

ORIGINAL BREVE

## Infección respiratoria por influenza A H1N1 en cuidados intensivos de la República Argentina

G. Caprotta\*, P. González Crotti, Y. Primucci, H. Alesio y A. Esen

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital de Trauma y Emergencia Dr. Federico Abete, Malvinas Argentinas, Buenos Aires, Argentina

Recibido el 31 de agosto de 2009; aceptado el 1 de septiembre de 2009  
Disponible en Internet el 15 de octubre de 2009

### PALABRAS CLAVE

Influenza A;  
H1N1;  
Cuidados intensivos  
pediátricos

### KEYWORDS

Influenza A;  
H1N1;  
Pediatric intensive  
care

### Resumen

**Introducción:** Durante la epidemia de influenza A H1N1 se observó alto impacto en la población infantil y en algunos casos con requerimiento de internación en cuidados intensivos. Describimos la presentación y el comportamiento clínico de los pacientes pediátricos críticos atendidos en nuestro servicio.

**Material y métodos:** Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) polivalente de 20 camas. Se incluyeron todos los pacientes confirmados por reacción en cadena de la polimerasa ingresados desde el 1 de junio hasta el 1 de agosto de 2009.

**Resultados:** Ingresaron 113 pacientes, de los cuales 20 (17,7%) resultaron positivos para el virus influenza A H1N1. Diecinueve pacientes (95%) requirieron asistencia respiratoria mecánica (ARM), 18 pacientes (90%) presentaron distrés respiratorio, 16 de ellos (80%) al momento del ingreso y 2 (10%) durante su internación. La tasa de letalidad fue del 50%.

**Conclusión:** Se observó gran afectación respiratoria en los casos confirmados internados en la UTIP con alta tasa de requerimiento de ARM y tasa de letalidad del 50%.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Influenza A H1N1 respiratory infection in an intensive care unit in Argentina

### Abstract

**Introduction:** During the Influenza A H1N1 pandemic an aggressive manifestation of the disease was observed in children and some cases required admittance to intensive care unit. We describe the initial presentation and clinical behavior of critical pediatric patients treated in our unit.

**Material and methods:** Observational, descriptive and retrospective study performed in a 20 bed Pediatric Intensive Care Unit (PICU). All patients with H1N1 presence confirmed by

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gcapro@gmail.com (G. Caprotta).

Polymerase Chain Reaction (PCR) admitted from June 1st 2009 to August 1st 2009 were included.

**Results:** Influenza A H1N1 virus was positive in 20 out of 113 patients (17,7%) tested, with 95% (19) of these patients requiring mechanical ventilation. Out of these 20, 18 (90%) had respiratory distress, 16 of them (80%) at admittance and 2 (10%) during their stay in PICU. The mortality rate was 50%.

**Conclusion:** We observed severe respiratory disease that required mechanical ventilation in confirmed cases admitted to the PICU and a mortality rate of 50%.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) alertó el viernes 24 de abril de 2009 sobre la existencia de varios centenares de casos humanos sospechosos de gripe porcina en México y Estados Unidos.

El 11 de junio de 2009, la OMS elevó el nivel de alerta de pandemia a fase 6<sup>1</sup>.

Al 13 de julio de 2009, 133 países habían confirmado oficialmente 114.008 casos de infección humana por virus influenza A H1N1 con 609 fallecidos, y actualmente está afectando a la población de más de un centenar de países del mundo, entre ellos Argentina.

En nuestro país se han notificado en forma oficial un total de 762.711 casos de enfermedad tipo influenza. Se han confirmado 5.710 casos; de éstos, 337 fallecieron en 18 provincias. El total de casos de infección respiratoria aguda grave que requirieron hospitalización asciende a 6.384<sup>2</sup>.

Nuestra Unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) cuenta con 20 camas polivalentes y se designó como centro de derivación de la provincia de Buenos Aires.

Describimos la presentación y el comportamiento clínico de los pacientes pediátricos críticos atendidos en nuestro servicio con influenza A H1N1.

## Material y métodos

Diseño: observacional, descriptivo y retrospectivo.

Lugar de realización: UCIP del Hospital de Trauma y Emergencia Dr. Federico Abete, municipalidad de Malvinas Argentinas, provincia de Buenos Aires.

Se incluyeron todos los pacientes de un mes a 14 años de edad ingresados desde el 1 de junio hasta el 1 de agosto de 2009 con diagnóstico de infección respiratoria por influenza A H1N1 confirmado por reacción en cadena de la polimerasa (PCR)<sup>3</sup>.

Se tomó muestra de aspirado de secreciones nasofaríngeas de todos los pacientes sospechosos y éstas se procesaron con ciclador térmico en tiempo real Exicicler™ 96 (Bioneer Corporation).

Se recolectaron los datos en planillas y se consignaron la edad, el sexo, el tiempo de evolución de los síntomas previo al ingreso a la UCIP, los días totales de internación en la UCIP, los días totales de asistencia respiratoria mecánica (ARM) y los valores de laboratorio iniciales según tablas de valores normales (VN) para edad: hemograma, enzimas hepáticas, bilirrubina total, urea y creatinina<sup>4</sup>.

Dentro de los antecedentes personales se incluyeron vacunas recibidas según calendario oficial<sup>5</sup> (corroborado con

carnet), vacunación antigripal y enfermedades previas (respiratorias, cardiopatías congénitas, metabólicas, neurológicas, renales, oncológicas, inmunosupresión, desnutrición, prematurez, síndromes genéticos, etc.).

Dentro de los datos socioeconómicos se incluyeron lugar de residencia (urbana, suburbana o rural), nivel de instrucción materna y paterna (educación completa con secundario finalizado) y hacinamiento. Contacto con personas con síntomas de gripe o con material (humano o animal) sospechoso de tener gripe porcina.

Se evaluó el patrón radiológico observado y se lo categorizó en focal y segmentario, intersticial difuso y normal.

Se incluyeron resultados de los cultivos bacterianos tomados al ingreso, previos a la administración de medicación, y los resultados de la búsqueda de otros virus por inmunofluorescencia indirecta o serologías cuando fue necesario y con el fin de valorar coinfecciones.

Se registraron las complicaciones durante la internación: broncoespasmo, neumonía, neumotórax, empiema pleural, absceso pulmonar, síndrome de Reye, encefalitis, pericarditis, miocarditis, glomerulonefritis, síndrome de Guillain-Barré, insuficiencia renal y otros<sup>6,7</sup>.

Se consignaron los tratamientos recibidos: antiviral con oseltamivir, antibióticos, corticoides e inotrópicos.

Se valoró, además, la ocurrencia de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) utilizando el cociente presión arterial de oxígeno sobre fracción inspirada de oxígeno (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) menor a 200 y la radiología compatible en ausencia de insuficiencia cardíaca corroborada por ecocardiograma<sup>8</sup>.

Se realizaron determinaciones seriadas de PCR en secreciones nasofaríngeas cada 5 días durante todo el tiempo que duró la ventilación mecánica para observar la negativización del ARN viral en los pacientes tratados con oseltamivir. El tratamiento se suspendió al obtener resultados de PCR negativos.

Las dosis utilizadas de oseltamivir fueron las recomendadas por el Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires<sup>9,10</sup>.

Además, se utilizaron corticoides en los pacientes distresados que no presentaran evidencia de infección activa, pero que persistieron con criterios de SDRA<sup>11</sup>.

Para el análisis estadístico, se utilizaron media, mediana y modo en planillas de Excel y Epiinfo.

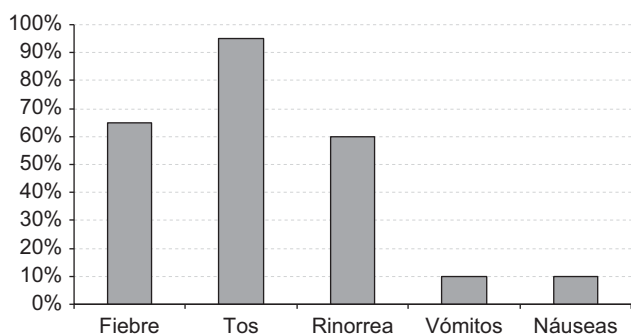
## Resultados

Durante el período evaluado, ingresaron a nuestra UCIP 113 pacientes, de los cuales 20 (17,7%) resultaron positivos para el virus influenza A H1N1 por PCR (tabla 1). Todos los

**Tabla 1** Presentación y comportamiento clínico de los pacientes pediátricos con influenza A H1N1

| Paciente | Edad, meses | Sexo      | Antecedente patológico  | Vacunación completa | Síntomas previos a la internación, días | Internación, días | Complicación                                    | ARM, días | SDRA | Paciente fallecido |
|----------|-------------|-----------|---|---------------------|---|-------------------|---|-----------|------|--------------------|
| 1        | 24          | Femenino  | No refiere  | No                  | 3                                       | 1                 | No presentó                                     | 0         | No   | No                 |
| 2        | 4           | Masculino | No refiere  | No                  | 5                                       | 51                | Neumonía bacteriana                             | 37        | Sí   | No                 |
| 3        | 12          | Masculino | Enfermedad pulmonar crónica   | No                  | 3                                       | 8                 | No presentó                                     | 5         | Sí   | No                 |
| 4        | 5           | Masculino | No refiere  | No                  | 3                                       | 20                | Neumonía bacteriana y broncoespasmo             | 19        | Sí   | No                 |
| 5        | 11          | Masculino | No refiere  | No                  | 5                                       | 24                | Neumonía bacteriana y neumotórax                | 21        | Sí   | No                 |
| 6        | 11          | Masculino | No refiere  | Sí                  | 15                                      | 10                | Neumonía bacteriana                             | 8         | Sí   | No                 |
| 7        | 2           | Masculino | No refiere  | No                  | 1                                       | 5                 | No presentó                                     | 3         | Sí   | No                 |
| 8        | 19          | Femenino  | No refiere  | Sí                  | 7                                       | 63                | Neumonía bacteriana y broncoespasmo             | 21        | No   | No                 |
| 9        | 1           | Femenino  | No refiere  | Sí                  | 2                                       | 26                | Neumotórax y broncoespasmo                      | 26        | Sí   | No                 |
| 10       | 6           | Masculino | Prematuro y desnutrición  | Sí                  | 5                                       | 38                | Neumonía bacteriana y broncoespasmo             | 38        | Sí   | No                 |
| 11       | 7           | Femenino  | No refiere  | No                  | 15                                      | 41                | Neumonía bacteriana, neumotórax y broncoespasmo | 41        | Sí   | Sí                 |
| 12       | 9           | Femenino  | No refiere  | Sí                  | 3                                       | 4                 | Fallo multiorgánico                             | 4         | Sí   | Sí                 |
| 13       | 8           | Masculino | No refiere  | No                  | 7                                       | 29                | Neumonía bacteriana, neumotórax y broncoespasmo | 28        | Sí   | Sí                 |
| 14       | 1           | Femenino  | No refiere  | No                  | 2                                       | 9                 | No presentó                                     | 9         | Sí   | Sí                 |
| 15       | 4           | Masculino | Síndrome genético y prematuro   | No                  | 4                                       | 4                 | Neumonía bacteriana                             | 4         | Sí   | Sí                 |
| 16       | 5           | Masculino | No refiere  | Sí                  | 4                                       | 4                 | No presentó                                     | 2         | Sí   | Sí                 |
| 17       | 24          | Masculino | Enfermedad pulmonar crónica y enfermedad neurológica crónica no evolutiva | No                  | 1                                       | 7                 | Neumonía bacteriana                             | 7         | Sí   | Sí                 |
| 18       | 20          | Masculino | Enfermedad renal  | No                  | 1                                       | 16                | Insuficiencia renal                             | 15        | Sí   | Sí                 |
| 19       | 12          | Masculino | No refiere  | Sí                  | 1                                       | 3                 | No presentó                                     | 3         | Sí   | Sí                 |
| 20       | 5           | Femenino  | Cardiopatía congénita   | Sí                  | 2                                       | 19                | Neumonía bacteriana y neumotórax                | 16        | Sí   | Sí                 |

ARM: asistencia respiratoria mecánica; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.



**Figura 1** Síntomas previos al ingreso en la unidad de terapia intensiva pediátrica.

pacientes provenían de salas de internación pediátrica, el 30% pertenecía al municipio de Malvinas Argentinas y el 70% restante se derivó desde otros municipios de la provincia de Buenos Aires.

La edad promedio de los pacientes fue de 9,5 meses (con un rango de uno a 24 meses), con predominio masculino (1,85:1).

El tiempo de comienzo de los síntomas fue en promedio de 4,4 días previos al ingreso a la UCIP (uno a 15 días); presentaban como manifestación clínica inicial tos (95%), fiebre (65%), rinorrea (60%), vómitos (10%) y náuseas (10%), similar a otros estudios reportados (fig. 1)<sup>12,13</sup>.

El 40% de los pacientes se encontraba con vacunas incompletas para la edad. De los 6 pacientes que tenían indicación de vacunación antigripal para influenza estacional, sólo uno (16%) la había recibido<sup>5</sup>.

El 35% de los pacientes presentaba antecedentes personales patológicos, el 15% de ellos más de uno: enfermedad pulmonar crónica (15%), prematuridad (10%), desnutrición (10%), cardiopatías congénitas (5%), enfermedad renal (5%), síndrome genético (5%) y enfermedad neurológica crónica (5%).

Todos los pacientes residían en zonas urbanizadas, 9 pacientes (45%) en condiciones de hacinamiento. El nivel de instrucción materna fue la siguiente: secundaria incompleta (45%), primaria completa (35%), secundaria completa (15%) y primaria incompleta (5%).

Los hallazgos de laboratorio al ingreso fueron los siguientes: recuento normal de leucocitos (55%) (VN: 5.000–15.000/mm<sup>3</sup>), leucocitopenia (5%), leucocitosis (40%); recuento normal de plaquetas (56%) (VN: 150.000–400.000/mm<sup>3</sup>), hiperplaquetosis (45%); el hematocrito (VN: 30%) en promedio fue de 28,6% (23–39), el 60% de los pacientes se encontraba anémico. Con respecto a las enzimas hepáticas, creatinquinasa (CK) y láctico deshidrogenasa (LDH), ningún paciente presentó valores alterados. Se encontró función renal anormal en 2 pacientes.

El patrón radiológico observado fue infiltrado focal y segmentario (35%), intersticial difuso (60%) y normal (5%).

Al momento de la internación, el 15% de los pacientes presentaba coinfección con virus sincicial respiratorio, el 5% con *Mycoplasma*, en el 10% se halló bacteriemia (hemocultivos positivos) y en el 5% infección del tracto urinario.

Todos los pacientes recibieron tratamiento empírico inicial con antibióticos y oseltamivir (tabla 2). El 20% requirió el uso de inotrópicos al ingreso como tratamiento del shock séptico.

**Tabla 2** Dosis recomendadas de oseltamivir en niños

| Edad                           | Dosis recomendada cada 12 h | Dosis para pacientes en ARM cada 12 h |
|--------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| <i>Niños menores de un año</i> |                             |                                       |
| Menor de 3 meses               | 12 mg                       | 24 mg                                 |
| 3 a 5 meses                    | 20 mg                       | 40 mg                                 |
| 6 a 11 meses                   | 25 mg                       | 50 mg                                 |
| <i>Niños mayores de un año</i> |                             |                                       |
| Menos de 15 kg                 | 30 mg                       | 60 mg                                 |
| 15–23 kg                       | 45 mg                       | 75 mg                                 |
| 23–40 kg                       | 60 mg                       | 75 mg                                 |
| Más de 40 kg                   | 75 mg                       | 75 mg                                 |

ARM: asistencia respiratoria mecánica.

Durante la evolución se utilizaron corticoides en 8 pacientes con SDRA (40%), éstos no tenían signos de infección activa al momento de su administración y se constató un 20% menos de mortalidad en comparación con aquellos pacientes que no recibieron corticoides.

El 90% de los pacientes cursó SDRA durante su evolución, de éstos, el 80% lo presentaba ya al momento del ingreso, con hipoxemia grave; se hallaron valores de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> en promedio de 82 (54–135).

Se observaron complicaciones en el 70% de los pacientes (neumonía intrahospitalaria [85%], broncoespasmos [42,8%], neumotórax [35,7%], insuficiencia renal [14,2%], y falla multiorgánica durante su evolución [sólo un paciente]).

La media de días de internación fue de 18,45 (1–63) y la media de días en ARM fue de 15,35 (0–41). Entre los sobrevivientes, la media de días de internación fue de 22,1 (1–63) y la media de permanencia en ARM fue de 17,8 (0–38). Mientras que entre los fallecidos, la media de días fue de 13,4 (2–41) y de 12,9 (2–41), respectivamente.

Se observó negativización de la PCR a los 15 días promedio (7–28).

La tasa de mortalidad fue del 50%. Entre los pacientes con antecedentes personales patológicos (n = 7) se observó un 57% de mortalidad (n = 4), mientras que entre los pacientes sin antecedentes (n = 13) fue del 46% (n = 6).

Los pacientes fallecidos presentaron en promedio 4 días de síntomas previos al ingreso a la UCIP, y para los no fallecidos éste fue de 5 días.

## Discusión

De los 20 pacientes ingresados con diagnóstico confirmado de enfermedad grave por influenza A H1N1, se destaca la presencia exclusiva de menores de 24 meses, con predominancia masculina. La población presentó bajo nivel socioeconómico y de instrucción materna, hacinamiento, vacunación incompleta y anemia en muchos casos.

La mayoría de los pacientes tenían lesiones pulmonares graves, con grave hipoxemia con requerimientos de ARM. Se observó un elevado porcentaje de SDRA con tiempo de ventilación mecánica prolongado en los sobrevivientes, al igual que en otras series publicadas<sup>14</sup>. La mortalidad observada fue compatible con la gravedad del distrés.

Los pacientes con antecedentes patológicos presentaron mayor mortalidad comparados con los pacientes previamente sanos.

En nuestra serie se observó una menor mortalidad en los pacientes que recibieron corticoides como parte del tratamiento del SDRA. Esto podría deberse a los criterios de selección utilizados para administrar los corticoides y no necesariamente a la presencia de éstos. El diseño de nuestro trabajo no permite dilucidar esta cuestión, para esto sería necesario una investigación prospectiva, aleatorizada y doble ciego.

El hallazgo radiológico más frecuente fue el infiltrado intersticial difuso propio del SDRA, pero no se encontró un patrón radiológico distintivo de H1N1. No se observaron datos de laboratorio característicos ni diferencias en la cantidad de días con síntomas previos al ingreso. La coinfección no se asoció con mayor mortalidad.

## Conclusión

En resumen, e nuestra experiencia, la infección respiratoria grave por influenza A H1N1 en menores de 2 años se presentó como una afección pulmonar grave con SDRA, altos requerimientos de ARM y alta tasa de letalidad. Esperamos que el presente trabajo pueda contribuir en la atención de los pacientes pediátricos críticos con esta afección.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Alicia Mitschenko y a su equipo de Virología por su apoyo y su aporte continuo, y al Servicio de Biología Molecular de nuestro Hospital.

## Bibliografía

- Chan M. El nivel de alerta de pandemia de gripe se eleva de la fase 5 a la fase 6. Declaración de la Directora General de la OMS a la prensa. 11 de junio de 2009 [citado 28 Ago 2009]. Disponible en: URL: [http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1\\_pandemic\\_phase6\\_20090611/es/index.html](http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/es/index.html).
- Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación. Informe de situación influenza pandémica (H1N1) 05/08/2009, República Argentina, Semana epidemiológica número 30. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2009.
- WHO Collaborating Centre for Influenza at CDC Atlanta. CDC protocol of realtime RTPCR for influenza A (H1N1). Atlanta: CDC; 2009.
- Behrman R, Kliegman R, Jenson H. Nelson tratado de pediatría. Madrid: Elsevier España; 2004.
- Ministerio de Salud de la Nación. Normas nacionales de vacunación, V actualización. Boletín oficial n: 31.415. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2008.
- Hoffman C, Kamps B. Clinical presentation. In: Kamps C, Hoffman C, Preiser W, editors. Influenza report 2006. Cologne: Flying Publisher; 2006 p.160-162.
- Rothberg M, Haessler S, Brown R. Complications of viral influenza. *Am J Med.* 2008;121:258-64.
- Ruza F, editor Tratado de cuidados intensivos pediátricos Madrid: Capitel Editores; 2003.
- Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires. Gripe A H1N1, recomendaciones sanitarias para el equipo de salud, tratamiento y quimioprofilaxis con oseltamivir, actualización 10/7/2009. Buenos Aires: Ministerio de Salud, 2009.
- Scott A, Harper J, Bradley J, Englund T, File S, Gravenstein F, et al. Seasonal influenza in adults and children diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *CID.* 2009;48:1003-32.
- Tang B, Craig J, Eslick G, Seppelt I, McLean A. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2009;37:1594-603.
- Arostegi Kareagaa N, Montesb M, Pérez Yarzaa E, Sardóna O, Vicenteb D, Cillab G. Características clínicas de los niños hospitalizados por infección por virus influenza. *An Pediatr (Barc).* 2005;62:5-12.
- Peltola Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis.* 2003;36:299-305.
- Napolitano L, Park P, Sihler K, Papadimos T, Chenoweth C, Cinti S, et al. Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:750-2.