

ENFERMEDAD RESPIRATORIA GRAVE EN TERAPIA INTENSIVA DURANTE LA PANDEMIA POR EL VIRUS DE INFLUENZA A (H1N1) 2009

JOSE AQUINO-ESPERANZA, PABLO O. RODRIGUEZ, SANTIAGO BOUGHEN, ALEJANDRO RAIMONDI, SHIRY ATTIE, PATRICIO MASKIN, IGNACIO BONELLI, RICARDO VALENTINI

Servicio de Terapia Intensiva, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC), Buenos Aires

Resumen Se describen pacientes hospitalizados en una unidad de terapia intensiva por enfermedad respiratoria aguda grave con características de influenza durante los primeros meses de la pandemia por influenza A(H1N1) 2009 en la Argentina. Evaluamos datos clínicos, *scores* de gravedad, pruebas de laboratorio, microbiología y radiología torácica al ingreso, evolución y mortalidad hospitalaria, comparando pacientes con y sin confirmación de H1N1 por test de reacción de polimerasa en cadena, transcriptasa reversa (RT-PCR). Entre junio y julio de 2009 se internaron 31 pacientes adultos con una mediana de edad de 54 años (percentilo 25-75: 33-66). Presentaron test positivo para H1N1, 17 pacientes. Tenían al menos una condición concurrente 16 pacientes. La expresión radiográfica más frecuente fue infiltrados intersticio-alveolares bilaterales en 20 casos; 5 tenían consolidación lobar unilateral. La coinfección bacteriana (aislamiento de bacterias o IgM positiva para infecciones bacterianas), se demostró en 21 pacientes. Requirieron ventilación mecánica 23 pacientes y 18 desarrollaron síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). La linfopenia y elevación de creatinina-fosfoquinasa fue frecuente (83% y 65%, respectivamente). Los 6 pacientes que murieron (19%) eran mayores de 75 años o tenían cáncer o inmunodepresión. El tratamiento antiviral temprano (≤ 48 horas) se asoció a menor necesidad de ventilación mecánica (54% vs. 89%; $p: 0.043$). No hubo diferencia significativa en las variables analizadas entre el grupo H1N1 positivo y el negativo, lo que sugiere tener igual enfoque terapéutico frente a una epidemia. La infección por H1N1 determinó falla respiratoria aguda y SDRA. La mortalidad ocurrió en pacientes añosos o con co-morbilidades graves.

Palabras clave: virus influenza A, subtipo H1N1, neumonía, síndrome de distrés respiratorio

Abstract *Severe respiratory disease in an intensive care unit during influenza A(H1N1)2009 pandemic.*

We describe characteristics of patients admitted to our intensive care unit with severe acute respiratory illness and influenza-like syndrome during the first months of the pandemic influenza A(H1N1) 2009 in Argentina. We analyzed clinical data, severity scores, laboratory tests, microbiological and radiological findings at admission, clinical outcomes and in-hospital mortality. H1N1 was confirmed by RT-PCR. Data from positive and negative PCR patients were compared. We admitted 31 adult patients between June and July 2009; median age: 54 years (IQR 33-66). A 54% (17) had positive PCR; 16 patients presented underlying medical conditions. Bilateral interstitial opacities were observed in chest radiography in 20 cases; 5 had unilateral lobar consolidation. Bacterial co-infection (isolation or IgM antibodies for bacterial infections) was found in 21 patients. Mechanical ventilation was required in 23 patients and 18 developed ARDS. Lymphopenia and increased creatine kinase levels were frequently observed (83% and 65% among PCR+ and PCR- respectively). Six patients died (19%); they were all over 75 years old, had cancer or immune-suppression. Early antiviral treatment (≤ 48 hours from symptoms onset) was associated with less frequency of mechanical ventilation (54% vs. 89%, $p: 0.043$). There were no differences in analyzed variables when comparing H1N1 positive and H1N1 negative patients; which suggests this approach as a most correct in future epidemic outbreaks. H1N1 infection was associated with severe respiratory illness and ARDS. Fatal outcome was observed in very old patients, or in those with major co-morbidities.

Key words: influenza A virus, H1N1 subtype, pneumonia, respiratory distress syndrome, adult

En abril de 2009 se informó en EE.UU. la infección de dos pacientes no relacionados entre sí con un nuevo

virus de Influenza A (H1N1)¹. El mismo virus había sido aislado previamente en pacientes de México durante el mes de marzo^{2,3}. A finales del mes de abril se observó en la Argentina un aumento de consultas por enfermedad tipo influenza (ETI), notificándose el 9 de mayo el primer caso confirmado de H1N1⁴. Posteriormente las internaciones en unidades críticas por enfermedad respiratoria grave

Recibido: 17-XII-2009

Aceptado: 15-VI-2010

Dirección postal: Dr. Ricardo Valentini, Servicio de Terapia Intensiva, Hospital CEMIC, Av. Las Heras 2900, 1425 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4808-8156 e-mail: rvalentini@cemic.edu.ar

aumentaron considerablemente⁵ y en junio de 2009 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró pandemia a la infección por Influenza A (H1N1).

En este trabajo describimos una serie de 31 pacientes internados en Terapia Intensiva (TI) por enfermedad respiratoria grave y síntomas compatibles con enfermedad tipo influenza durante los meses de junio y julio de 2009, efectuando un análisis comparativo entre aquellos con y sin confirmación diagnóstica de infección por virus H1N1 por la técnica de reacción de polimerasa en cadena, transcriptasa reversa (RT-PCR).

Materiales y métodos

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con infección respiratoria grave que requirieron internación en la TI de nuestra institución, un hospital universitario de gestión privada, de la ciudad de Buenos Aires, durante los meses de junio y julio de 2009. La TI cuenta con 19 camas y asiste pacientes mayoritariamente domiciliados en la ciudad de Buenos Aires y en la región del Gran Buenos Aires. Registramos datos demográficos, cuadro clínico de presentación, co-morbilidades, datos de laboratorio y microbiológicos, presencia de coinfección bacteriana, scores APACHE II (*Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation System*)⁶ y SOFA (*Sepsis related Organ Failure Assesment Scoring System*)⁷, presencia de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) según los criterios definidos por la Conferencia de Consenso Americano-Europea en SDRA⁸, requerimiento de ventilación mecánica (VM) y letalidad hospitalaria.

En todos los pacientes se realizó la búsqueda de infección por H1N1 a través del estudio de muestras respiratorias obtenidas por alguno de los siguientes métodos: hisopado nasofaríngeo, cultivo de esputo, aspirado traqueal o lavado bronquioalveolar. La técnica utilizada fue el test de RT-PCR específico para Influenza H1N1, inicialmente según el protocolo artesanal del CDC (*Center for Disease Control*) y luego utilizando un kit comercial (*ROCHE Diagnostics*)⁹. También se realizaron cultivos para bacterias, antígeno para neumococo en orina y test serológicos para la detección de *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumophila*.

Se registró el tiempo desde el comienzo de los síntomas hasta el inicio del tratamiento con oseltamivir, la dosis y la duración del mismo, el uso de ventilación mecánica (VM) invasiva o no invasiva y la utilización de corticoides.

Todas las variables recolectadas se compararon entre pacientes con PCR positiva y negativa para H1N1.

Se compararon además la diferencia en supervivencia, en necesidad de soporte ventilatorio mecánico y en la duración de la VM en pacientes con tratamiento antiviral temprano, definido por administración de oseltamivir menor o igual a 48 h del inicio de los síntomas o tardío.

Los datos cuantitativos se expresaron en todos los casos como mediana (percentilos 25-75). Se utilizaron los test de Mann Whitney y exacto de Fisher para comparar datos cuantitativos y proporciones respectivamente.

Resultados

Durante el período definido se hospitalizaron en TI 31 pacientes con infección respiratoria grave con características clínicas de influenza (Fig. 1). La mediana de edad fue de

54 años (33-66) y el 74 % (n = 23) tenían menos de 65 años (Tabla 1). Se obtuvo confirmación diagnóstica para H1N1 en el 54% (n = 17). Presentaban alguna condición concurrente 16 pacientes y de ellos 8 eran inmunodeprimidos (cuatro transplantados renales, uno con síndrome de inmunodeficiencia adquirida con historia de bajo recuento de CD4, uno con corticoterapia crónica, uno con leucemia mieloide aguda y uno con cáncer de pulmón bajo quimioterapia). Dos pacientes estaban embarazadas, una requirió VM y cesárea de urgencia (Tabla 1).

Los síntomas más frecuentes fueron disnea en 27 pacientes, fiebre en 24 y tos en 23. En 7 casos los pacientes refirieron no haber presentado fiebre y tampoco se comprobó al ingreso. En el examen radiográfico la manifestación más común fueron los infiltrados intersticiales bilaterales (20 casos). En 5 pacientes se observó compromiso lobar unilateral (Tabla 2).

Se detectó co-infección por *Streptococcus pneumoniae* en cinco pacientes (16%), 12 (39%) presentaron IgM positiva para *M. pneumoniae*, dos (6%) IgM positiva para *C. pneumoniae* y uno (3%) para *L. pneumophila*; en tres de estos pacientes se detectó a su vez coinfección por bacterias y serología positiva (IgM) para infecciones bacterianas. En cuatro pacientes, todos inmunodeprimidos, se aisló *Pseudomonas* (n = 1), *Klebsiella* (n = 1) y *Staphylococcus aureus* oxa-sensible, en dos pacientes (Tabla 3).

La creatinin-fosfoquinasa (CPK) estuvo elevada en 15 de los 23 casos en que fue evaluada, estando por encima de 1000 unidades/mm³ en 4 pacientes. Se detectó linfopenia en 20 de los 24 casos evaluados, con valores menores a 500 linfocitos/mm³ en 9 casos (Tabla 4).

Los valores de láctico dehidrogenasa (LDH) fueron de 291 UI/l (198-429) para un valor normal de 125-243 UI/l. Los valores de transaminasa glutámico oxalacética (TGO) y pirúvica (TGP) fueron de 30 UI/l (21-57) y 39 UI/l (25-68) respectivamente (valores normales de 10-40 UI/l para

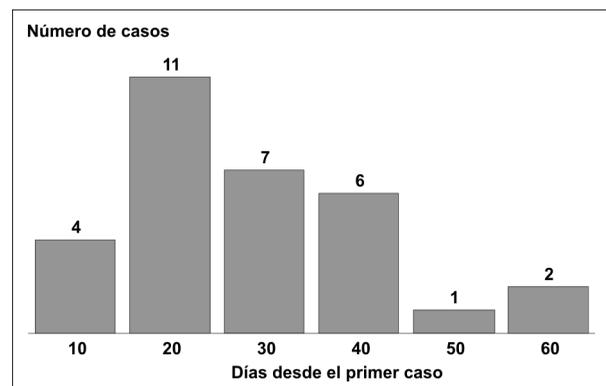


Fig 1.- Número de pacientes admitidos por enfermedad respiratoria aguda con características de influenza en el Servicio de Terapia Intensiva de principios de junio a fines de julio del 2009.

TABLA 1.– Presentación clínica

	RT-PCR H1N1		Total (n=31)	p
	Negativos (n = 14)	Positivos (n = 17)		
Edad*	51 (36-65)	54 (36-67)	54 (33-66)	0.92
APACHE II*	20 (12-23)	20 (14-28)	20 (14-27)	0.77
SOFA al ingreso *	5 (3-8)	7 (6-7)	6 (3-8)	0.36
Tiempo de evolución de síntomas a admisión a Terapia Intensiva*	4 (2-9)	5 (2-6)	4 (2-7)	0.85
Síntomas al ingreso				
Disnea, n (%)	12	15	27 (87)	0.99
Fiebre, n (%)	13	11	24 (77)	0.09
Tos, n (%)	11	12	23 (74)	0.70
Mialgias, n (%)	4	3	7 (23)	0.67
Cefaleas, n (%)	3	2	5 (16)	0.64
Astenia, n (%)	1	2	3 (10)	0.99
Rinitis, n (%)	0	2	2 (6)	0.49
Co-morbilidades				
Inmunodepresión, n (%)	4	4	8 (25)	0.66
Asma, n (%)	3	2	6 (19)	0.99
Insuficiencia renal crónica, n (%)	1	4	5 (16)	0.34
EPOC#, n (%)	0	4	4 (13)	0.11
Transplante, n (%)	1	3	4 (13)	0.60
Neoplasia activa, n (%)	2	3	4 (13)	0.61
Obesidad, n (%)	0	4	4 (13)	0.11
Diabetes, n (%)	0	2	2 (6)	0.49
Insuficiencia cardíaca, n (%)	0	1	1 (3)	0.99
Total de pacientes con alguna comorbilidad, n (%)	5	11	16 (52)	0.15

* Resultados expresados como mediana (percentilo 25-75)

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

TABLA 2.– Manifestaciones radiológicas

	RT-PCR H1N1		Total (n=31)	p
	Negativos (n=14)	Positivos (n=17)		
Infiltrados en Rx tórax, n (%)	13	15	28 (90)	0.67
Tipo de infiltrados				
Bilaterales, n (%)	10	15	25 (81)	0.24
Intersticioalveolares, n (%)	8	12	20 (65)	0.67
Consolidación, n (%)	3	2	5 (16)	0.89
Bronconeumonía, n (%)	1	1	2 (6)	0.99
Vidrio esmerilado, n (%)	1	0	1 (3)	0.15

TGO y 10-35 UI/l para TGP). No hubo diferencias en estas determinaciones entre el grupo H1N1(+) y H1N1(-).

El score de APACHE II fue de 20 puntos (14-27) y el score de SOFA al día 1 de la admisión a TI fue de 6 (3-8)

(Tabla 1). Requiere VM invasiva 23 pacientes (74%) durante 13 (7-40) días. Se aplicó ventilación no invasiva en cuatro casos, con éxito para evitar la intubación en un caso. Tuvieron diagnóstico de SDRA 18 pacientes,

TABLA 3.- Aislamientos microbiológicos

	RT-PCR- H1N1			p
	Positivos (n=14)	Negativos (n=17)	Total, n=31 (%)	
Muestra respiratoria positiva#, n (%)	4	5	8 (26)	
Aislamiento de <i>S. pneumoniae</i> *, n (%)	3	2	5 (16)	0.63
Aislamiento de <i>Pseudomonas</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Klebsiella</i> , n (%)	1	3	4 (13)	0.35
<i>Chlamydia</i> IgG, n (%)	7	9	16 (52)	0.99
<i>Chlamydia</i> IgM, n (%)	1	1	2 (6)	0.99
<i>M. pneumoniae</i> IgG, n (%)	7	8	15 (48)	0.79
<i>M. pneumoniae</i> IgM, n (%)	5	7	12 (39)	0.94
<i>L. pneumophila</i> IgG, n (%)	2	2	4 (13)	0.35
<i>L. pneumophila</i> IgM, n (%)	1	0	1 (13)	0.15

Bacteriología de muestras respiratorias obtenidas por lavado bronquioalveolar, esputo o aspirado traqueal, aislamiento en hemocultivos o presencia de antígeno urinario positivo para *S. pneumoniae*

TABLA 4.- Datos de laboratorio

Laboratorio		RT-PCR H1N1			p
		Negativos (n=14)	Positivos (n=17)	Total (n=31)	
CPK (UI/l)*	Día 1	223 (45-533)	207 (85-1038)	215 (74-806)	0.86
	Día 3	115 (48-260)	337 (247-399)	200 (92-337)	0.08
Leucocitos/mm ³ *	Día 1	9750 (6300-13900)	9800 (5900-12700)	9800 (6300-13000)	0.81
	Día 3	9350 (6000-16500)	8160 (6700-11000)	8700 (6700-11400)	0.69
% Linfocitos*	Día 1	7 (3-18)	7 (3-10)	7 (3-11)	0.42
	Día 3	16 (6-24)	10 (4-14)	11 (6-16)	0.15
pH arterial*	Día 1	7.30 (7.25-7.37)	7.25 (7.20-7.37)	7.27 (7.20-7.37)	0.69
	Día 3	7.34 (7.29-7.41)	7.34 (7.30-7.39)	7.34 (7.29-7.39)	0.97
PaO ₂ (mm Hg)*	Día 1	79 (65-110)	87 (78-97)	84 (69-107)	0.36
	Día 3	93 (75-123)	91 (80-115)	91 (80-115)	0.91
PaCO ₂ (mm Hg)*	Día 1	43 (35-47)	42 (41-58)	42 (38-51)	0.39
	Día 3	45 (36-49)	44 (40-50)	44 (38-50)	0.32
HCO ₃ ⁻ (meq/l)*	Día 1	24 (19-26)	23 (19-24)	23 (19-25)	0.63
	Día 3	25 (21-25)	26 (25-28)	26 (23-27)	0.02
PaO ₂ /FiO ₂ *	Día 1	140 (109-212)	185 (113-215)	150 (113-214)	0.58
	Día 3	290 (230-300)	227 (156-285)	234 (177-300)	0.24

* Resultados expresados como mediana (percentilo 25-75)

TABLA 5.- Evolución durante la internación

Evolución	RT-PCR H1N1				p	
	Negativo (n=14)		Positivo (n=17)			Total (n=31)
Ventilación mecánica, n (%)	10	(71)	13	(76)	23 (74)	0.75
Días de ventilación mecánica*	13	(7-27)	28	(8-40)	13 (7-40)	0.551
SDRA, n (%)	7	(50)	11	(65)	18 (58)	0.409
Traqueotomía, n (%)	2	(14)	7	(41)	9 (29)	0.101
Muerte en el hospital, n (%)	2	(14)	4	(24)	6 (19)	0.517
NAV**, n (%)	3	(21)	6	(35)	9 (29)	0.397

* Resultados expresados como mediana (percentilo 25-75)

** Neumonía asociada a la ventilación mecánica

representando el 80% de los ventilados mecánicamente. Se aplicaron terapias adyuvantes a la VM, consistentes en ventilación en posición prona y uso de óxido nítrico inhalado a cinco pacientes (Tabla 5). Requiritieron hemodiálisis cinco pacientes (16%), de los cuales dos presentaban insuficiencia renal crónica avanzada previa.

El tratamiento antiviral se inició a los 3 días (2-5) del comienzo de los síntomas. La dosis fue de 300 mg / día en 13 pacientes, 150 mg / día en 10 pacientes y en ocho pacientes se utilizó una dosis menor a 150 mg / día debido al ajuste correspondiente por insuficiencia renal. El tiempo medio de tratamiento fue de 10 días. En 10 pacientes se realizó RT-PCR para H1N1 seriado encontrándose excreción viral prolongada más allá del séptimo día en siete casos, siendo mayor de 20 días en dos pacientes.

Se utilizaron corticoides en 21 pacientes, de ellos tres lo recibieron como tratamiento del SDRA grave y cuatro como soporte hemodinámico del *shock* séptico; en el resto la indicación fue por asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o mantenimiento de su inmunodepresión previa.

La estadía en TI fue de 10 días (7-32). La letalidad hospitalaria fue del 19% (n = 6); dos pacientes H1N1 negativos y cuatro H1N1 positivos. De los seis fallecidos, cuatro presentaban cáncer avanzado, uno era mayor de 75 años y un paciente estaba inmunodeprimido por corticoterapia crónica. De los nueve pacientes con aislamiento bacteriológicos fallecieron tres (33%), mientras que fallecieron otros tres de los 22 sin aislamientos (14%), no siendo la diferencia significativa (p: 0.200).

En 13 pacientes el oseltamivir fue iniciado dentro de las 48 h de inicio de los síntomas; de ellos 12 vivieron. En 18 casos la terapéutica comenzó luego de 48 h, con 13 sobrevivientes (p: 0.359) De los 13 pacientes con tratamiento antiviral temprano, necesitaron VM siete casos, mientras que de los 18 que recibieron antiviral luego de las 48 h, 16 requirieron soporte respiratorio invasivo (p: 0.043). Asimismo, los tiempos desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento con oseltamivir en los 23 pacientes que necesitaron VM fue de 4 (2-5) días mientras que fue de 2 (1-2) días en aquellos que no fueron ventilados (p: 0.057). La duración de la VM fue de 7 (5-14) *versus* 28 (9-41) días para los pacientes ventilados que recibieron oseltamivir precoz (n = 7) o tardíamente (n = 16) (p: 0.082).

Respecto al tratamiento con corticoides de los 21 pacientes que lo recibieron por distintos motivos, cuatro fallecieron *versus* dos de los 10 que no recibieron corticoides (p: 0.95).

En la evaluación comparativa entre los grupos H1N1 positivo y H1N1 negativo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las condiciones demográficas, co-morbilidades, características clínicas, necesidad de VM, evolución a SDRA, patrón radiográfico, linfopenia o elevación de CPK, ni en la frecuencia de infección bacteriana asociada.

Discusión

La enfermedad respiratoria causada por el virus de Influenza A(H1N1) puede ser grave y provocar insuficiencia respiratoria, SDRA y muerte. En este trabajo describimos 31 pacientes admitidos a TI durante la fase inicial de la pandemia que ocurrió en nuestro país, con insuficiencia respiratoria con características clínicas de infección por influenza, de los cuales 17 tuvieron confirmación para virus de influenza A(H1N1). Requiritieron VM la mayoría de los pacientes, presentando SDRA el 80% de los mismos. La letalidad global fue del 19% (cuatro con confirmación para H1N1 y dos no confirmados) estando asociada a inmunodepresión, cáncer o a una edad mayor de 75 años. Entre los pacientes menores de 65 años requirieron VM 15 casos, con presencia de SDRA en 14 y ninguno falleció. Esto se contrapone a otros trabajos donde las muertes se produjeron en pacientes jóvenes y sin comorbilidades^{9,10}. Al igual que otras series informadas, presentaron infección respiratoria grave pacientes con embarazo, asma y obesidad mórbida, esta última en cuatro casos^{11,12}. En los pacientes con insuficiencia respiratoria grave fue necesaria la utilización de terapéuticas alternativas o adjuntas a la VM¹³. En nuestra serie, en los casos más graves, fueron necesarios el uso de relajantes musculares, ventilación prona, utilización de maniobras de reclutamiento y terapia adjunta con óxido nítrico. La duración de la VM fue prolongada, siendo mayor en los pacientes con confirmación de H1N1 aunque sin diferencia estadística respecto a los negativos. La mayor duración podría reflejar más gravedad de la enfermedad respiratoria, peores condiciones basales, o mayor frecuencia de infección asociada a la VM, pero en los análisis efectuados no demostramos diferencias entre estas variables.

La baja frecuencia de utilización de hemodiálisis comparada con otras series podría deberse a la restricción en el uso de diuréticos y a un uso liberal de fluidos; ninguno de nuestros pacientes recibió diuréticos durante las primeras dos semanas de la enfermedad^{5,14}.

La mediana de edad de nuestros pacientes fue mayor que en otros trabajos, pero esto se debe a la inclusión en nuestra serie sólo de mayores de 18 años^{9,11,12,15}.

Como ha sido notificado, la coinfección bacteriana especialmente por *S. pneumoniae* no fue infrecuente¹⁶. La presencia de anticuerpos tipo IgM para *M. pneumoniae* encontrada en nuestra serie ha sido escasamente informada⁵. Si bien no disponemos de muestras serológicas pareadas en la mayoría de nuestros pacientes, ni efectuamos detección por PCR, esta observación sugiere la administración de antibióticos que cubran al menos *S. pneumoniae* y *M. pneumoniae* en todo paciente con infección por influenza H1N1 que requiera admisión a TI. El aislamiento de otras bacterias en cuatro pacientes estuvo asociado a inmunodepresión o cáncer.

Los pacientes con aislamientos bacterianos tuvieron mayor mortalidad que los que no tenían aislamientos (33% vs 14%) pero sin significación estadística; esto podría deberse al tamaño muestral, más aun en este estudio con baja tasa de muerte. En un trabajo se ha mencionado que con el tratamiento con corticoides en pacientes con SDRA asociado al cuadro viral, se observó una mejoría de la función respiratoria y baja mortalidad, pero la inexistencia de un grupo control no permite confirmar este hallazgo¹⁷. En nuestro estudio, numerosos pacientes (n = 18) recibieron esteroides por terapéutica de sustitución previa, trasplante, falla hemodinámica refractaria o enfermedad pulmonar obstructiva y sólo tres pacientes como terapéutica de neumonía viral con SDRA grave. Considerando en conjunto a los pacientes que recibieron corticoides independientemente del motivo de su indicación, al comparar con los que no lo recibieron, su utilización no se asoció a menor mortalidad (19% vs. 20%). Estos datos no permiten aseverar un rol de los esteroides en esta entidad, por lo que creemos que la evidencia es insuficiente para su utilización sistemática en el tratamiento de la respuesta inflamatoria en la neumonía viral.

El tratamiento antiviral temprano, (dentro de las 48 h del inicio de los síntomas) se correlacionó significativamente con disminución de la posibilidad de falla respiratoria grave, como se evidencia por la menor frecuencia de ventilación mecánica en estos pacientes y una tendencia a una menor duración del soporte ventilatorio. A su vez, observamos una disminución de la mortalidad, pero esto no fue significativo respecto a los pacientes que iniciaron terapéutica más tardíamente, lo que puede estar relacionado con el tamaño muestral.

Solamente en el 53% de los pacientes se pudo confirmar la infección por influenza H1N1. La técnica de RT-PCR para detección viral es altamente sensible por lo que la posibilidad de hallar un resultado negativo debe interpretarse como secundaria a otros motivos; entre ellos, el retraso en la toma de la muestra respiratoria más allá de los 5 días del inicio de los síntomas y/o la insuficiente muestra obtenida a través de un hisopado nasofaríngeo sin la cantidad necesaria de células para la realización adecuada del test. No disponemos de datos específicos sobre dichos procedimientos para cada paciente en particular. La falla en la toma de la muestra podría ser confirmada con la búsqueda de anticuerpos IgG contra influenza A (H1N1) en todos los pacientes con RT-PCR negativa¹⁸. Con esta prueba deberíamos notar una seroconversión de los anticuerpos contra H1N1 en los pacientes con falso test negativo al ingreso. Actualmente, este test no está disponible en nuestro medio. Independientemente del resultado de RT-PCR no observamos diferencias clínicas en la presentación, las características clínicas ni en la evolución entre ambos grupos. Esta observación sustenta el concepto de que, ante una epidemia, los pacientes con características clínicas de infección por

influenza deben tener igual enfoque terapéutico general y antiviral sean o no H1N1 positivos.

La excreción viral en sujetos inmunocompetentes con enfermedad leve es menor a 7 días^{19,20}. En un grupo críticamente enfermo bajo VM, algunos de ellos inmunodeprimidos, observamos excreción viral prolongada. Esto sugiere que en estos casos el tratamiento antiviral debiera extenderse por más tiempo al igual que las medidas de aislamiento preventivo. Asimismo, sugiere que la absorción de oseltamivir administrado por vía enteral puede ser insuficiente.

En conclusión, la necesidad de admisión a terapia intensiva por infección respiratoria tipo influenza fue frecuente durante la epidemia que se presentó en el país a partir de junio de 2009. La mayoría de los pacientes presentaron SDRA y requirieron ventilación mecánica. Al igual que lo descrito en otras series recientes, la infección por influenza A (H1N1) puede afectar población adulta joven sin mayores condiciones concurrentes. La mortalidad en esta serie fue más baja que la inicialmente publicada. Observamos que en pacientes admitidos a Terapia Intensiva la administración temprana del antiviral se asoció a menor probabilidad de fallas respiratorias más graves, evidenciado por menor necesidad de soporte ventilatorio mecánico y tendencia a menor duración de la ventilación.

Conflictos de interés: ninguno de los autores manifiesta conflictos de interés vinculados a la elaboración de este manuscrito

Bibliografía

1. Swine influenza A (H1N1) infection in two children--Southern California, March-April 2009. *Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 400-2.
2. Influenza in US and Mexico. En: http://www.who.int/csr/don/2009_04_24/en/index.html; consultado el 07/09/2009
3. Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 2605-15.
4. Influenza H1N1. En: http://www.who.int/csr/don/2009_05_09/en/index.html; consultado el 07/09/2009
5. Comisión para la Contingencia de Influenza A (H1N1), Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas. Epidemia de influenza A (H1N1) en la Argentina. Experiencia del Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas. *Medicina (Buenos Aires)* 2009; 69: 393-423.
6. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-29.
7. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707-10.
8. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions,

- mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-24.
9. Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009; 302: 1880-7.
 10. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361: 680-9.
 11. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009; 302: 1872-9.
 12. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361: 1935-44.
 13. Davies A, Jones D, Bailey M, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 2009; 302: 1888-95.
 14. Rello J, Rodriguez A, Ibanez P, et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1) in Spain. *Crit Care* 2009; 13: R148.
 15. Webb SA, Pettit V, Seppelt I, et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* 2009; 361: 1925-34.
 16. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 1071-4.
 17. Quispe-Laime AM, Bracco JD, Barberio PA, et al. H1N1 influenza A virus associated acute lung injury: response to combination oseltamivir and prolonged corticosteroid treatment. *Intensive Care Med* 2010; 36: 33-41.
 18. Hancock K, Veguilla V, Lu X, et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* 2009; 361: 1945-52.
 19. Charlier C, Enouf V, Lanternier F, et al. Kinetics of nasopharyngeal shedding of novel H1N1 (swine-like) influenza A virus in an immunocompetent adult under oseltamivir therapy. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 1189-91.
 20. Witkop CT, Duffy MR, Macias EA, et al. Novel Influenza A (H1N1) outbreak at the U.S. Air Force Academy epidemiology and viral shedding duration. *Am J Prev Med* 2009; 38: 121-6.

LA TAPA

Martín Di Paola. Bienvenidos al planeta magma, 2008

Sintéticos sobre madera, 130 x 100 cm

Cortesía del autor

Martín Di Paola nació en Buenos Aires en 1975. Comenzó pintando los árboles de su barrio, Liniers. Su padre lo anotó en la Escuela de Bellas Artes Lola Mora. Asistió también al taller de Carlos Bissolino y al curso sobre Nuevas Tendencias en el Arte Contemporáneo dictado por Laura Batkis. Cuenta que la visita a la muestra La Nueva Generación, en el Centro Cultural Recoleta (1991) y el encuentro con Luis Felipe Noé, quien lo invitó a la muestra de Alberto Greco en el M.N.B.A. lo ayudaron a descubrir todo un mundo. Comenzó exponiendo en la Galería Braga Menéndez y luego en diversos centros artísticos de Buenos Aires. Participó en la Tercera Bienal de Arte Joven, obtuvo el Premio Braque, Fundación Banco Patricios, el Premio Fortabat (M.N.B.A.), el tercer premio de la Bienal Nacional de Bahía Blanca, el Subsidio a la Creación (Fundación Antorchas), el Premio Línea Joven (C.C. Recoleta), el Premio Estímulo (M.B.A. de Rafaela).

A la pregunta “¿Cómo definirías tu obra?” responde: “Mis obras son pinturas de la mente, robots, arquitecturas metafísicas, paisajes inter-espaciales, [...] en una búsqueda de un mundo infinito de posibilidades”^{1, 2}.

¹<http://www.boladenieve.org.ar/vision/831#r1>; ²Información del autor.