

Influenza A(H1N1), reporte de casos que presentaron complicación respiratoria severa, durante el período de invierno del año 2013

Alfredo Guerreros^{1,2}, Hernando, Torres-Zevallos², Rafael R. Reaño¹,
Martín Tarazona³, Jorge Gómez⁴

RESUMEN

A continuación, se presentan los cinco casos confirmados de influenza A(H1N1) de mayor severidad, que se presentaron en nuestra institución. Se muestran los aspectos más relevantes en cuanto a su sintomatología, antecedentes, diagnóstico por imágenes, tratamiento y evolución. Todos se presentaron durante el invierno de 2013.

Palabras clave: Gripe. H1N1. Influenza A. Neumonía.

Influenza A (H1N1), report of cases showing severe respiratory complication, during winter 2013

ABSTRACT

Here, the five more severe confirmed cases of influenza A (H1N1) we found in our institution are presented. The most relevant aspects regarding to symptomatology, records, diagnostic imaging, treatment and progress, are shown. All of them appeared in winter 2013.

Key words: Flu. H1N1. Influenza A. Pneumonia.

1. Servicio de Neumología, Clínica Internacional, Lima, Perú.

2. Unidad de Investigación, Clínica Internacional, Lima, Perú.

3. Centro de Diagnóstico por Imágenes, Clínica Internacional, Lima, Perú.

4. Dirección General de Epidemiología, Ministerio de Salud, Lima, Perú

INTRODUCCIÓN

La influenza es una infección respiratoria aguda altamente contagiosa, causada por el virus del mismo nombre. La enfermedad es de comportamiento epidémico, usualmente leve y autolimitada, pero se pueden presentar complicaciones en grupos de riesgo: ancianos, niños menores de cinco años, y personas de todas las edades que tengan obesidad o enfermedades crónicas cardiovasculares, respiratorias, metabólicas, etc. Hay tres tipos de virus de influenza: A, B y C. Los virus de influenza A se clasifican en subtipos por la combinación de dos proteínas de su superficie, que son la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N), como hay 16 subtipos de H y 9 subtipos de N, existen 144 subtipos de influenza A, que circulan y se transmiten entre las aves silvestres acuáticas (reservorios naturales).

La epidemiología de la influenza está íntimamente ligada al virus circulante. La influenza estacional o interpandémica —como se la conoce— ocurre cada año, y es causada por la circulación de los virus de influenza A o B. Estos virus estacionales evolucionan gradualmente a través de mutaciones y consecuentes cambios antigénicos, en las glicoproteínas de superficie hemaglutinina y neuraminidasa, lo que les permite escapar parcialmente de la inmunidad del huésped. A este hecho se le denomina «deriva antigénica»: periódicamente, un nuevo segmento completo o segmento de gen, pueden ser introducidos a través de la recombinación o reordenamiento del genoma, dando como resultado la aparición de un nueva variante de virus de influenza A, a la que la población tiene poca inmunidad, este hecho es conocido como cambio o salto antigénico, y es capaz de ocasionar una pandemia con una alta tasa de ataque global. Los virus pandémicos con una nueva hemaglutinina también pueden emerger por mutación de un virus de influenza animal con transmisión humana posterior, tal como ocurrió en 1918¹. La aparición de casos sucede durante los meses de invierno², sin embargo, no se conoce del todo el comportamiento de aparición en las zonas tropicales³, dado que pueden variar mucho dependiendo de la geografía de cada región en particular⁴.

Los síntomas predominantes son: fiebre elevada, tos, cefalea, malestar general, mialgia y cansancio extremo,

se ha descrito que los casos más severos de influenza ocurren en pacientes con antecedentes patológicos⁵. A continuación, se reporta la revisión retrospectiva de cinco casos, ocurridos entre los meses de junio y agosto de 2013.

REPORTE DE CASOS

CASO 1

Hombre de 24 años de edad, acudió a emergencia por presentar tos con expectoración amarillenta, fiebre persistente a pesar de haber recibido tratamiento antibiótico durante cinco días con amoxicilina 500 mg 3 veces/día vía oral (VO), náuseas, vómitos, congestión nasal, dolor de garganta y cefalea; no reportó antecedentes patológicos. Al examen físico, el paciente presentó: temperatura de 38,9 °C, deshidratación, orofaringe severamente congestiva, respiración «ruda» en ambos hemitórax, índice de masa corporal (IMC): 25,5 Kg/m², saturación de oxígeno (SaO₂): 97 %. Los diagnósticos presuntivos fueron: faringitis aguda por germen atípico y neumonía atípica adquirida en la comunidad, por lo que se indicó internamiento.

En hospitalización los síntomas persistieron, la temperatura máxima llegó a 39,4 °C, aparecieron paulatinamente crepitantes finos, primero en hemitórax izquierdo, luego en ambos hemitórax, y posteriormente se evidenció leucopenia e hipoxia. En el cuarto día de hospitalización persistieron los síntomas y signos y no se evidenció mejoría. Al quinto día de hospitalización llegó el resultado de PCR que dio positivo a influenza A(H1N1) y se inició tratamiento con oseltamivir 75 mg 2 veces/día VO. A partir del inicio del tratamiento, el paciente evolucionó positivamente hasta el octavo día de hospitalización, en que se le dio el alta. Paralelamente, al sexto día de hospitalización, el cultivo de esputo resultó positivo a *Pseudomona aeruginosa*, por lo que el diagnóstico final fue gripe A(H1N1) complicada con neumonía. El paciente recibió tratamiento antibiótico con sulbactam 500 mg/ampicilina 1000 mg 3 veces/día endovenoso

(EV) los dos primeros días de la hospitalización, y luego pasó a ceftriaxona 2 g, 1 vez al día EV y azitromicina 500 mg 3 veces/día VO los cinco días posteriores. Una semana después del alta fue evaluado en consulta ambulatoria, presentando buena evolución y ningún síntoma.



Figura 1. Tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) de pulmón, muestra opacidades parenquimales asociadas a vidrio esmerilado de localización subpleural, en el segmento basal posterior derecho.



Figura 2. TCAR de pulmón, muestra opacidades en vidrio esmerilado de localización broncovascular, segmento apical del lóbulo inferior izquierdo.

CASO 2

Hombre de 42 años de edad, ingresó a emergencia derivado de consulta ambulatoria por presentar dificultad respiratoria. Dos días antes había acudido a consulta externa en otorrinolaringología, donde se le diagnosticó rinofaringitis aguda. El cuadro

se inició como un catarro, con fiebre persistente, tos, dificultad respiratoria, esputo con sangre y apetito disminuido. Presentó antecedentes de rinitis alérgica, asma y alergia a la penicilina. Al examen físico, el paciente presentó: temperatura de 38,5 °C, IMC: 25,3 Kg/m², orofaringe congestiva y se auscultaron ronos difusos y crepitantes en la parte inferior de ambos hemitórax. Los diagnósticos presuntivos fueron: neumonía, posible tuberculosis, posible influenza.

En hospitalización hubo persistencia de los síntomas y signos respiratorios, la temperatura máxima llegó a 39,0 °C, linfopenia, hipoxemia, se inició tratamiento con ertapenem 1 g 1 vez/día EV y oseltamivir 75 mg 2 veces/día VO. Al tercer día de hospitalización, los resultados de PCR para influenza A(H1N1) fueron positivos, y se continuó con la terapia antimicrobiana ya descrita. A partir del cuarto día de hospitalización la evolución fue favorable, sin embargo, los síntomas y signos respiratorios fueron desapareciendo muy lentamente. Finalmente, se le dio de alta al día 11 de hospitalización; durante la hospitalización el paciente completó 7 días de tratamiento con oseltamivir y ertapenem. El paciente acudió a controles y persistieron los episodios de tos con flema tras dos meses del evento, por lo que se



Figura 3. Radiografía de tórax posteroanterior, muestra radio opacidades de aspecto parenquimal de bordes imprecisos a nivel parahiliar derecho.

le diagnosticó un cuadro de hiperreactividad bronquial.

CASO 3

Mujer de 53 años de edad, se le hospitalizó por presentar fiebre, tos con flema y rasgos de sangre, vómitos, falta de aire, antecedentes patológicos: asma, hipotiroidismo, obesidad, e hipertensión arterial. Al examen físico presentó crepitantes en parte inferior de hemitórax izquierdo y sibilantes en hemitórax derecho, los diagnósticos iniciales fueron neumonía atípica y broncoespasmo, por lo que se inició tratamiento con ceftriaxona EV. Empeoró la falta de aire, se agregó taquipnea, no se auscultaba el murmullo vesicular en la parte inferior de ninguno de los dos hemitórax, presentaba crepitantes y sibilantes difusos bilateralmente, alcalosis respiratoria, la SaO_2 : 79 % —a pesar de llevar cánula binasal con flujo de 5 L/min. Al tercer día de la hospitalización, pasó a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por empeoramiento del cuadro respiratorio.

En UCI, al examen físico presentó crepitantes y roncales bilaterales, no se auscultaba el murmullo vesicular globalmente, tenía una PaO_2 de 71 % y leucopenia. Los diagnósticos de ingreso a UCI fueron insuficiencia respiratoria aguda tipo I, neumonía atípica y asma. La paciente tuvo una muy mala evolución clínica y radiológica; al segundo día se inició ventilación mecánica, al quinto día llegó el resultado de PCR que dio positivo para influenza A(H1N1). La paciente estuvo en la UCI por 39 días, el cuadro respiratorio mejoró el día 13 y desde allí muy lentamente, los diagnósticos de UCI fueron: síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), neumonía severa, shock distributivo, sepsis, obesidad y fibrosis pos SDRA. El tratamiento recibido fue oseltamivir, piperacilina/tazobactam, hidrocortisona y soporte ventilatorio. La paciente continuó 7 días más en hospitalización antes del alta. Seguimiento: la paciente presenta enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) como secuela del cuadro respiratorio y úlcera sacra.

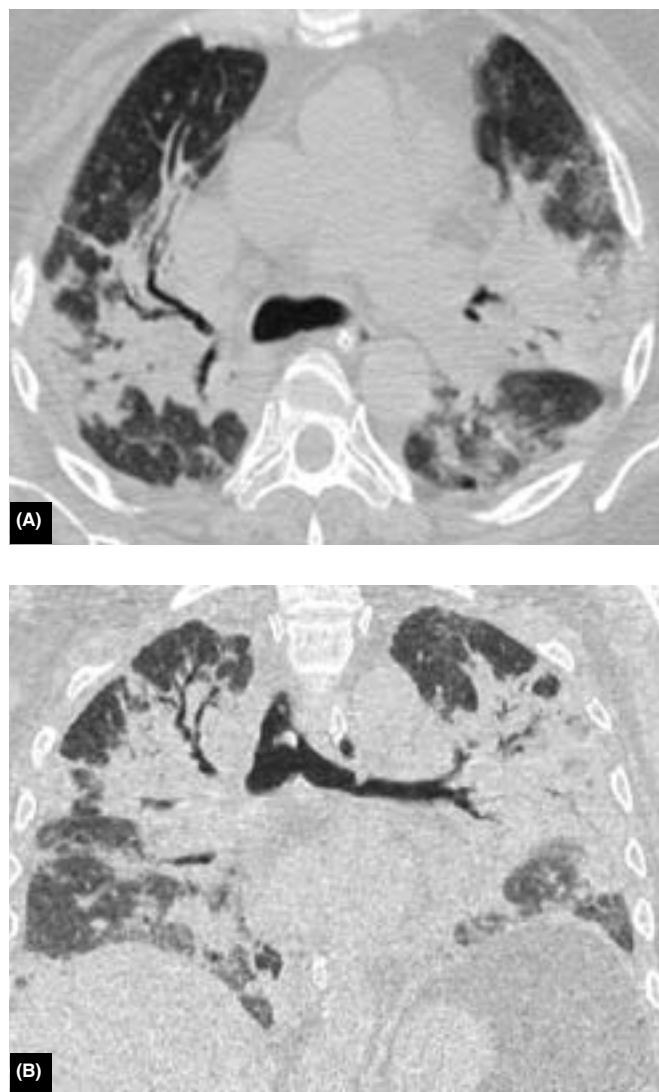


Figura 4. TCAR de pulmón, axial (A) y coronal (B), extensas áreas de consolidación, de localización central y periférica, con presencia de broncograma aéreo; compromiso en vidrio esmerilado en el resto de los campos pulmonares.

CASO 4

Hombre de 84 años de edad, fue conducido a emergencia por presentar dificultad respiratoria, tos con expectoración, y fiebre. El cuadro inició 6 días antes con congestión nasal e incremento progresivo de la tos. Antecedente de enfermedad de Alzheimer en estado avanzado. Al examen físico se observó: roncales en ambos hemitórax, crepitantes en parte inferior de hemitórax derecho; diagnóstico presuntivo: posible neumonía, por lo que se indicó internamiento.

En hospitalización, hubo mala evolución del cuadro respiratorio; al tercer día se realizó endoscopía digestiva para colocación de sonda nasogástrica, se evidenció sangrado de origen respiratorio; al cuarto día pasa a UCI por empeoramiento del cuadro respiratorio.

El día 1 en la UCI se le colocó en ventilación mecánica, en ese momento se evidenció sangrado de vía respiratoria inferior y aumento de las secreciones respiratorias. El día 2 se tuvo el resultado positivo para influenza A(H1N1) y se inició tratamiento con oseltamivir. Presentó mala evolución del cuadro, se comprometieron otros sistemas, disminuyó la diuresis, hubo incremento de edemas, presentó hipoglicemia, linfopenia y aumento del compromiso pulmonar en las imágenes, cultivo de esputo positivo para *Candida albicans*. Diagnósticos: síndrome de distrés respiratorio agudo, insuficiencia respiratoria aguda, influenza A(H1N1) complicada con neumonía severa, se agregaron: shock séptico distributivo, hipopotasemia, acidosis respiratoria, hipercapnea, y el día 14 en la UCI, se agrega disfunción multiorgánica y falla renal, por lo que fallece el día 15 en la UCI.



Figura 5. Radiografía de tórax anteroposterior, opacidades parenquimales en ambas bases con presencia de broncograma aéreo.



Figura 6. Radiografía de tórax anteroposterior, extenso compromiso parenquimal en la totalidad de ambos campos pulmonares.

CASO 5

Hombre de 40 años, acudió a emergencia por presentar dificultad respiratoria progresiva, tos y fiebre. El cuadro inició con catarro tres semanas antes, fiebre y tos. Antecedentes patológicos: refirió contacto con persona con gripe que se encontraba hospitalizada, obesidad (IMC = 31,6 kg/m²) e hiperglicemia. Recibió azitromicina 500 mg 1 vez/día VO, prednisona 20 mg 1 vez/día VO y salbutamol inhalado a demanda, hasta dos días antes del ingreso. Al examen físico se observó una presión arterial (PA) de 155/91 mmHg, SaO₂ de 97 %; aparato respiratorio, se auscultaba crepitantes en la parte inferior de ambos hemitórax. Diagnósticos de ingreso: neumonía a foco múltiple, influenza complicada, descartar tuberculosis. El primer día pasó a UCI por haber presentado empeoramiento progresivo del cuadro respiratorio, disminución en la saturación de oxígeno (90 %) y evidencia de severo compromiso neumológico en las imágenes; se inició desde el primer día con oseltamivir. Al segundo día se confirmó el resultado positivo (PCR) para influenza A(H1N1). Al tercer día se obtuvo información sobre automedicación con prednisona vía oral por dolor de rodilla, el paciente refirió su uso habitual.

Cuadro estacionario, la SaO₂ se encontraba entre los 85 % y 90 %, se le indicó mascarilla de alto flujo (FiO₂: 0,60). Al día 9 de UCI no se evidenciaba ninguna mejoría clínica, presentó incremento del compromiso radiológico, estuvo

en todo momento a la expectativa para iniciar ventilación mecánica. Para el día 14 presentó mejoría clínica, a partir de ese día la evolución fue favorable pero lenta. El día 17 pasó a mascar de Venturi con FiO_2 de 0,35; el día 21 pasó a hospitalización. Diagnósticos de UCI: SDRA, neumonía, influenza A(H1N1), insuficiencia respiratoria tipo 1 y obesidad. Recibió tratamiento con oseltamivir 150 mg 2 veces/día VO por 14 días, bromuro de ipratropio inhalado. Se le dio de alta el día 40 e indicándosele oxígeno con cánula binasal. Seguimiento: dos meses después del alta, el paciente presenta enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) como secuela del cuadro respiratorio, y se le ha diagnosticado también síndrome de Cushing, diabetes mellitus 2 y dislipidemia.



Figura 7. TCAR pulmonar coronal (A) y axial (B), muestran extenso compromiso en vidrio esmerilado en la totalidad del campo pulmonar derecho y basal izquierdo, opacidad parenquimal en ambos ápices.

DISCUSIÓN

La presentación de los casos severos de infección por influenza A(H1N1) en nuestra institución coincide con el incremento de la circulación de este virus en Lima Metropolitana y el Callao, entre las semanas epidemiológicas 20 a la 41 del año 2013, se confirmaron 561 casos con 52 defunciones, de un total de 1 724 casos con 120 defunciones notificados en todo el Perú^{6,7}.

De los 5 casos reportados, los casos 1 y 2, no tenían factores de riesgo para complicaciones por la infección por los virus de influenza, mientras que los demás presentaban asma, obesidad, enfermedad neurológica crónica, diabetes mellitus tipo 2, y tratamiento prolongado con corticoesteroides. Sólo un caso falleció: hombre de 84 años con SDRA y falla multiorgánica.

Este rebrote de la propagación del virus de influenza A(H1N1) en el Perú y otros países, Tim Uyeki⁸ sugiere, que a pesar de su circulación desde el año 2009, la inmunidad de la población no es lo suficientemente alta y muchas personas siguen siendo susceptibles. Hasta la fecha, los datos de vigilancia no proporcionan evidencia de un *drift* o deriva antigénica significativa en las cepas de virus circulantes, por lo que la susceptibilidad podría ser debido a la presencia de un número sustancial de personas previamente no infectadas y no vacunadas, o disminución de la inmunidad por una infección previa⁸.

Tres subtipos de influenza circulan en la población: A(H3N2), A(H1N1) y B, y la mayoría de las vacunas comerciales contra la influenza, incluyen una cepa representativa de cada uno de estos subtipos. Los cambios graduales en los antígenos de superficie del virus, generan nuevas cepas de influenza que evaden la inmunidad de la población, por lo que la composición de la vacuna de la influenza debe actualizarse periódicamente para reflejar estos cambios. En ocasiones, un virus nuevo de la influenza como el virus de A(H1N1)pdm09, emerge de un reservorio animal del virus de influenza y se vuelve transmisible entre los seres humanos, lo que requiere un rápido desarrollo de una nueva vacuna antipandémica, y posterior incorporación de un nuevo antígeno en la vacuna de la influenza estacional⁹.

Se describe que los síntomas respiratorios de la influenza, son muy difíciles de distinguir de los de otros patógenos respiratorios. Se ha descrito síntomas sistémicos como dolor de cabeza, fiebre, escalofríos, mialgia, acompañados de síntomas y signos del tracto respiratorio —particularmente tos y dolor de garganta— en muchos casos el paciente suele recordar el día exacto del inicio de los síntomas, sin embargo, el espectro clínico de presentación es amplio, de leve a severo, hay cuadros sin fiebre similares a los de un resfrío común, hasta severa postración con pocos síntomas y signos respiratorios. La fiebre suele presentarse en rangos de 38 °C a 41 °C, el dolor de cabeza suele ser generalizado o frontal. La complicación más frecuente suele ser la neumonía, que puede ser primaria —es decir causada por el virus de la influenza— secundaria —por infección bacteriana— o mixta.

En el Perú, se sabe que existe marcadas diferencias climáticas entre las regiones, por ejemplo, los departamentos de la zona sur (Cusco, Arequipa y Puno) difieren notablemente en cuanto al clima del oriente peruano¹⁰, es de suma importancia determinar la estacionalidad del país a fin de establecer los calendarios de vacunación^{11,12}.

AYUDAS O FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Ninguna.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no reportan conflictos de interés respecto al presente manuscrito.

REFERENCIAS

1. Widdowson MA, Monto AS. Epidemiology of influenza. In: Webster RG, Monto AS, Braciale TJ, Lamb RA, editors. Textbook of Influenza. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013. p. 250-66.
2. Simonsen L. The global impact of influenza on morbidity and mortality. *Vaccine*. 1999;17. Suppl 1:S3-10.
3. Viboud C, Alonso WJ, Simonsen L. Influenza in tropical regions. *PLoS Med*. 2006;3(4):e89.
4. Alonso WJ, Viboud C, Simonsen L, Hirano EW, Daufenbach LZ, Miller MA. Seasonality of influenza in Brazil: a traveling wave from the Amazon to the subtropics. *Am J Epidemiol*. 2007;165(12):1434-42.
5. Fajardo-Dolci G, Hernández-Torres F, Santacruz-Varela J, Rodríguez-Suárez FJ, Lamy P, Arboleya-Casanova H, et al. Perfil epidemiológico de la mortalidad por influenza humana A (H1N1) en México. *Salud Pública Mex*. 2009;51:361-371.
6. Gomez J. Incremento de la circulación de virus de influenza A(H1N1)pdm09 en Lima Metropolitana y el Callao. *Bol Epidemiol (Lima)*. 2013;22(28):608-9.
7. Arrasco J, Bueno C. Situación actual de la Influenza AH1N1 en el Perú, a la SE 41 - 2013. *Bol Epidemiol (Lima)*. 2013;22(41):880-1.
8. Uyeki TM. Preventing and Controlling Influenza with Available Interventions. *N Engl J Med*. 2014.
9. Richard SA, Viboud C, Miller MA. Evaluation of Southern Hemisphere influenza vaccine recommendations. *Vaccine*. 2010;28(15):2693-9.
10. Forshey BM, Laguna-Torres VA, Vilcarromero S, Bazan I, Rocha C, Morrison AC, et al. Epidemiology of influenza-like illness in the Amazon Basin of Peru, 2008-2009. *Influenza Other Respir Viruses*. 2010;4(4):235-43.
11. Moura FE, Perdigao AC, Siqueira MM. Seasonality of influenza in the tropics: a distinct pattern in northeastern Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;81(1):180-3.
12. Yu H, Alonso WJ, Feng L, Tan Y, Shu Y, Yang W, et al. Characterization of regional influenza seasonality patterns in china and implications for vaccination strategies: spatio-temporal modeling of surveillance data. *PLoS Med*. 2013;10(11):e1001552.

Correspondencia:

Alfredo Guerreros
 Clínica Internacional
 Av. Garcilaso de la Vega 1420. Lima 01, Perú
 Teléfono: (51 1) 619 6161 anexo: 5004
 Fax: (51 1) 431 9677
 Celular: (51) 986 642 343
 E-mail: aguerreros@cinternacional.com.pe