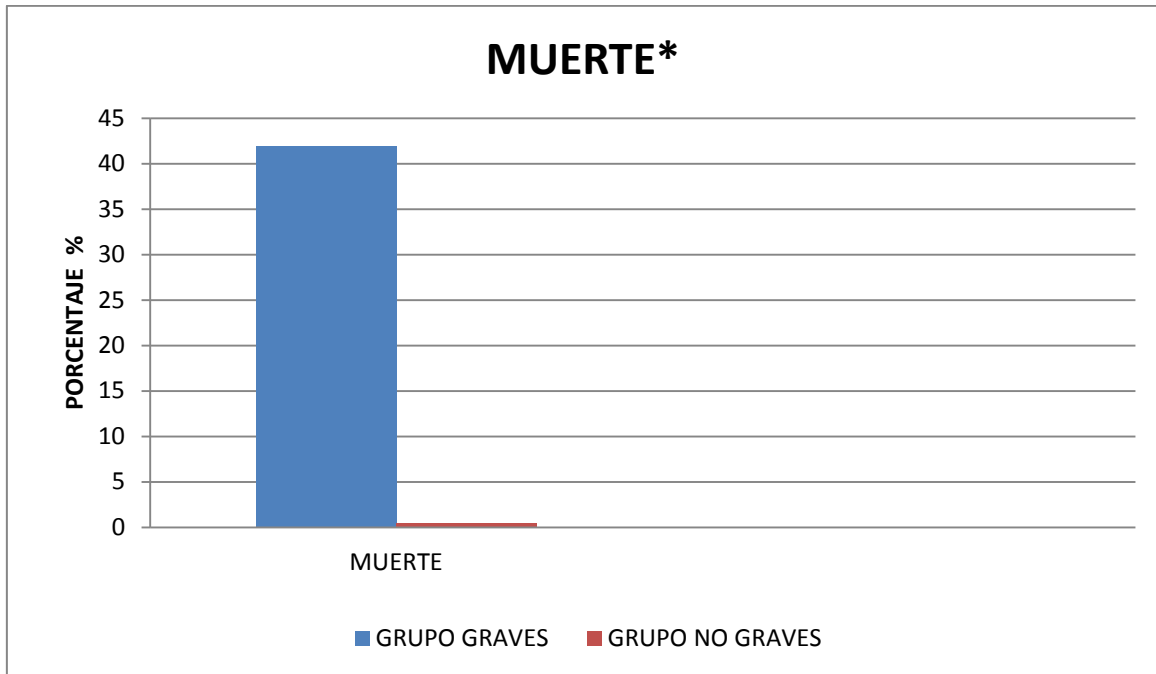


FUENTE HRLALM

***= Es igual a $p < 0.05$**

GRAFICA 6.-

DIFERENCIAS EN LA MORTALIDAD ENTRE LOS DOS GRUPOS.

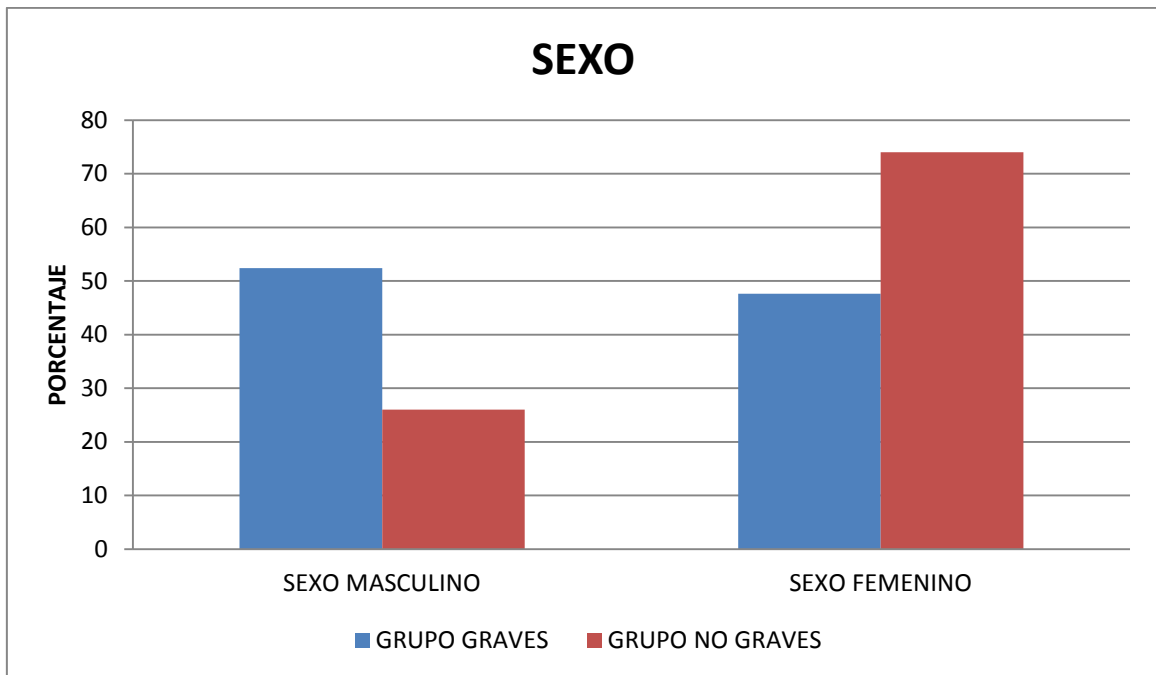


FUENTE HRLALM

***= Es igual a $p < 0.05$**

GRAFICA 7.-

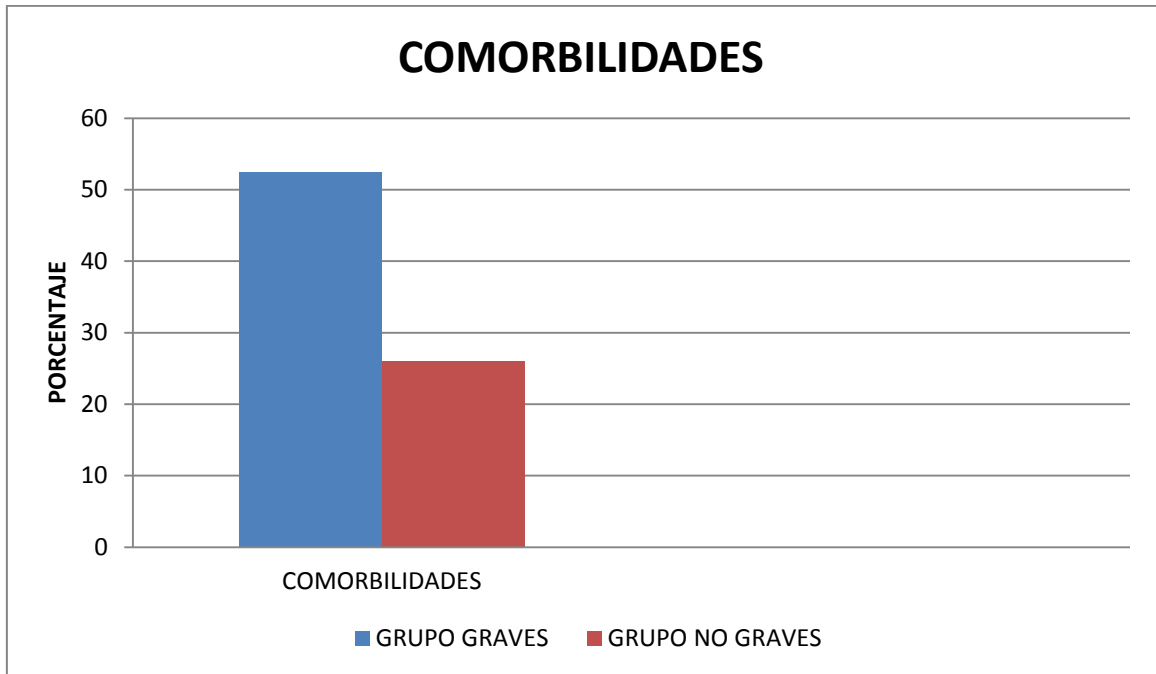
DIFERENCIAS EN SEXO ENTRE LOS DOS GRUPOS.



FUENTE HRLALM

GRAFICA 8.-

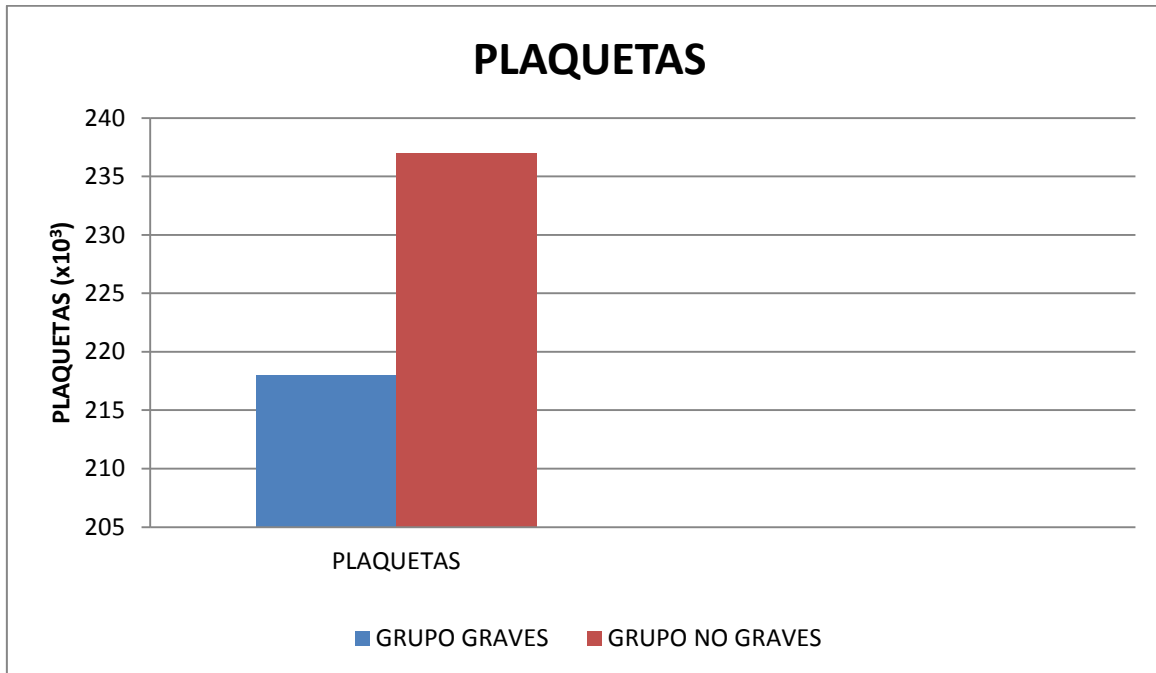
DIFERENCIAS EN COMORBILIDADES ENTRE LOS DOS GRUPOS.



FUENTE HRLALM

GRAFICA 9.-

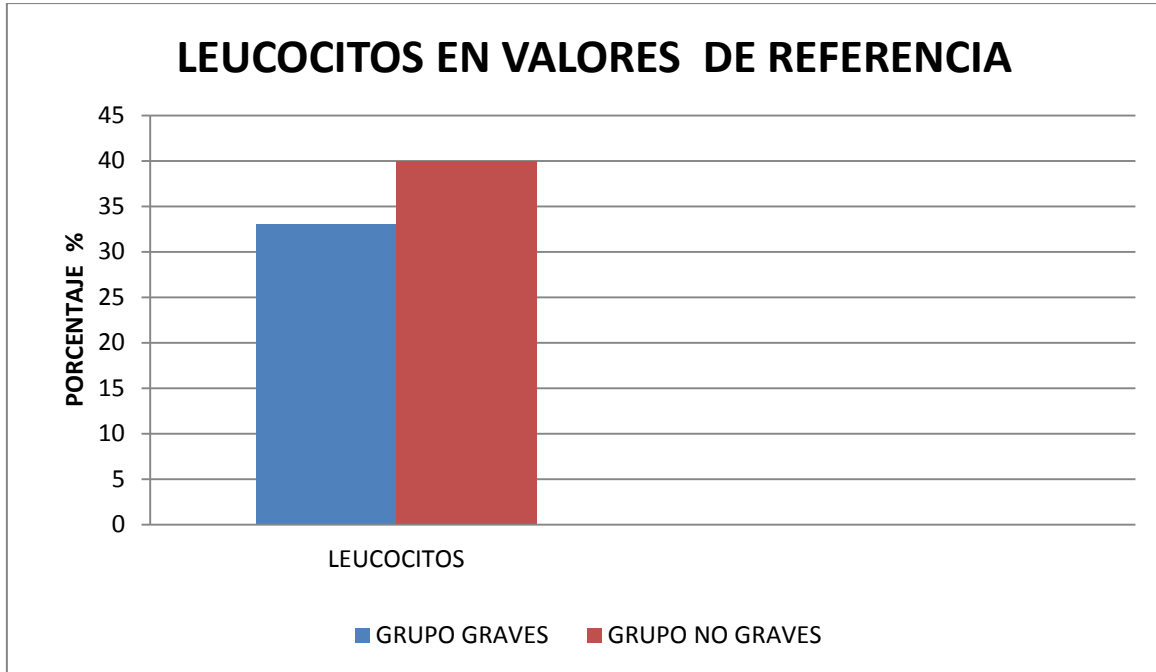
DIFERENCIAS EN VALORES DE PLAQUETAS ENTRE LOS DOS GRUPOS.



FUENTE HRLALM

GRAFICA 10.-

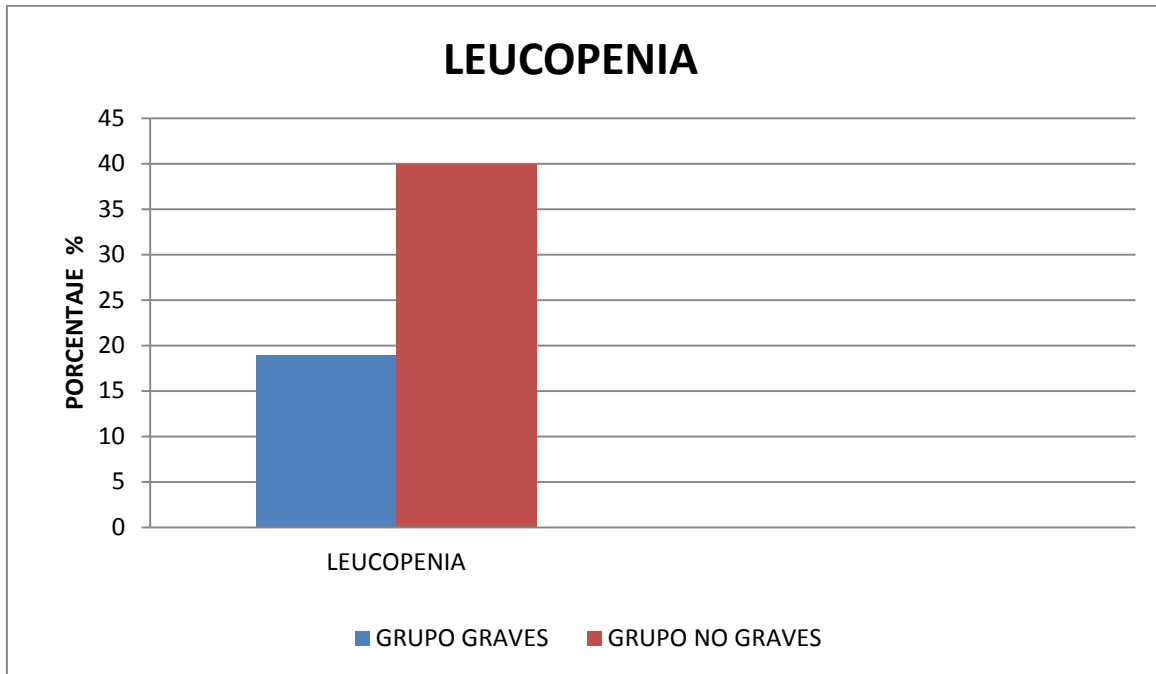
DIFERENCIAS EN EL PORCENTAJE DE LEUCOCITOS EN VALORES NORMALES ENTRE LOS DOS GRUPOS.



FUENTE HRLALM

GRAFICA 11.-

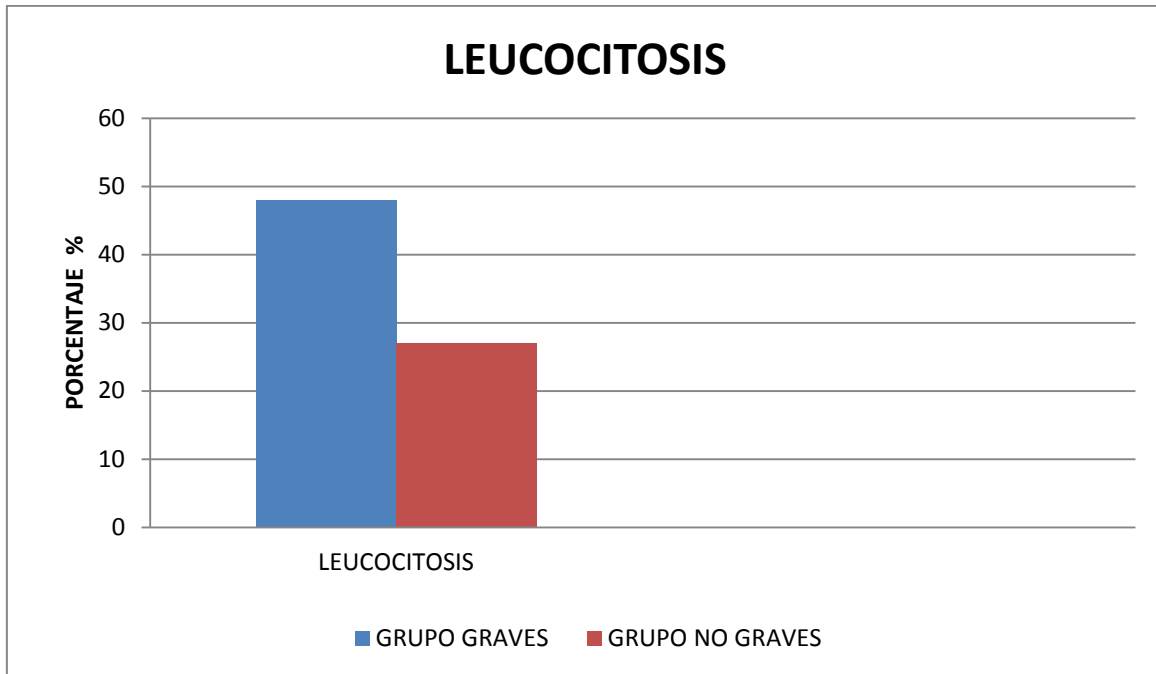
DIFERENCIAS EN EL PORCENTAJE DE LEUCOPENIA ENTRE LOS DOS GRUPOS.



FUENTE HRLALM

GRAFICA 12.-

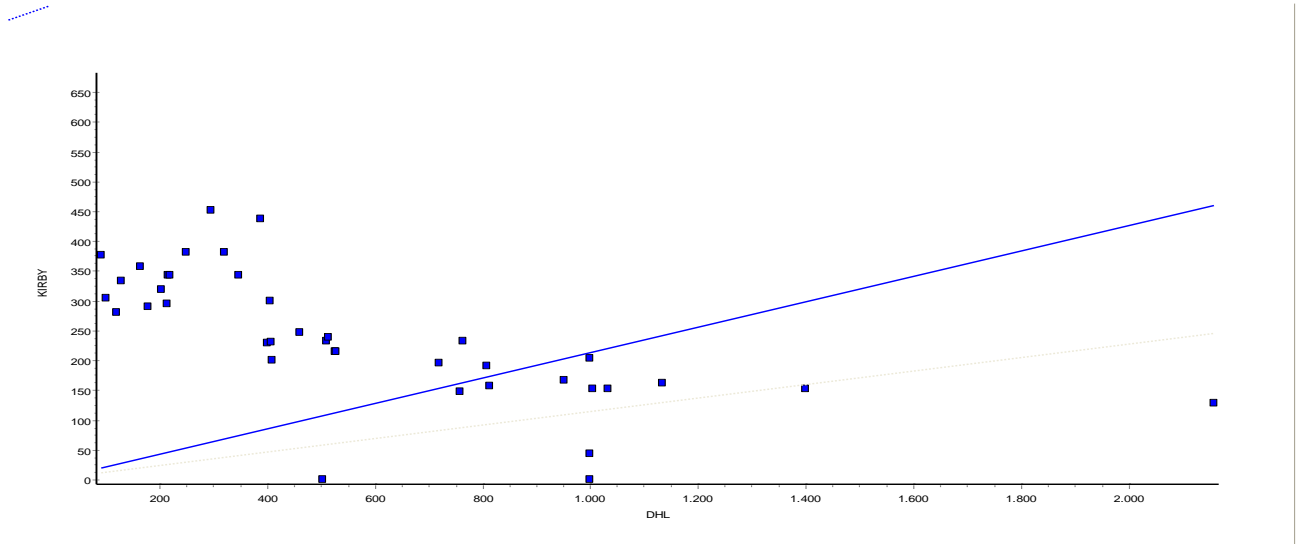
DIFERENCIAS EN EL PORCENTAJE DE LEUCOCITOSIS ENTRE LOS DOS GRUPOS.



FUENTE HRLALM

GRAFICA 13.-

CORRELACION ENTRE LOS NIVELES DE DHL Y EL VALOR DEL INDICE DE KIRBY ($r < 0.7$)



BIBLIOGRAFIA

- 1- Hong Zhang, Ling Chen. Possible origin of current influenza A H1N1 viruses. *The Lancet* 2009 Aug; 9: 456 - 57
- 2- Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, Bresee JS, Cox NS; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *MMWR Recomm Rep.* 2008 Aug 8;57(RR-7):1-60.
- 3- W. Paul Glezen, Prevention and Treatment of Seasonal Influenza. *N Engl J Med* 2008;359:2579-85.
- 4- Susan Shoshana Weisberg. Influenza. *Dis Mon* 2007 Sep;53:435-446
- 5- Tracy Hampton. Equine Influenza Jumps to Canines. *JAMA.* 2005; 294: 2015.
- 6- John H. Beigel. Influenza. *Crit Care Med* 2008; 36:2660–2666
- 7- Nguyen HL, Saito R, Nghiem HK, Nishikawa M, et al. Epidemiology of influenza in Hanoi, Vietnam, from 2001 to 2003. *J Infect.* 2007 Jul; 55(1): 58-63.
- 8- Bridges CB, Kuehnert MJ, Hall CB. Transmission of influenza: implications for control in health care settings. *Clin Infect Dis.* 2003 Oct 15;37(8):1094-101.
- 9- Couch RB, Douglas RG, Jr, Fedson DS, Kasel JA. Correlated studies of a recombinant influenza-virus vaccine. 3. Protection against experimental influenza in man. *J Infect Dis.* 1971 Nov;124(5):473–480.
- 10- Weinstock DM, Gubareva LV & Zucotti G. Prolonged shedding of multidrug-resistant influenza A virus in an immunocompromised patient. *New England Journal of Medicine* 2003; 348:867–868.
- 11- Takayanagi N, Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. Clinical features and outcome in 84 patients with influenza pneumonia. 2006 Oct; 44(10): 681-8.
- 12- Rogelio Perez-Padilla, Daniela de la Rosa-Zamboni, Samuel Ponce de Leon, M.D., Mauricio Hernandez, Francisco Quiñones-Falconi, Edgar Bautista, et al. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361: 680 – 9
- 13- CDC: Updated interim guidance for the detection of novel influenza A virus using rapid influenza diagnostic test (RIOT), Agosto 10 del 2010.
- 14- Ginocchio CC, Zhang F, Manji R, Arora S, Bornfreund M, Falk L, Lotlikar M, Kowerska M, Becker G, Korologos D, de Geronimo M, Crawford JM. Evaluation of multiple test methods for the detection of the novel 2009 influenza A (H1N1) during the New York City outbreak. *Journal of clinical virology*, 2009 Jul;45(3):191-5.
- 15- CDC: Updated Interim Guidance on Specimen Collection, Processing, and Testing for Patients with Suspected Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection, Mayo 13 del 2009
- 16- CDC: Updated Interim guidance on case definitions to be used for investigations of novel Influenza A (H1N1) cases. Enero 15 del 2010.

- 17- CDC: Updated Interim guidance for clinicians on identifying and caring for patients with swine – origin Influenza A (H1N1) virus infection. Agosto 10 del 2010.
- 18- Oliveira EC, Marik PE, Colice G. Influenza pneumonia: a descriptive study. *Chest*. 2001 Jun;119(6):1717-23.
- 19- Ozbay B, Sertoğullarindan B, Tekin M, Altinoz O. Influenza-Associated pneumonia in a turkish area with endemic avian influenza. *Respirology*. 2008 MAY;13(3):444-6.
- 20- Kuri-Morales P, Galván F, Cravioto P, Zárraga-Rosas LA, Tapia-Conyer R. Mortalidad en México por influenza y neumonía (1990-2005). *Salud Publica Mex* 2006;48:379-384
- 21- Viboud C, Alonso WJ, Simonsen L (2006) Influenza in Tropical Regions. *PLoS Med* 3(4): e89. doi:10.1371/journal.pmed.0030089.
- 22- Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, Lopez-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Hernandez M, Miller MA. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med*. 2009 Aug 13;361(7):674-9.
- 23- Gabriela Echániz-Aviles. Influenza aviar: ¿debemos preocuparnos?. *Salud pública Méx* v.46 n.2 Cuernavaca abr. 2004
- 24- Kelly R, Greiff D. The level of lactic dehydrogenase activity as an indicator of the growth of influenza virus in the embryonate egg. *J Exp Med*. 1961 Jan 1;113:125-9.
- 25- Wataru Watanabe, Kenji Sudo, Sadanori Asawa, Kenji Konno, Tomoyuki Yokota and Shiro Shigeta Use of lactate dehydrogenase to evaluate the anti-viral activity against influenza A virus. *Journal of Virological Methods*, Volume 51, Issues 2-3, February 1995, Pages 185-191.
- 26- E. Hak, M. Verheij, A. Van Essen, B. Lafeber, E. Gobbee and W. Hoes. Prognostic factors for influenza-associated hospitalization and death during an epidemic. *Epidemiology and Infection* (2001), 126:2:261-268.
- 27- Prahoveanu E, Petrescu A, Moisa I. The effect of ATP on lactic dehydrogenase (LDH) activity and influenza B virus multiplication. *Virologie*. 1975;26(1):51-5.
- 28- Y. Ho, J. Wang, J. Wang, U. Wu, C. Chang, H. Wu, C. Chen, Y. Chuang, S. Chang Prognostic factors for fatal adult influenza pneumonia. *Journal of Infection*, Volume 58, Issue 6, Pages 439-445.
- 29- WHO: Update of protocol of real time RTPCR for Influenza A H1N1. 28 april 2009
- 30- S M Garay and J Greene. Prognostic indicators in the initial presentation of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest* 1989;95:769-772.
- 31- Smith RL, Ripps CS, Lewis ML. Elevated lactic dehydrogenase values in patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest* 1988; 93: 987-92.
- 32- Papadopoulos NM. Clinical applications of lactate dehydrogenase isoenzymes. *Ann Clin Lab Sci* 1977;7:506-10.