

Mortalidad asociada hiperglicemia en H1N1

- Dra. Ibeth Ana Luisa González Cordero¹
- Dra. Claudia Rodríguez Silva²
- Dr. Luis Alonso Morales Garza³
- Dr. Víctor Manuel Santana Enríquez⁴
- Dra. María Teresa Sánchez Ávila⁵

Resumen

• Palabras clave

Influenza H1N1, hiperglicemia, mortalidad.

• Introducción

En la primavera del 2009, desde que el Centro de Control de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos (CDC) anunció la enfermedad de la Influenza A H1N1, esta ha causado desproporcionada morbilidad y mortalidad entre la población a nivel mundial. El estrés fisiopatológico de cualquier enfermedad aguda causa trastornos metabólicos, como alteración del metabolismo de la glucosa hepática, y aumento de la resistencia periférica a la insulina e hiperglicemia, la cual se ha asociado con una mayor morbilidad y mortalidad en pacientes con enfermedad respiratoria aguda y otro tipo de enfermedades.

• Objetivo

Determinar la relación entre la glicemia y la mortalidad en pacientes con diagnóstico de Influenza A H1N1.

• Pacientes y método

Estudio analítico, observacional, retrospectivo de casos y controles. Grupo de casos de pacientes con diagnóstico de Influenza A H1N1 y con hiperglice-

mia; grupo control sin hiperglicemia al momento del ingreso. Se realizó retrolectivo. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: edad mayor de 15 años, diagnóstico de Influenza H1N1 por método de PCR de cualquier origen durante el 2009, y que los pacientes tuvieran exámenes de laboratorio a su ingreso hospitalario. Se excluyeron los pacientes que no tuvieran información completa en el expediente clínico, así como aquellos con prueba de PCR negativa para Influenza H1N1.

• Resultados

Se analizó un total de 132 pacientes con diagnóstico de Influenza H1N1 con PCR positiva, el número total de pacientes fue de 95 pacientes (n=95), ya que fueron excluidos 22. Los pacientes con hiperglicemia al ingreso fueron n=61 (64.21 %) y pacientes con glicemia normal al ingreso, n=34 (35.79 %). La mediana de edad en el grupo de hiperglicemia fue de 33 años (24 a 44) y en el grupo de normoglicemia fue de 26 años (21 a 38), p=0.097. Un total de 12 pacientes con diabetes mellitus (12.63 %), 13 pacientes con hipertensión arterial sistémica (13.68 %), un paciente con enfermedad obstructiva crónica (EPOC) (1.05 %), 7 pacientes en total con el diagnóstico de asma (7.37 %), 10 pacientes en embarazo (10.53 %), 15 pacientes con obesidad mórbida (15.79%), no existió diferencia de prevalencia entre grupos. Los pacientes que requirieron manejo en UCI fueron 18 del grupo de hiperglicemia (29.51 %), y en el grupo de normoglicemia, 2 pacientes (5.88 %), p=0.008, OR 6.7 [95 %IC 1.59-27.58]. 18 pacientes en el grupo de hiperglicemia (29.51 %) necesitaron VM; y en el de normoglicemia, sola-

1 Residente de Geriátría del Programa Multicéntrico de Especialidades Médicas de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud del Tecnológico de Monterrey.

2 Residente de Medicina Interna del Programa Multicéntrico de Especialidades Médicas de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud del Tecnológico de Monterrey.

3 Director Académico de la Especialidad de Medicina Interna de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud del Tecnológico de Monterrey.

4 Jefe de Medicina Crítica y Subdirector del Hospital Metropolitano "Bernardo Sepúlveda" del estado de Nuevo León.

5 Profesora del Departamento de Ciencias de la Salud de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud del Tecnológico de Monterrey.

mente uno (2.94 %), $p=0.001$, OR 13.81 [95 % IC 2.21-84.36]. Por último, 12 pacientes fallecieron en el grupo de hiperglicemia (19.67 %), y solo 1, en el grupo de normoglicemia (2.94 %), p de 0.028 con OR de 8.082 [95 % IC 1.268-50.18].

• Conclusiones

Hiperglicemia se asoció a mayor mortalidad en los pacientes con Influenza H1 N1, así como a mayor necesidad de UCI y de requerir ventilación mecánica.

Marco teórico

Desde su surgimiento y propagación mundial, en el verano 2009, la Influenza H1N1 fue declarada por la Organización Mundial de la Salud una pandemia, lo que incrementó el uso de los recursos, el número de pacientes y los costos, los cuales son producto de la duración de la enfermedad, la tasa de hospitalización y la tasa de letalidad.¹ En 1918-1919 la pandemia por Influenza A H1N1 provocó una tasa de mortalidad del 1 %, pero debido al número masivo de personas infectadas hubo 50 millones de muertes.²

Para conocer su implicación como enfermedad hay que entenderla desde su origen. El virus que causa la enfermedad Influenza H1N1 pertenece a la familia Orthomyxoviridae de cadena negativa de RNA segmentado, familia de virus de la influenza A, B, C. La Influenza (humana estacional) tiene el potencial de propagación rápida y puede afectar a grandes poblaciones. La Influenza A tiene un subtipo de clasificación que se basa en la antigenicidad de las 2 glucoproteínas de superficie principal de la célula: la hemaglutinina (HA) y de la neuraminidasa (NA). 16 subtipos de HA (H1-H16) y 9 de NA (N1-N9) han sido identificados. Los receptores para los cuales el virus de gripe humana tienen preferencia son glicanos largos que terminan en ácidos siálico vinculados a la galactosa por un alfa-2, 6. Estos receptores se expresan en las células epiteliales en todo el tracto respiratorio, mucosa nasal, senos paranasales, faringe, tráquea, bronquios, bronquiolos y alvéolos, pero su abundancia varía para cada sitio. La proteína HA facilita la unión del virus a los receptores de la célula huésped y la fusión endosómica posterior. Subunidades de la polimerasa (PB1, PB2, y polimerasa ácida) y nucleoproteína implementan la replicación y la transcripción de RNA viral. La proteína de exportación nuclear y la matriz de exportación de proteínas de los complejos de ribonucleoproteína virales enlazan al núcleo y al citoplasma para el ensamblaje de nuevos viriones en la membrana plasmática. La liberación viral

de las células es facilitada por la proteína NA. La variación antigénica de los cambios de las proteínas HA y NA permite al virus escapar de las respuestas inmunes. Cambios antigénicos en los subtipos de HA están asociados con las pandemias.²

Las descripciones clínicas de la Influenza fueron claramente descritas por Caus en 1551, quien la describió como una enfermedad de la "sudoración", caracterizada por fiebre, dolor de cabeza y mialgias. Su propagación es principalmente a través de aerosoles y/o gotas. El periodo de incubación del virus H1N1 2009 es de 1 a 7 días (Infect Dis Clin N Am 24 (2010) 203-228). Su cuadro clínico se caracteriza por fiebre superior a 39° C y escalofríos, acompañada de mialgias intensas y tos seca, con o sin hemoptisis, fatiga debilitante con postración notable. Características no específicas de laboratorio son linfopenia, trombocitopenia, elevación ligera de AST / ALT y CPK. Un caso confirmado de H1N1 se define por síndrome gripal con resultados de las pruebas positivas para el virus H1N1 2009, ya sea por transcripción reversa de reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) o cultivo viral.¹

Estudios epidemiológicos han sido realizados sobre Influenza H1N1, tres de ellos en ciudades de Canadá.^{3,4,5} El primero de ellos presentó 3,152 casos confirmados en la comunidad de Ontario, Canadá. El periodo de incubación promedio fue de 4 días y la duración de los síntomas fue de 7 días. El riesgo de hospitalización fue de 4.5 % (95 % IC 3.8 % -5.2 %) y la tasa de letalidad fue del 0.3 % (95 % IC 0.1 % -0.5 %). El riesgo de ingreso hospitalario fue más alto entre los pacientes de menos de 1 año de edad y los de 65 años o mayores. Los adultos de más de 50 años de edad, 7 % de los casos, representó 7 de cada 10 muertes inicial (OR de 28.6, IC 95 % 7.3 -111.2).⁶ Zarychanski identificó los factores que se correlacionaban con severidad en pacientes con Influenza H1N1 2009 en Manitoba, Canadá. 795 casos confirmados permitieron definir severidad como la entrada a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) desde su llegada; entre los factores observados que asociaron a severidad fueron un grupo étnico particular de la región, comorbilidades agregadas (incluyendo pacientes con diabetes mellitus, enfermedades previas pulmonares y malignidad), además de retardo en el inicio del tratamiento antiviral.⁴ En el 2009, otro estudio realizado en todo Canadá con una población de adultos jóvenes (promedio 21.3 años) admitidos a la unidad de cuidados intensivos presentó 168 pacientes confirmados, se observó una mortalidad del 14.3 % a los 28 días, y a los 90 días, de 17.3 %, con

severa hipoxia a su ingreso, PaO₂/FIO₂ de 147 mm/Hg en promedio a su ingreso, y la media de estancia en UCI fue de 12 días.⁵

En China se realizó un estudio con el propósito de investigar la naturaleza y la duración de la enfermedad en 426 pacientes confirmados y hospitalizados con diagnóstico de Influenza H1N1. La edad media de los 426 pacientes fue de 23.4 años, el 53.8 % eran varones. El periodo medio de incubación del virus fue de 2 días. Los síntomas más comunes fueron fiebre (67.4 %) y tos (69.5 %). La incidencia de diarrea fue de 2.8 % y la incidencia de náuseas y vómitos fue de 1.9 %. Linfopenia, que era común en los adultos (68.1 %) y los niños (92.3 %), típicamente se produjo el día 2 y se resolvió en el día 7. La hipokalemia se observó en el 25.4 % de los pacientes. La duración de la fiebre era típicamente de 3 días. La duración media de tiempo durante la cual los pacientes fueron positivos por PCR fue de 6 días (rango, 1 a 17). Los factores de riesgo independientes para la positividad prolongada por PCR incluyeron: una edad de menos de 14 años, sexo masculino, y un retraso de la aparición de los síntomas al tratamiento con Oseltamivir de más de 48 horas.⁷

Un estudio similar fue realizado en los Estados Unidos, de los 272 pacientes analizados, 25 % fue ingresado en una UCI y 7 % murió. 45 % de los pacientes eran niños menores de 18 años, y 5 %, de 65 años de edad o más. 73 % de los pacientes tenía al menos una condición médica subyacente, estas condiciones incluían: asma, diabetes, corazón, pulmón, enfermedades neurológicas y el embarazo.⁸

En nuestro país se analizaron 2,582 pacientes positivos para Influenza H1N1 en el periodo comprendido de abril y mayo, la distribución porcentual de edad de la mortalidad y la morbilidad para todos los pacientes con neumonía grave durante la presentación del brote de 2009 fue un marcado cambio en las personas entre las edades de 5 y 59 años, en comparación con las distribuciones observadas en periodos anteriores de la epidemia de gripe. El aumento porcentual en la muerte se observó en los subgrupos de los pacientes entre las edades de 5 y 59 años, que representó el 87 % de las muertes graves por neumonía durante el estudio, en comparación con el 17 % en promedio durante los periodos de la epidemia anterior. Los cambios en la morbilidad fueron pronunciados, con el 71 % de los casos graves, la neumonía se produjo en pacientes de edades comprendidas entre los 5 y 59 años, en comparación con un promedio del 32 % de los casos en ese grupo de edad durante los periodos de

referencia.⁹ Es muy poca la literatura que existe sobre esta pandemia que actualmente nos afecta, al igual que la información referente a factores que condicionan el pronóstico, la morbilidad y la mortalidad, por lo que el enfoque de este estudio será conocer estos factores en nuestra población con diagnóstico de Influenza H1N1.

Hiperglicemia en enfermedad aguda

En la enfermedad aguda, la producción de glucosa es mayor y el aclaramiento de la glucosa periférica disminuye, lo que resulta en elevadas concentraciones de glucosa en plasma. Esta respuesta parece estar mediada por una combinación de cambios neuro-humorales, producción de citocinas y la liberación de mediadores lipídicos.¹⁰

La elevación en suero de las concentraciones de glucagón, adrenalina y cortisol se observa en respuesta a una variedad de estímulos fisiopatológicos, y la combinación de estas hormonas reproduce la hiperglucemia marcada, la hiperinsulinemia y el acelerado metabolismo de la glucosa en la enfermedad aguda. La adrenalina estimula la producción de glucosa e inhibe su utilización, en parte por la inhibición de la secreción de insulina del páncreas. El glucagón parece desviar precursores de la glucosa y de la gluconeogénesis a partir del glucógeno a la producción de glucosa, contribuyendo a la producción neta de glucosa hepática. La resistencia hepática a la insulina conlleva al fracaso para suprimir la gluconeogénesis, a pesar de la hiperglucemia y el aumento de los niveles circulantes de insulina, también contribuye al aumento de la producción de glucosa.¹¹

La inducción de resistencia a la insulina reversible por estrés agudo reduce la utilización de glucosa periférica. Los pacientes con sepsis muestran una reducción en la utilización de la glucosa, en un clamp euglucémico, en comparación con los controles, a pesar de las concentraciones de insulina plasmática similar. Se ha atribuido a la inflamación y la producción de citocinas. En los ratones, la infusión de la citocina proinflamatoria IL-6 reduce la captación de glucosa estimulada por la insulina en el músculo esquelético y embota la actividad de la insulina en suprimir la producción hepática de glucosa. La infusión de IL-10, citocina antiinflamatoria, detiene los defectos en la acción de la insulina y la señalización producidos por la IL-6. En las ratas, la infusión de la citocina proinflamatoria TNF- α reduce la sensibilidad a la insulina a las 24 horas e induce la resistencia a la insulina por más de 4 días. El TNF- α aumenta la neutralización en un 68 %, la

tasa de infusión de glucosa necesaria para mantener euglicemia en ratas durante estudios de clamp euglicémico, estimulando la captación de glucosa por el músculo esquelético. En ratones *knock-out* deficientes en TNF con obesidad inducida por la dieta responden a una dosis de insulina exógena o de glucosa más eficientemente que ratones de tipo salvaje con expresión de TNF- α . El aumento de las concentraciones de citocinas estimula la generación de una proteína supresora de señalización de citocinas, que actúan como los inhibidores en la retroalimentación negativa de la transducción de señales por citocinas, los cuales han demostrado inhibir la fosforilación de la tirosina del receptor de insulina y la señal de transducción.¹²

Estudios sobre el efecto de la glucosa en la enfermedad aguda definen la hiperglicemia como la glucosa en sangre por encima de las concentraciones fisiológicas (> 100 mg/dl) en estrés agudo (Capes et al. 2001; Van den Berghe et al. 2001).^{13,11} Para fines de este estudio, tomaremos como hiperglicemia >100 mg/dl la concentración de glucosa en sangre.

La hiperglicemia puede tener efectos adversos en la enfermedad aguda a través de sobrecarga de glucosa celular y el estrés oxidativo. En la enfermedad aguda, las citocinas, hormonas y hasta la hipoxia regulan la expresión y localización en la membrana de los transportadores de la glucosa en muchos tipos celulares. La sobrecarga celular de la glucosa es un aumento del metabolismo de la glucosa, que a su vez aumenta la producción de superóxido y peroxinitrito que pueden afectar la actividad mitocondrial. Alteraciones ultra estructurales han sido observadas en mitocondrias hepáticas obtenidas en biopsias de hígado de los pacientes en UCI con hiperglicemia, mientras que prácticamente no hubo anomalías mitocondriales detectables en pacientes en los que se mantiene normoglicemia terapéuticamente. La toxicidad mitocondrial de la glucosa en diversas células podría explicar el amplio espectro de la disfunción de órganos y tejidos asociados con la hiperglicemia en la enfermedad aguda.¹⁴

La hiperglicemia aguda se asocia con mayor riesgo de infección. Los efectos en el sistema inmune de los pacientes con diabetes incluyen la disminución de la quimiotaxis de los neutrófilos, macrófagos, fagocitosis, destrucción, y el deterioro en el complemento y citocinas en respuesta a la infección. Asimismo, la disfunción del sistema inmune podría contribuir al riesgo mayor de infección en la hiperglicemia aguda. Además, las concentraciones de glucosa elevada po-

drían tener efectos locales sobre la inmunidad del huésped o el crecimiento de bacterias, que podrían promover la infección.¹⁴

Los espacios de aire en los pulmones están recubiertos con una fina capa de fluido. El volumen y la composición del líquido superficial de las vías respiratorias es cuidadosamente regulado, y es crítico para la defensa del pulmón. Los estudios en animales han demostrado que la concentración de glucosa del líquido de la superficie de las vías respiratorias es 3 a 20 veces menor que la del plasma. La glucosa no se ha detectado en las secreciones de la nariz de voluntarios humanos sanos usando palillos de glucosa oxidasa (límite inferior de detección de aproximadamente 9 mg/dl). El líquido normal de las vías respiratorias inferiores de humanos, recolectada de forma no invasiva del aliento exhalado condensado, contiene 7.2 mg/dl de glucosa. Las concentraciones de glucosa en la vía aérea se elevan cuando se eleva la glucosa en la sangre. Las concentraciones de glucosa son de 20-160 mg/dl en las secreciones nasales de pacientes con diabetes mellitus tratados, y de 20 a 200 mg/dl en aspirados bronquiales de los pacientes en UCI en estrés con hiperglicemia. La glucosa no se detecta en las secreciones nasales en el momento basal (glucosa en la sangre < 90 mg/dl), pero se detecta en las secreciones nasales a 10 minutos de la elevación de la glucosa en sangre a 200 mg/dl. Un umbral de glucosa en la sangre de 120 a 170 mg/dl identificado, por encima del cual la glucosa se hace detectable en las secreciones nasales. El líquido de las vías respiratorias inferiores de los pacientes con diabetes (como la muestra aliento exhalado condensado) contiene 20 mg/dl de glucosa en comparación con 7 mg/dl de glucosa en líquido de la superficie de las vías respiratorias de los voluntarios sanos ($p < 0,0001$). Las concentraciones de glucosa en las secreciones de las vías aéreas inferiores también aumentan en respuesta a la hiperglicemia.¹⁵

La observación de que las concentraciones de glucosa son 10 veces menores en las vías respiratorias humanas que en el plasma, implica que la glucosa se elimina activamente desde la luz de la vía aérea contra el gradiente de la concentración de glucosa. Los estudios en animales han indicado que la glucosa es retirada de la luz de la vía aérea por transportadores de Na⁺ dependientes de glucosa en la membrana apical de células del epitelio de las vías respiratorias. El transporte de glucosa desde el lumen por los transportadores de Na⁺ dependientes de glucosa es impulsado por un gradiente de Na⁺, que se genera por una bomba Na⁺-K⁺-ATPasa en la membrana basolateral de las células

epiteliales. Se ha demostrado que el transportador de Na-dependiente de glucosa-1 y GLUT2 se expresan en el RNAm del epitelio nasal humano. El efecto de la hiperglicemia en las concentraciones de glucosa en la vía aérea se explica por el aumento del movimiento de la glucosa en la luz de la vía aérea, que abruma los procesos de transporte para eliminar la glucosa de las secreciones de las vías respiratorias. La inflamación podría elevar las concentraciones de glucosa en la vía aérea por el aumento de la permeabilidad de la vía aérea, además de incrementar el movimiento de la glucosa en la luz y reducir el gradiente conduciendo el transporte de glucosa fuera de la luz.¹⁶

Se ha postulado que la hiperglicemia afecta a los pulmones y capilares por daños de la glicosilación no enzimática. En un estudio de la diabetes inducida en hámsteres, la hiperglicemia a concentraciones de 400 a 450 mg/dl mostró daño pulmonar directo; se observó que el endotelio capilar se llena de vesículas plasmalemales, disrupción de los alvéolos, y engrosamiento en el intersticio pulmonar. Estos cambios se observaron después de 6 semanas de hiperglicemia.¹⁷

Hiperglicemia parece causar estrés celular por una serie de mecanismos que podrían ser perjudiciales para el pulmón. En primer lugar, durante la hiperglicemia, el movimiento de glucosa a través de la vía de los polioles se incrementa. Normalmente, muy poca glucosa es metabolizada por la vía aldosa reductasa, pero cuando la vía de los polioles está activa se produce sorbitol. El aumento de las concentraciones de sorbitol puede causar estrés osmótico a las células y consumo de dihidronicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH). En segundo lugar, la hiperglicemia incrementa las concentraciones de los productos finales de glicosilación avanzada. Estas proteínas glicosiladas están formadas por una reacción enzimática, y los cambios en la estructura de proteínas pueden alterar sus funciones celulares. En tercer lugar, la glucosa activa varios isómeros de la proteína cinasa C. Esto a su vez afecta la expresión de óxido nítrico, la endotelina, factor nuclear kappa B (NF- κ B), y el inhibidor del activador del plasminógeno, entre otros. Por último, la hiperglicemia aumenta el flujo de glucosa a través de la vía de hexosamina, afectando a los mediadores de la inflamación y provocando resistencia a la insulina. El efecto combinado de los cuatro mecanismos es un gran exceso de producción de superóxidos mitocondrial, que provocan estrés celular y daño.¹⁸

Algunos de estos mecanismos también pueden explicar cómo afecta a la inmunidad, y la hiperglicemia podría aumentar la susceptibilidad a la infección pulmonar. Glicosilación no enzimática de las inmunoglobulinas es suficiente para producir la alteración de la función después de solo unas pocas horas de la hiperglicemia; la actividad fagocítica y la quimiotaxis de neutrófilos también son afectadas por la hiperglicemia, un efecto atribuido a un exceso de consumo de NADPH y a la activación de la proteína cinasa C.¹⁸

La glucosa e infección en las vías respiratorias

La glucosa en las secreciones de las vías respiratorias se asocia con la adquisición de infección respiratoria en pacientes intubados de la UCI. Los pacientes con glucosa presente en los aspirados bronquiales son más propensos a tener bacterias patógenas detectadas en el esputo (riesgo relativo: 2.4 (95 % IC 1.5, 3.8)), especialmente al *S. aureus* resistente a meticilina (riesgo relativo 2.1 (IC 95 % 1.2, 3.8)), que los sin glucosa bronquial. Además, la glucosa en las secreciones de la vía aérea, las secreciones a la admisión en la unidad de cuidados intensivos se asocian con adquisición posterior de *S. aureus* meticilino-resistente (riesgo relativo 1.8 (IC 95 % 1.1, 3.6)), lo que implica que la glucosa precede a la infección.¹⁹

La hiperglicemia afecta el resultado de múltiples trastornos médicos. Se trata de un factor de riesgo independiente en el desarrollo de insuficiencia renal en la diabetes mellitus tipo II,²⁰ y en el estudio DIGAMI (diabetes mellitus, insulina glucosa infusión in myocardial infarction), los pacientes con glucemia 110 mg/dl sobre la admisión tuvieron un peor resultado después de infarto al miocardio. Este efecto persiste más de 3.4 años de seguimiento.²¹ En el estudio Whitehall, estudio prospectivo en París y Helsinki, con seguimiento por más de 20 años, la longevidad estaba relacionada con una concentración de 2 h de glucosa en sangre dentro del 80 % de la distribución normal.²² Después de haber leído la literatura, podemos inferir que la hiperglicemia afecta la función pulmonar, en este contexto, en 1989, Lange²³ estudió la función pulmonar en 11,763 personas, de las cuales 2.5 % tenían diabetes mellitus y otro 7.1 % fue intolerante a la glucosa. La glucosa plasmática se asoció negativamente con la capacidad vital y del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1). Fremantle Diabetes Study demostró que los diabéticos tienen una alteración de la respuesta ventilatoria a la hipoxia. Los pacientes con diabetes tienen una mayor percepción de la disnea cuando

existe hipoxia y realizan un mayor esfuerzo respiratorio, pero los cambios en el volumen corriente se redujeron, en comparación con controles.²⁴

La diabetes es un factor de riesgo independiente de mortalidad por tuberculosis pulmonar,²⁵ y se asocia con un mayor riesgo de infección pulmonar por *Staphylococcus aureus* y Gram-negativos. En un estudio reciente de la diabetes se encontró que un modificador de la enfermedad, independiente de la neumonía en pacientes jóvenes y en pacientes de mayor edad, se asoció con un aumento en la severidad de COPD.⁶ Por último, en un meta-análisis se encontró que la diabetes se asocia con resultados pobres de neumonía adquirida en la comunidad.²⁶ Las infecciones pulmonares, virus de la Influenza y estreptococos se asocian con una mayor morbilidad y mortalidad en los pacientes diabéticos.²⁷ En ratones, la hiperglucemia se asocia con tasas mucho mayores de la replicación de virus de la gripe en comparación con ratones no-diabéticos o ratones diabéticos normoglicémicos.²⁸

Dos estudios han demostrado que la hiperglucemia aguda de ingreso al hospital se asocia con pobres resultados en infección pulmonar. Los pacientes con neumonía adquirida en el hospital que tienen una concentración de glucosa en la sangre > 200 mg/dl tienen un riesgo mayor de muerte y complicaciones hospitalarias, en comparación con aquellos con un nivel de glucosa en la sangre < 200 mg/dl.³ Un aumento de la concentración de glucosa en sangre de 20 mg/dl es asociado con un aumento del 3 % en el riesgo de complicaciones en el hospital.⁶ Se ha encontrado que el 50 % de los pacientes ingresados por exacerbaciones agudas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica tienen en sangre concentración de glucosa de 126 mg/dl.²⁶ El riesgo relativo de muerte o de estancia prolongada en el hospital es más grande en aquellos pacientes con las mayores concentraciones de glucosa en sangre (cuartil más alto de glucosa en sangre contra cuartil más bajo de concentración de glucosa en sangre, riesgo relativo 1.97 (IC 95 % 1.33, 2.92 P <0,0001) y aumenta en un 14 % con cada aumento de 20 mg/dl de la concentración de glucosa en sangre.²⁶

Con este preámbulo podemos señalar hasta el momento una serie de importantes conclusiones: la hiperglicemia es un estado con alta prevalencia e incidencia que se ha convertido en un problema de salud pública en países desarrollados, así como en los países en vías de desarrollo; de igual forma, la morbilidad y la mortalidad de la misma son altas, lo que implica un costo muy elevado para el sistema sanitario.

Planteamiento del problema

Dada la alta tasa de letalidad presente en meses pasados en los hospitales por el virus de la Influenza H1N1, es menester saber si la hiperglicemia de ingreso guarda relación con la mortalidad en pacientes con diagnóstico de Influenza H1N1, para tener dentro del armamento terapéutico modificadores de la glucosa y ofrecer métodos pronósticos más sencillos y fáciles de detectar, que deriven en atención y referencia hospitalaria oportuna.

La pregunta básica que se intentó responder con la investigación es la siguiente: ¿Es mayor la mortalidad en los pacientes con hiperglicemia a su ingreso con diagnóstico de Influenza H1N1 que los normoglicémicos con diagnóstico de H1N1?

Objetivos

El objetivo primario de esta investigación es determinar si existe asociación entre mortalidad e hiperglicemia de ingreso en pacientes con diagnóstico de Influenza H1N1 2009.

Como objetivos secundarios están los siguientes:

- Determinar las características demográficas de los pacientes con diagnóstico de Influenza H1N1 en el Centro Médico Hospital San José y en el Hospital Metropolitano Bernardo Sepúlveda de la ciudad de Monterrey, N. L.
- Conocer el número de días de hospitalización de los pacientes con diagnóstico de Influenza H1N1.
- Conocer las características del cuadro clínico de inicio en pacientes con Influenza H1N1.
- Relación de hiperglicemia y necesidad de Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y Ventilación Mecánica (VM).

Justificación del estudio

A lo largo de lo expuesto hasta ahora, se han mostrado algunos puntos de lo importante que es establecer en nuestra experiencia lo ya descrito en la literatura. Una parte de la población que atendemos en nuestro servicios tiene diagnóstico de Influenza H1N1, por lo tanto, debemos estar capacitados para manejar adecuadamente a estos pacientes, y para ello debemos conocer las características particulares en nuestra población y los factores que empeoran el pronóstico y elevan la mortalidad.

La importancia de este trabajo radica en demostrar que la hiperglicemia de inicio aumenta la mortalidad en pacientes con diagnóstico de Influenza H1N1. De esta manera, podremos clasificar el nivel de riesgo, además de intervenir y reducir el riesgo al que se encuentran expuestos nuestros pacientes, mientras sus niveles de glicemia se encuentren elevados.

Metodología de la investigación

Diseño del estudio

Este trabajo correspondió a un estudio epidemiológico no experimental de casos y controles, no pareado, ya que identifica a un grupo control (pacientes normoglicémicos con diagnóstico de Influenza H1N1) y a un grupo de casos (pacientes con hiperglicemia a su ingreso con diagnóstico de Influenza H1N1). Se investigó la diferencia de la mortalidad entre ambos. Es un estudio retrolectivo, ya que la información se obtiene a partir del expediente clínico.

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión: edad mayor de 15 años; diagnóstico de Influenza H1N1 por método de PCR de cualquier origen, durante el periodo 1 de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2009, en pacientes ingresados al Centro Médico Hospital San José y al Hospital Metropolitano "Dr. Bernardo Sepúlveda", y que los pacientes contaran con exámenes de laboratorio a su ingreso hospitalario. Se excluyeron pacientes de los que no se tenía información completa en el expediente clínico, así como aquellos con prueba de PCR negativa y/o no concluyente para Influenza H1N1. Las variables a capturar fueron edad, sexo, peso, talla, presencia de enfermedades subyacentes, como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, EPOC, asma y neoplasia pulmonar, en el cuadro clínico de inicio; así como los siguientes datos de laboratorio al ingreso: glucosa, hemoglobina, leucocitos totales, linfocitos totales, plaquetas, creatinina, electrolitos séricos, AST, ALT, CPK, DHL. Se registró la necesidad de ventilación mecánica y la muerte, en caso de suceder.

Los casos revisados fueron los de pacientes con diagnóstico de Influenza H1N1 más hiperglicemia al ingreso, los controles fueron pacientes con diagnóstico de Influenza H1N1 sin hiperglicemia al ingreso. Hiperglicemia se definió como glucosa sérica > 100 mg/dl. Las variables a controlar fueron la diabetes mellitus y similar a Influenza. No se realizó tamaño muestral por considerarse el cien por ciento de los casos revisados en ambos hospitales.

Se realizó estadística descriptiva para variables cuantitativas y cualitativas. Las variables cualitativas se expresaron como n (%), las variables cuantitativas como M (\pm DE), en caso de normalidad en la distribución o con descripción resistente en su defecto con mediana (rangos). La prueba de normalidad utilizada fue Kolmogorov-Smirnoff. Para establecer diferencias se utilizó prueba T de Student para variables cuantitativas normales; prueba U de Mann-Whitney, para variables cuantitativas no normales; y prueba de Chi-cuadrada, para variables no-cuantitativas. Se ofreció además una Razón de Momios. El valor de p se consideró estadísticamente significativo cuando $p < 0.05$. Para la realización de las mismas se utilizó el paquete estadístico SPSSMR. En conclusión, el diseño de esta investigación es la de un estudio epidemiológico no experimental de casos y controles.

Resultados

Se revisó un total de 132 expedientes con diagnóstico de Influenza H1N1 con PCR positiva, de los cuales 22 no cumplieron con los criterios por no contar con laboratorios a su ingreso, por lo tanto, el número total de pacientes fue de 95 pacientes (n=95).

Fueron clasificados dos grandes grupos: pacientes con hiperglicemia al ingreso (n=61, 64.21 %) y pacientes con glicemia normal al ingreso (n=34, 35.79 %) (ver Tabla 1).

De la edad de todos los pacientes se obtuvo una mediana de 30 años (24 a 42); en el grupo de hiperglicemia la mediana fue de 33 años (25 a 44); en el grupo de normoglicemia, fue de 26 años (21.5 a 38.7). No hubo diferencia significativa en relación a edad entre los dos grupos ($p=0.097$).

Con respecto al género, 35 pacientes (36.84 %) pertenecieron al género masculino; y 60 pacientes (63.16 %), al femenino. En el grupo de hiperglicemia, 26 (42.62%) fueron hombres y 35 pacientes fueron mujeres (57.38 %). En el grupo de normoglicemia, 9 pacientes fueron hombres (26.47 %) y 25 pacientes (73.53 %) fueron mujeres. No existió diferencia significativa con respecto al género entre ambos grupos ($p=0.128$).

En los días de estancia hospitalaria se obtuvo una media de 3 días (2 a 5.5) en todos los pacientes. Para los días de estancia en el grupo de hiperglicemia se tuvo una mediana de 4 días (4 a 7), en el grupo de

Tabla 1. Características del total de pacientes con diagnóstico Influenza H1N1 y por grupos

	Total	Grupo Hiperglicemia	Grupo Normoglicemia	Valor de p
No. Pacientes (%)	95 (100)	61 (64)	34 (35)	
Mediana de edad	30 (24 a 42)	33 (25 a 44)	26 (21 a 38)	0.097
Género				
Masculino (%)	35 (36)	26 (42)	9 (26)	0.128
Femenino (%)	60 (63)	35 (57)	25 (73)	0.128
Peso (±DE)	73 (±17)	74(±15)	71(±19)	0.673
IMC (±DE)	26 (±6)	26.5 (±4)	26.8 (±7)	0.902
Comorbilidades				
Diabetes mellitus (%)	12 (12)	10 (16)	2 (5)	0.202
Hipertensión arterial (%)	13 (13)	9 (14)	4 (11)	0.765
EPOC (%)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0.990
Asma (%)	7 (7)	4 (6)	3 (8)	0.698
Hipotiroidismo (%)	3 (3)	2 (3)	1 (2)	0.990
Embarazo (%)	10 (10)	2 (2)	8 (23)	0.004
Obesidad mórbida (%)	15 (15)	13 (21)	2 (5)	0.076

normoglicemia, fue de 3 días (2 a 4). No hubo diferencia significativa en relación a los días de estancia hospitalaria entre los grupos ($p=0.139$).

Se realizó un análisis de enfermedades concomitantes que presentaron los pacientes, lo cual se describe a continuación (ver Tabla 1): un total de 12 pacientes presentaron diabetes mellitus tipo 2 (12.63 %): 10 pacientes, en el grupo de hiperglicemia (16.39 %), y en el grupo de normoglicemia, un total de 2 pacientes (5.88 %); no existió diferencia significativa entre estos grupos ($p=0.202$). Se obtuvo un total de 13 pacientes con hipertensión arterial sistémica (13.68 %): 9 pacientes correspondieron al grupo de hiperglicemia (14.75 %), y 4 pacientes, al grupo normoglicémico (11.76%); no existió diferencia entre grupos con respecto a esta entidad ($p=0.765$). Asimismo, un paciente con enfermedad obstructiva crónica (EPOC), contabilizado en el total de los pacientes (1.05 %), que se encontró en el grupo de hiperglicemia, representó el 1.64% de este grupo. No hubo diferencia estadística entre los grupos ($p=0.990$). Siete pacientes en total con el diagnóstico de asma (7.37 %): 4 pacientes correspondieron al grupo de hiperglicemia (6.56 %) y 3 pacientes, al de normoglicemia (8.82 %); no se presentó diferencia significativa entre ellos ($p=0.698$). No existieron pacientes con diagnóstico de neoplasia pulmonar. Pacientes con hipotiroidismo fueron en total 3 (3.16%): 2 pacientes, en el grupo de hiperglicemia (3.28 %), y un paciente, en el de normoglicemia (2.94 %); sin diferencia estadística

entre ellos ($p=0.990$). Pacientes en embarazo fueron 10 en total (10.53 %): en el grupo de hiperglicemia hubo 2 pacientes (3.28 %), y 8 pacientes, en el grupo de normoglicemia (23.53%); existió diferencia significativa con $p=0.004$. Todas las pacientes embarazadas se encontraban en el tercer trimestre del embarazo. Por último, se contabilizaron 15 pacientes con obesidad mórbida (15.79 %): al grupo de hiperglicemia correspondieron 13 (21.31 %), y 2 pacientes, en el grupo de normoglicemia (5.88 %); sin diferencia estadística entre los grupos ($p=0.076$).

El cuadro clínico de presentación entre los dos grupos fue muy similar, sin diferencia significativa entre ninguno de los síntomas (ver Grafica 1). La fiebre fue descrita en 84 pacientes del total, lo que correspondió a un 88.42 %: 56 pacientes, del grupo hiperglicémico (91.8 %), y 28 pacientes, del grupo normoglicémico (82.35 %). La cefalea estuvo presente en 42 pacientes (44.21 % del total): 27 pacientes, en el grupo de hiperglicemia (44.26 %), y 15 pacientes (44.12 %), en el de normoglicemia. Tos descrita en 68 pacientes (71.58 %): 44 pacientes, en el grupo de hiperglicemia (72.13 %), y 24 pacientes, en el de normoglicemia (70.59 %). Disnea estuvo presente en 30 pacientes, lo que correspondió al 31.58 % del total: en el grupo de hiperglicemia 21 pacientes describieron este síntoma (34.23 %), y 9 pacientes, del grupo de normoglicemia (26.47 %). Congestión nasal o rinorrea estuvo descrito en un total de 33 pacientes (34.74 %): 21 correspondieron al grupo de hiperglicemia (34.43 %), y

12 pacientes, al grupo de normoglicemia (35.29 %). Síntomas gastrointestinales, como náusea, vómito o diarrea se presentaron en un total de 9 pacientes (11.48 %): 7 pacientes, en el grupo de hiperglicemia (11.48 %). Síntomas generales, como astenia, adinamia, mialgias y artralgias fueron presentadas en 59 pacientes (62.11 %): 35 pacientes, en el grupo hiperglicemia (57.38 %), y 24 pacientes, en el grupo de normoglicemia (70.29 %).

Las características de somatometría y signos vitales de su ingreso fueron analizados. El promedio del peso en la población en general fue de 73.55 kg (± 17.08), el grupo de hiperglicemia tuvo una media de 74.76 kilos (± 15.31) y en el grupo de normoglicemia esta tuvo una media de 71.83 kilos (± 19.90); sin diferencia significativa entre ellos ($p=0.673$). En cuanto a la talla, la media en el total de pacientes fue 1.66 metros (± 0.10), en el grupo de hiperglicemia fue de 1.67 metros (± 0.11), y 1.64 metros (± 0.08), en el grupo de normoglicemia, con una $p=0.376$. El Índice de Masa Corporal (IMC) promedio de la población en general fue de 26.63 (± 6): en el grupo de hiperglicemia fue de un promedio de 26.5 (± 4.91), y en el de normoglicemia, de 26.8 (± 7.45); no existió diferencia estadística entre los grupos ($p=0.902$).

La mediana de Presión Arterial Sistólica (PAS) (ver Tabla 2) en todos los pacientes fue de 119.5 mmHg (110 a 130), en el grupo de hiperglicemia, de 120 mmHg (107.5 a 130), y en el grupo de normoglicemia fue 110 mmHg (110 a 120), con una $p=0.483$ entre los grupos. Asimismo, en el total de los pacientes para la Presión Arterial Diastólica (PAD) se obtuvo una mediana de 70 mmHg (63 a 80), en el grupo de hiperglicémicos fue de 70 mmHg (68.5 a 80), y en el grupo de normoglicémicos fue de 70 mmHg (60 a 80); sin existir diferencia estadística entre ellos ($p=0.854$). La media de frecuencia cardiaca a su ingreso en el total

de pacientes fue de 98 latidos por minuto (± 19.75), de 99.63 latidos por minuto (± 20.7), en el grupo de hiperglicemia, y en el grupo de normoglicemia la media fue de 95.97 latidos por minuto (± 18); no existió diferencia entre los grupos ($p=0.382$). La media de la frecuencia respiratoria en la población en general fue de 26 respiraciones por minuto (± 8.76), en el grupo de hiperglicemia fue de 28.05 respiraciones por minuto (± 9.51) y en el grupo de normoglicemia fue de 24.19 (± 6.68); con una diferencia significativa de $p=0.028$. La temperatura media reportada al ingreso en la población en general fue de 38.17 centígrados (± 5.57), en el grupo de hiperglicemia la media fue de 37.56 grados (± 1.11), y de 39.2 grados, en el grupo de normoglicemia (± 9.05); sin diferencia estadística entre ellos ($p=0.572$). Sobre la saturación de oxígeno reportada por medición de pulsoximetría en el total de pacientes se tuvo una mediana de 93 % (85 a 97), en el grupo de hiperglicemia fue de 88 % (74 a 96.25), y en el grupo de normoglicemia, de 96 % (94 a 98); existió diferencia estadística entre los grupos ($p<0.0001$).

En cuanto a los laboratorios a su ingreso (ver Tabla 3), la mediana de glicemia en el total de pacientes fue de 108 mg/dl (94 a 135), en el grupo de hiperglicemia se obtuvo 124 mg/dl (109 a 149), y en los normoglicémicos, 88 mg/dl (81.5 a 94.75), $p<0.001$. La hemoglobina en la población total tuvo un promedio de 13.11 mg/dl (± 1.91), en el grupo de hiperglicemia la media fue de 13.25 mg/dl (± 2.04), en el grupo de normoglicemia el promedio fue de 12.85 mg/dl (± 1.66); sin diferencia significativa entre los grupos ($p=0.308$).

La media de leucocitos en el total de pacientes fue 7.37 miles/mm³ (± 3.30), en el grupo de hiperglicemia el promedio fue 7.29 miles/mm³ (± 2.74), y en el grupo de normoglicemia la media fue 7.58 miles/

Tabla 2. Signos vitales al ingreso hospitalario

	Población Total	Grupo hiperglicemia	Grupo normoglicemia	Valor de p
PAS (mmHg)	119 (110 a 130)	120 (107 a 130)	110 (110 a 120)	0.483
PAD (mmHg)	70 (63 a 80)	70 (68 a 80)	70 (60 a 80)	0.854
FC (resp min)	98 (± 19)	99 (± 20)	95 (± 18)	0.382
FR (lat min)	26 (± 8)	28 (± 9)	24 (± 6)	0.028
Temperatura (°)	38.1 (± 5)	37.5 (± 1)	39.2 (± 9)	0.572
Sat O2 (%) *	93 (85 a 97)	88 (74 a 96)	96 (94 a 98)	<0.0001

PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; FC, frecuencia cardiaca; Sat O2, saturación de oxígeno por *pulsoximetría.

Tabla 3. Laboratorios al ingreso del total de pacientes y por grupos

	Total	Grupo Hiperglicemia	Grupo Normoglicemia	Valor de p
Glicemia (mg/dl)	108 (94 a 135)	124 (109 a 149)	88 (81 a 94)	<0.001
Hb (mg/dl)	13 (± 1.9)	13 (± 2)	12.8 (± 2)	0.308
Leucocitos (miles/mm ³)	7.3 (± 3)	7.2 (± 2)	7.5 (± 4)	0.719
Linfocitos (miles/mm ³)	1.1 (± 0.7)	1.1 (± 0.7)	1.1 (± 0.6)	0.858
Plaquetas (miles/mm ³)	188 (± 78)	176 (± 75)	209 (± 81)	0.064
Creatinina (mg/dl)	0.87 (± 0.4)	0.95 (± 0.4)	0.73 (± 0.2)	0.004
BUN (mg/dl)	15 (± 8)	17 (± 9)	11 (± 5)	0.001
Na (mEq/l)	136 (± 4)	135 (± 4)	136 (± 2)	0.640
K (mEq/l)	3.7 (± 0.5)	3.8 (± 0.6)	3.7 (± 0.3)	0.449
Cl (mEq/l)	103 (100 a 105)	102 (99 a 105)	103 (101 a 105)	0.473
AST (UI/l)	30 (25 a 49)	34 (22 a 68)	23 (17 a 33)	0.002
ALT (UI/l)	23 (14 a 41)	24 (16 a 52)	16 (12 a 27)	0.008
CPK (UI)	109 (54 a 372)	191 (100 a 485)	60 (47 a 123)	0.025
DHL (UI)	271 (150 a 372)	365 (163 a 1673)	259 (145 a 417)	0.222
PO ₂ (mmHg)*	76 (± 34)	67 (± 29)	93 (± 37)	0.037
PCO ₂ (mmHg)*	31 (± 9)	34 (± 8)	(± 27)	0.024
HCO ₃ (mEq/l)*	19 (± 4)	20 (± 4)	18 (± 4)	0.079
Sat O ₂ (%)*	93 (87 a 97)	91 (84 a 95)	97 (93 a 99)	0.1

BUN, nitrógeno ureico sanguíneo; Na, sodio; K, potasio; Cl, cloro; AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanino aminotransferasa; CPK, creatin fosfoquinasa; DHL, deshidrogenasa láctica; PO₂, presión de oxígeno; PCO₂, presión de bióxido de carbono; HCO₃, bicarbonato; Sat O₂, saturación de oxígeno. *Gasometría arterial.

mm³ (± 4.15), $p=0.719$. Hubo un total de 12 pacientes leucopénicos (13.04 %) que correspondieron a 8 pacientes (13.11 %) del grupo de hiperglicemia, y 4 (11.76 %), al grupo de normoglicemia; sin diferencia estadística entre los grupos ($p=0.990$). Los linfocitos en el promedio total de pacientes fueron de 1.14 miles/mm³ (± 0.72), en el grupo de hiperglicemia la media fue de 1.13 miles/mm³ (± 0.77), y en el grupo de normoglicemia fue de 1.16 miles/mm³ (± 0.64); sin diferencia estadística entre los grupos ($p=0.858$). Un total de 73 pacientes (79.35 %) de la población en general presentó linfopenia absoluta, 45 (73.77 %), correspondieron al grupo de hiperglicemia, y 28 pacientes (82.35 %), al grupo de normoglicemia, $p=0.449$. El promedio de plaquetas en el total de pacientes fue de 188.2 miles/mm³ (± 78.98), en el grupo de hiperglicemia el promedio fue de 176 miles/mm³ (± 75.82), y en el grupo de normoglicemia la media fue de 209 miles/mm³ (± 81.42); sin diferencia estadística entre ellos ($p=0.062$). El total de pacientes con plaquetopenia correspondió a 29 (31.52 %), en el grupo de hiperglicemia hubo 21 pacientes (34.43%), y en el grupo de normoglicemia, 8 (23.53%), $p=0.354$. La media de la creatinina en la población en general fue de 0.87 mg/dl (± 0.41), en el grupo de hiperglicemia fue de 0.95 mg/dl (± 0.45), y en el grupo de normoglicemia el promedio fue de 0.73 mg/

dl (± 0.28); existió diferencia significativa entre ellos ($p=0.004$). El Nitrógeno Ureico de la Sangre (BUN) promedio de la población en general fue de 15.05 mg/dl (± 8.71), en el grupo de hiperglicemia fue de 17.17 mg/dl (± 9.34), y en el de normoglicemia, 11.56 mg/dl (± 5.94), $p=0.001$. En el total de pacientes el promedio de sodio sérico (Na) fue de 136.35 mEq/l (± 4.09), en el grupo de hiperglicemia el promedio de Na fue de 135.1 mEq/l (± 4.79), y en el de normoglicemia, 136.08 mEq/l (± 2.57); sin diferencia entre ellos ($p=0.640$). En la población en general, la media de potasio sérico (K) fue de 3.77 mEq/l (± 0.53), en el de hiperglicémicos fue de 3.8 mEq/l (± 0.61), y en el de normoglicémicos fue de 3.71 mEq/l (± 0.37), $p=0.449$. El cloro tuvo una mediana de 103 mEq/l (100 a 105), en el grupo de hiperglicémicos, de 102 mEq/l (99 a 105.5), y en el de normoglicémicos, de 103 mEq/l (101 a 105.25), $p=0.473$. De igual manera, para el AST en el total de pacientes se obtuvo una mediana de 30 UI/l (19 a 49), en el grupo de hiperglicemia, de 34 UI/l (22 a 68.5), y en los normoglicémicos, 23 UI/l (17.2 a 33.5), con $p=0.002$. La ALT en la población en general tuvo una mediana de 23 UI/l (14 a 41), en los hiperglicémicos, de 24.5 UI/l (16.7 a 52.2), y en los normoglicémicos, de 16 UI/l (12 a 27); con diferencia estadística entre ellos ($p=0.008$). En el total de pacientes la mediana de CPK fue de 109.5 UI/

(54.75 a 372.5), en el grupo de hiperglicemia, 191 U/l (100.5 a 485), y en el grupo de normoglicemia fue de 60 U/l (47 a 123); existió diferencia estadística entre ellos ($p=0.025$). La mediana de DHL en el total de los pacientes fue de 271.5 U/l (150.25 a 372.5), en los hiperglicémicos fue de 365 U/l (163 a 1673), en los normoglicémicos de 259 U/l (145 a 417), $p=0.222$. En cuanto al análisis de gasometría arterial, la PO₂ en la totalidad de los pacientes tuvo un promedio de 76.12 mmHg (± 34.11), en el grupo de hiperglicémicos, una media de 67.64 mmHg (± 29.6), y en el grupo de normoglicemia, un promedio de 93.07 mmHg (± 37.22); con diferencia estadística ($p=0.037$). La PCO₂ en promedio en el total de pacientes fue de 31.95 mmHg (± 9.01), en el grupo de hiperglicémicos tuvo una media de 34.11 mmHg (± 8.85), y en el grupo de normoglicemia, de 27.64 mmHg (± 7.95), estadísticamente significativo ($p=0.024$). El HCO₃ de la población en general la media fue de 19.98 mEq/l (± 4.18), los hiperglicémicos con promedio de 20.8 mEq/l (± 4.01), y los normoglicémicos, 18.34 mEq/l, (± 4.17); sin diferencia entre ellos ($p=0.079$). La mediana de saturación de oxígeno arterial en la población total fue de 93 % (87 a 97.7), en los hiperglicémicos, de 91 % (84.75 a 95.5), en los normoglicémicos fue de 97.5 (93 a 99), $p=0.1$.

Respecto a los pacientes con hiperglicemia ($n=61$), el tiempo de control fue de una mediana de 2 días, aquellos que no alcanzaron control glicémico durante su estancia fueron 5 pacientes (8.2 %). No se menciona en el expediente clínico el tiempo de control de hiperglicemia en 31 pacientes (50.82 %). El tratamiento empleado durante su internamiento fueron: 18 pacientes con insulina rápida (29.51 %), 1 paciente con insulina NPH (1.64 %), 3 pacientes con insulina NPH y rápida (4.92 %), 3 pacientes con hipoglucemiantes orales (4.92 %), 36 de ellos (59.02 %) sin tratamiento hipoglucemiante.

Del total de pacientes (ver Tabla 4), 20 tuvieron necesidad de UCI (21.05 %) y 75 fueron manejados en sala general (78.95 %). En el grupo de hiperglicemia,

18 pacientes requirieron manejo en UCI (29.51 %) y 43 pacientes recibieron atención en piso (70.49 %). En el grupo de normoglicemia, solo 2 pacientes fueron atendidos en UCI (5.88 %) y los restantes, en sala general (32 pacientes, 94.12 %). Se descubrió diferencia significativa entre los grupos con respecto a la necesidad de UCI, fue más frecuente la misma en el grupo de hiperglicemia ($p=0.008$, OR 6.7 [95 % IC 1.59-27.58]). Con respecto a los días en UCI, se obtuvo una mediana de 9.5 días en la totalidad de los pacientes. En el grupo de hiperglicemia, la mediana de estancia en UCI fue de 9.5 días. En el grupo de normoglicemia, la mediana de días en UCI fue de 16.5 días. No existió diferencia significativa entre los grupos ($p=0.947$).

De la totalidad de pacientes, 19 requirieron VM (20 %) y 76 (80 %) no tuvieron esa necesidad (ver Tabla 4). En el grupo de hiperglicemia, 18 pacientes tuvieron necesidad de VM (29.51 %) y 43 pacientes fueron manejados sin ella (70.49 %). En el grupo de normoglicemia, solamente 1 paciente requirió VM (2.94 %) y 33 pacientes no la necesitaron (97.06 %). Se obtuvo una diferencia significativa entre los grupos, con mayor necesidad de VM en el grupo de hiperglicemia ($p=0.001$, OR 13.81 [95 % IC 2.21-84.36]). En un análisis posterior, se dividieron a los pacientes con hiperglicemia al ingreso en dos grupos: aquellos que necesitaron VM y aquellos que no, esto se realizó con la finalidad de determinar la frecuencia de comorbilidades entre ambos y descartar un posible sesgo. No se obtuvo diferencia significativa entre la frecuencia de cada una de las comorbilidades en los subgrupos.

Por último, de la totalidad de pacientes incluidos en el estudio, 13 pacientes fallecieron (13.68 %) (ver Tabla 4). La gran mayoría de pacientes que murieron se encontraron en el grupo de hiperglicemia: 12 pacientes (19.67 %), y solo 1 en el grupo de normoglicemia (2.94 %). Como objetivo primario de la investigación se propuso determinar si existía

Tabla 4. Resultados de objetivos primarios y secundarios

	Población total	Grupo hiperglicemia	Grupo normoglicemia	Valor de p
Objetivos secundarios				
Total pacientes UCI	20 (21%)	18 (29%)	2 (5.8%)	0.008
Días en UCI	9.5	9.5	16	0.947
Total de pacientes VM	19 (20%)	18 (29%)	1 (2%)	0.001
Objetivo primario				
Muerte	13 (13%)	12 (19%)	1 (2%)	0.028

diferencia en la mortalidad de los pacientes con respecto a su glicemia de ingreso. De acuerdo a los datos obtenidos se encontró una p de 0.028 con OR de 8.082 [95 % IC 1.268-50.18]. Esto demuestra una asociación estadísticamente significativa entre hiperglicemia al ingreso y mortalidad.

Discusión

La pandemia de Influenza H1N1 tuvo una importancia a gran escala en el último año, debido a la alta morbilidad y letalidad a nivel mundial. Los gobiernos, autoridades sanitarias nacionales e internacionales, y los profesionales de la salud nos enfrentamos a una enfermedad de orden mundial, en donde el conocimiento y las soluciones de la misma, entre otras, eran la prioridad.

Hay evidencia abundante sobre el efecto deletéreo de la hiperglicemia en el pronóstico de paciente con enfermedad pulmonar, pero en pacientes con diagnóstico de Influenza H1N1 no hay registro de este hecho. La evidencia sugiere que cifras de glicemia arriba de 100 mg/dl al ingreso hospitalario del paciente nos pueden hablar de factor pronóstico de mortalidad en afecciones pulmonares. Este trabajo estudió la asociación de hiperglicemia y mortalidad en los pacientes con diagnóstico de Influenza H1N1. Del total de pacientes incluidos en el estudio, la mayoría pertenecieron al género femenino; sin embargo, no hubo una diferencia significativa a este respecto. La edad promedio de los enfermos fue de 34 años, lo cual concuerda con lo revisado en la literatura al respecto de la edad. Además, enfermedades concomitantes o afecciones se presentaron en los pacientes, como diabetes mellitus, en el 12 %; hipertensión arterial, en 13 % de la población estudiada; obesidad extrema, en un 15 % del total de pacientes; y embarazo, en el 15 %, todas las pacientes se encontraban en el último trimestre de gestación; todas estas afecciones están descritas en trabajos publicados.

Factores como peso, talla e IMC fueron analizados, y se encontró que el peso medio de la población fue de 73 kilogramos y el índice de masa corporal fue de 26, es decir, en sobrepeso.

El cuadro clínico de presentación fue exactamente igual entre los grupos, y en orden decreciente en frecuencia fue: fiebre, tos, síntomas generales como astenia, adinamia, artralgias, cefalea, congestión nasal o rinorrea, disnea y dolor torácico; y descritos en

un porcentaje menor, síntomas gastrointestinales, como náusea, vómito y dolor abdominal, resultados similares encontrados en la literatura.

El registro de signos vitales al ingreso también fue analizado. Tanto en el grupo de hiperglicemia como en el normoglicemia se mantuvieron cifras de tensión arterial, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria en las mismas condiciones, excepto la saturación de oxígeno medida por pulsoximetría (ver Tabla 5), la cual fue significativamente más baja (media de 88mmHg) en el grupo de hiperglicemia, en comparación con los de normoglicemia con media de 96 mmHg, $p < 0.0001$.

En cuanto a parámetros de laboratorios, la leucopenia fue descrita en el 13 % de la población total; linfopenia, en el 79 %; y plaquetopenia, en el 31 % del total, sin ser más frecuente estadísticamente entre los grupos. Parámetros renales como BUN y creatinina fueron significativamente más elevados en el grupo de hiperglicemia (medias de 17 y 0.9 mg/dl, respectivamente) que en el grupo de normoglicemia (11 y 0.73 mg/dl), con p 's de 0.001 y 0.004, respectivamente. En parámetros de AST, ALT, CPK, también hubo diferencia significativa, fueron mayores los valores en el grupo de hiperglicemia, lo cual ha sido descrito en la literatura como parámetros de severidad en Influenza H1N1. La gasometría arterial fue más deletérea en los pacientes hiperglicémicos, con una PO₂ promedio de 67 mmHg ($p=0.03$) y de CO₂ de 34 mmHg ($p=0.02$) (ver Tabla 5). En este último rubro, cabe señalar, que no se precisa el porcentaje de FIO₂ inspirada en el momento de la toma.

La asociación de hiperglicemia (ver Tabla 5), necesidad de UCI, ventilación mecánica y muerte fue estudiada, se encontró una mayor necesidad de UCI en esta población, la cual fue estadísticamente significativa con $p=0.008$, OR 6.7 [95 % 1.59-27.58], mayor requerimiento de ventilación mecánica con $p=0.001$, OR 13.81 [95 % 2.21-84.36], y mayor asociación con muerte en este grupo con $p=0.028$, OR 8.082 [95 % 1.268-50.180], concordante con lo presentado en la literatura en diversas enfermedades pulmonares. Los intervalos de confianza amplios, ya mostrados, se deben al número total de pacientes incluidos, y un número mayor de estos se deben requerir para acortar este margen. No hubo diferencia entre el número de días en UCI u hospitalización en general. Al hacer un subanálisis de comorbilidades presentes en los pacientes y la necesidad de ven-

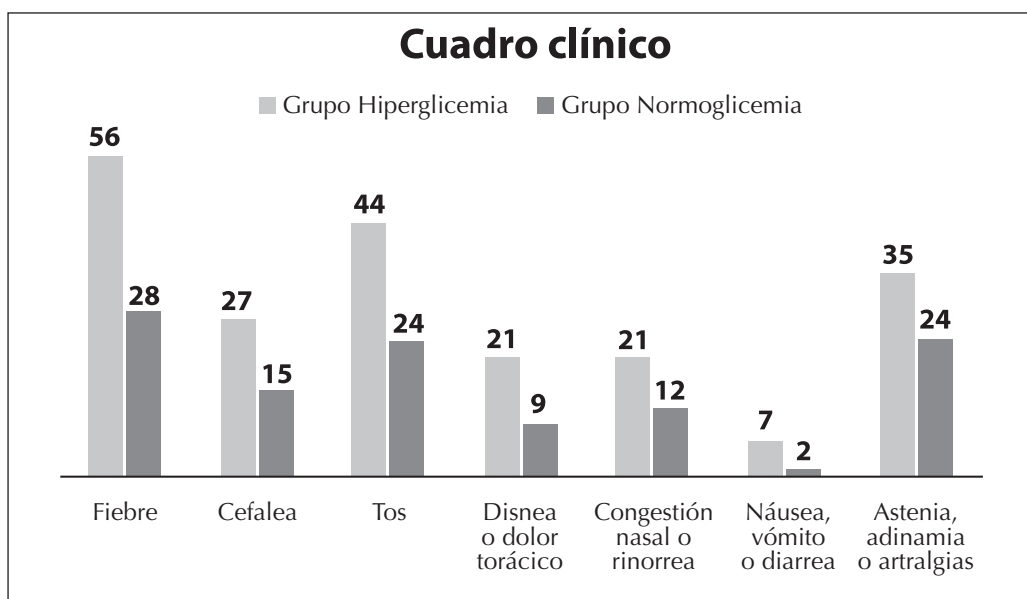
Tabla 5. Variables con significancia estadística en el presente estudio (p<0.5)

	Población total	Grupo de hiperglicemia	Grupo normoglicemia	Valor de p
FR (lat min)	26 (±8)	28 (±9)	24 (±6)	0.028
Sat O2 (%) ‡	93 (85 a 97)	88 (74 a 96)	96 (94 a 98)	<0.0001
Creatinina (mg/dl)	0.87 (±0.4)	0.95 (±0.4)	0.73 (±0.2)	0.004
BUN (mg/dl)	15 (±8)	17 (±9)	11 (±5)	0.001
AST (UI/l)	30 (25 a 49)	34 (22 a 68)	23 (17 a 33)	0.002
ALT (UI/l)	23 (14 a 41)	24 (16 a 52)	16 (12 a 27)	0.008
CPK (UI)	109 (54 a 372)	191 (100 a 485)	60 (47 a 123)	0.025
PO2 (mmHg)*	76 (±34)	67 (±29)	93 (±37)	0.037
PCO2 (mmHg)*	31 (±9)	34 (±8)	(±27)	0.024
Total pacientes UCI	20 (21%)	18 (29%)	2 (5.8%)	0.008
Total de pacientes VM	19 (20%)	18 (29%)	1 (2%)	0.001
Muerte	13 (13%)	12 (19%)	1 (2%)	0.028

‡ Por pulsooximetría

* Por gasometría arterial

Gráfica 1. Cuadro clínico de presentación de Influenza H1N1 en los grupos de hiperglicemia y normoglicemia



tilación mecánica, como parámetro de daño pulmonar, no hubo una mayor prevalencia de estas y necesidad de ventilación mecánica.

Conclusiones

Por todo lo expuesto anteriormente, la hiperglicemia se asoció a mayor mortalidad en los pacientes con Influenza H1N1, asimismo, a mayor necesidad de UCI y de requerir ventilación mecánica. De esta manera, con las conclusiones ya mostradas, podemos decir

que pacientes con diagnóstico de Influenza H1N1 y la presencia de hiperglicemia deben identificarse en nuestro medio y se deberán tomar las medidas pertinentes para su debida clasificación y corrección.

Referencias bibliográficas

1. Ashleigh R. Tuite MSc MHSc, Amy L. Greer MSc PhD. Estimated epidemiologic parameters and morbidity associated with pandemic H1N1 influenza. CMAJ February 9, 2010, 182(2).
2. Burke A. Cunha, MD, MACP. Swine Influenza (H1N1) Pneumonia: Clinical Considerations. InfectDis Clin N Am 24 2010; 203-228.

3. Ashleigh R. Tuite MSc MHSc, Amy L. Greer MSc PhD. Estimated epidemiologic parameters and morbidity associated with pandemic H1N1 influenza. *CMJA* 182; 131-7.
4. Ryan Zarychanski MD, Tammy L. Stuart PhD. Correlates of severe disease in patients with 2009 pandemic influenza (H1N1) virus infection. *CMAJ* 2010; 182: 257-265.
5. Anand Kumar; Ryan Zarychanski et al. Critically Ill Patients With 2009 Influenza A(H1N1) Infection in Canada. *JAMA* 312; E1-E8.
6. McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, Rowe BH, Romney J & Marrie TJ. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Diabetes Care* 2005; 28, 810-815.
7. Bin Cao, M.D., Xing-Wang Li, M.D., Yu Mao. Clinical Features of the Initial Cases of 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infection in China. *N Engl J Med* 2009; 361:2507-17.
8. Seema Jain, M.D., Laurie Kamimoto, M.D., M.P.H. Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361:1935-44.
9. Gerardo Chowell, Ph.D., Stefano M. Bertozzi, M.D., Ph.D. Severe Respiratory Disease Concurrent with the Circulation of H1N1 Influenza. *N Engl J Med* 2009;361:674-9.
10. McGuinness OP (2005). Defective glucose homeostasis during infection. *Annual Review of Nutrition* 25, 9-35.
11. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P & Bouillon R (2001). Intensive insulin therapy in the critically ill patient. *New England Journal of Medicine* 345,1359-1367.
12. Kim HJ, Higashimori T, Park SY, Choi H, Dong J, Kim YJ, Noh HL, Cho YR, Cline G, Kim YB & Kim JK (2004). Differential effects of interleukin-6 and -10 on skeletal muscle and liver insulin action in vivo. *Diabetes* 53, 1060-1067.
13. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P & Gerstein HC (2001). Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in non-diabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 32, 2426-2432.
14. Van den Berghe G (2004). How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *Journal of Clinical Investigation* 114, 1187-1195.
15. Clark N, Fisher DA, Wood DM, Brennan AL, Philips BJ, Baines DL, Grimble G & Baker EH (2004). Developing methods for determining dilution factor and measuring low glucose concentrations in exhaled breath condensate. *Thorax* 59, Suppl. II, ii46.
16. Wood DM, Baines DL, Woollhead AM, Philips BJ & Baker EH (2004a). Functional and molecular evidence for glucose transporters in human airway epithelium. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 169, A672.
17. Popov D, Simionescu M. Alterations of lung structure in experimental diabetes, and diabetes associated with hyperlipidaemia in hamsters. *Eur Respir J* 1997; 10:1850-8.
18. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414:813-20.
19. Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, Brennan AL, Baines DL, Wood DM & Jones PW (2006) Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in people admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 61, 284-289.
20. Colhoun HM, Lee ET, Bennett PH, et al. Risk factors for renal failure: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001; 44:S46-53.
21. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Br Med J* 1997; 314: 1512-5.
22. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged non-diabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 360-7.
23. Lange P, Groth S, Kasstrup J, et al. Diabetes mellitus, plasma glucose and lung function in a cross-sectional population study. *Eur Respir J* 1989; 2: 14-19.
24. Scano G, Filippelli M, Romagnoli I, et al. Hypoxic and hypercapnic breathlessness in patients with type I diabetes mellitus. *Chest* 2000; 117: 960-7.
25. Oursler KK, Moore RD, Bishai WR, Harrington SM, Pope DS, Chaisson RE. Survival of patients with pulmonary tuberculosis: clinical and molecular epidemiologic factors. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 752-9.
26. Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, Brennan AL, Baines DL, Wood DM & Jones PW. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in people admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006; 61, 284-289.
27. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341:1906-12.
28. Reading PC, Allison J, Crouch EC, Anders EM. Increased susceptibility of diabetic mice to influenza virus infection: compromise of collectin-mediated host defense of the lung by glucose? *J Virol* 1998; 72: 6884-7.

Correspondencia:

Dra. Ibeth Ana Luisa González Cordero

Email: ibethgc@hotmail.com