

Neumonía grave por influenza AH1N1

Autores: Dra Leineth Amaya Bermúdez; Dr. Rafael Hernández Zenteno, Dra. Alejandra Ramírez Venegas.

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.
Calzada de Tlalpan 4502
México D. F. 14080
Correspondencia: Dra. Alejandra Ramírez Venegas
aleraves@gmail.com.mx

CASO CLÍNICO | Neumonía por Influenza AH1N1

Masculino de 29 años de edad, originario de la Ciudad de México dedicado al comercio ambulante, con antecedente de tabaquismo durante diez años, IT 1 paquete/año, fumador activo. Alcohol cada semana hasta la embriaguez. Sin comorbilidad, niega contactos con enfermos de gripe o sospechosos de influenza y no se ha expuesto recientemente con aves y porcinos. Nunca se ha administrado vacuna contra la influenza.

Se presenta al servicio de Urgencias del INER por padecimiento de 7 días de evolución, caracterizado por fiebre de inicio súbito, 39° C, mialgias y artralgias; aparece disnea en las últimas 48 h que progresa rápidamente al reposo; además tos y esputo hemoptoico.

EXAMEN FISICO

Se observa con gran incremento del trabajo respiratorio, 35 respiraciones por min, pulso 140 por min, presión arterial de 90/60 mmHg y una saturación de oxígeno por oximetría de pulso de 70% al aire ambiente (Fracción inspirada de Oxígeno (FIO₂ 21%), con índice de oxigenación de 75. La auscultación reveló disminución de los ruidos respiratorios, bilaterales, sin estertores. La radiografía de tórax se muestra en la figura 1.

Figura 1.



Pregunta 1.

Ante el cuadro clínico mencionado ¿podría sospechar Influenza?

Respuesta 1.

La respuesta correcta es sí. Bajo un contexto de epidemia en la Ciudad de México, y ahora con situación de pandemia en muchas partes de Latinoamérica y el resto mundo, el cuadro clínico de influenza se sospecha, por las características de inicio súbito, fiebre alta, > 38°C, además de mialgias, artralgias y cefalea. También algunos otros síntomas extra respiratorios como los síntomas digestivos como la diarrea, vómito y dolor abdominal son comunes al inicio de la enfermedad. Ver tabla 1.

Recuerde: Los síntomas dan la pauta para el diagnóstico; Tome en cuenta el entorno epidemiológico; Haga un diagnóstico diferencial de influenza para evitar sub y/o sobrediagnóstico.

Pregunta 2.

¿Qué procedimientos diagnósticos haría para confirmar Influenza?

a) Prueba rápida de antígeno de influenza.

- b) PCR en tiempo real (molecular).
- c) Aislamiento y tipificación del virus (cultivo).
- d) Serología (anticuerpos).
- e) Todas las anteriores.

Respuesta 2

La respuesta correcta es la b. Se ha demostrado que el resultado se obtiene rápidamente y su sensibilidad es de 60% aproximadamente. Las pruebas rápidas no son útiles pues su sensibilidad es muy baja. El aislamiento y tipificación de virus, desgraciadamente requiere de medidas específicas de bioseguridad y solo algunos centros de investigación lo realizan. La medición de anticuerpos solo se realiza en laboratorios de referencias y no es útil para el manejo clínico. Tabla 2.

Recuerde: Siempre tomar las muestras para detección del virus en los primeros 5 días de inicio de los síntomas. La prueba rápida no es útil, pues su sensibilidad y especificidad es muy baja.

Pregunta 3

¿Qué estudios de laboratorio y gabinete solicitaría en este paciente y que esperaría encontrar como hallazgos relevantes? (Puede escoger varias opciones)

- A) Biometría hemática,
- B) Pruebas de funcionamiento hepático.
- C) Urea y creatinina.
- D) Creatin fosfoquinasa (CPK).
- E) Deshidrogenasa láctica (DHL).
- F) Electrolitos séricos.
- g) Cultivos de secreciones bronquiales.
- H) Tele de tórax y/o TACAR.
- I) Pruebas de función hepática.
- J) Pruebas de función respiratoria (PFR).

Respuesta 3.

En este caso, todos son necesarios a excepción de las PFR. Todos estos estudios nos permitirán evaluar la gravedad de nuestro paciente. En 100 sujetos que ingresaron con sospecha de neumonía por Influenza A H1N1, los factores predictores de mortalidad fueron tener linfopenia < a 1000/mm³, DHL > a 1000 U/L, ta-

Tabla 1.

Diagnóstico diferencial entre catarro común, influenza estacional e influenza sw H1N1

Catarro común	Influenza estacional	Influenza sw H1N1
Aumento del moco nasal inicialmente claro y acuoso, se transforma en moco espeso y puede llegar a ser purulento	Moco nasal claro y acuoso	Moco nasal claro y acuoso
Congestión nasal y rinoeja Siempre está presente	Congestión nasal y rinoeja Aparece solo en algunos casos	Congestión nasal y rinoeja Aparece solo en algunos casos
Molestias faríngeas con picor y dolor de garganta	Molestias faríngeas con picor y dolor de garganta	Molestias faríngeas con picor y dolor de garganta
Normalmente cursa sin fiebre, pero en niños pequeños e inmunosuprimidos puede existir un aumento de la temperatura	Siempre está presente la fiebre con temperaturas entre 38-39°C que duran 3-4 días	Siempre está presente la fiebre con temperaturas entre 38-39°C que duran 3-4 días
Tos seca y suave	Tos más fuerte	Tos más fuerte con expectoración de color amarillo, verde o rosada
Cefalea en ocasiones	Cefalea Siempre está presente	Cefalea Siempre está presente
Dolores musculares y articulares Pueden aparecer de una manera leve y no siempre	Dolores musculares y articulares Siempre están presentes y en ocasiones son intensos	Dolores musculares y articulares Siempre están presentes y en ocasiones son intensos
Cansancio generalizado moderado	Cansancio generalizado Intenso desde el principio de la enfermedad y puede durar hasta 3 semanas	Cansancio generalizado Intenso desde el principio de la enfermedad y puede durar hasta 3 semanas
No hay diarrea ni dolor abdominal	Diarrea y dolor abdominal en ocasiones	Diarrea y dolor abdominal en ocasiones

baquismo mayor a 26 paquetes año y tener un Apache al ingreso al servicio de Urgencias mayor a 24.

Pregunta 4.

Es útil usar la clasificación del CURB 65 como criterio de hospitalización en un paciente con neumonía secundaria a Influenza AH1N1?

- a) Si es muy útil.
- b) No tiene relevancia.

Respuesta 4.

La respuesta correcta es b. La clasificación de CURB 65, se ha usado para determinar criterios de admisión hospitalaria y gravedad de las neumonías. La desventaja de esta escala es que no utiliza ningún parámetro de la gasometría para determinar la gravedad pulmonar. Este paciente fue evaluado con dos puntos, lo cual significa que la neumonía no era muy grave y tendría una corta estancia.

Pregunta 5

¿Con el estado de oxigenación y compromiso ventilatorio y lo observado en los estudios de imagen, que diagnóstico concluiría?

- A) Influenza confirmada.
- B) Influenza no complicada con neumonía.
- C) Influenza complicada con neumonía grave.
- D) Influenza complicada con neumonía grave más SIRA.

Respuesta 5.

La respuesta correcta es D. Se diagnosticó SIRA en un paciente que presentó opacidades radiológicas bilaterales (Figura 3). heterogéneas en la placa simple de tórax y que desarrolló insuficiencia respiratoria en forma aguda (no especificando si tiene enfermedad pulmonar previa) demostrada por hipoxemia que no mejoró con oxígeno suplementario y/o que al hacer el cálculo del índice respiratorio (PaO_2/FiO_2) este fue menor de 200.

Recuerde: Definir primero si es influenza; después defi-

Figura 2.

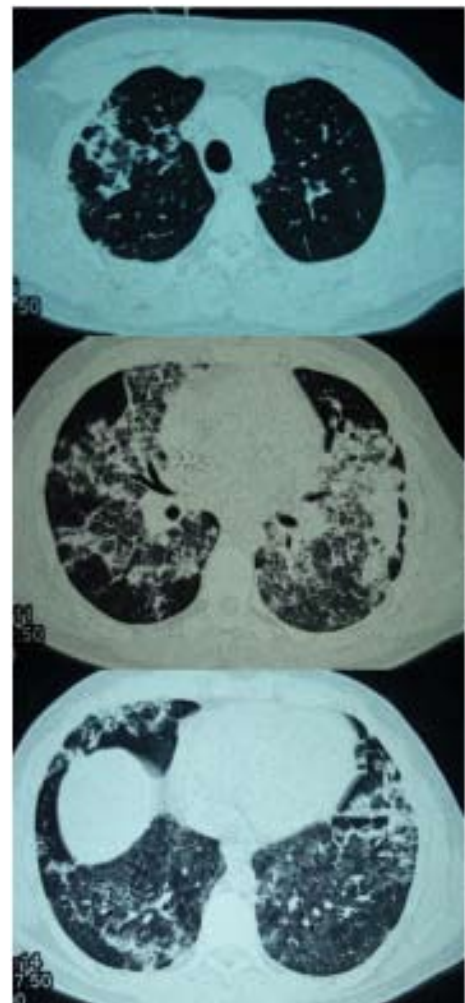


Tabla 2.
Pruebas
diagnósticas

Pruebas	Tiempo de resultados	Comentarios
RT-PCR (Basado en gel convencional de PCR, tiempo real RT-PCR Y PCR múltiple)	2 horas	Alta sensibilidad y especificidad; altamente recomendada
Inmunofluorescencia		Sensibilidad y especificidad moderadamente alta; recomendada
Tinción directa de anticuerpos fluorescentes	2-4 horas	Detecta entre influenza A y B y otros virus respiratorios
Tinción indirecta de anticuerpos fluorescentes	2-4 horas	Detecta entre influenza A y B y otros virus respiratorios
Prueba diagnóstica rápida de influenza		Baja a moderada sensibilidad y alta especificidad; recomendada
Detección Antígeno	10-20 minutos	Dependiendo de la prueba puede detectar entre influenza A y B o puede detectar pero no distinguir influenza A o B
Prueba de detección de Neuraminidasa	20-30 minutos	Detecta, pero no distingue entre influenza A o B
Cultivo viral		Moderada a alta sensibilidad y mayor especificidad
Aislamiento en cultivo viral	48-72 horas	...
Aislamiento en células del cultivo	3-10 días
Prueba de serología (Eliasa, fijación de complemento, neutralización, inhibición de Hemaglutinina)		Solo disponible en laboratorios de referencia; no es útil para diagnóstico clínico oportuno; recomendado solo para diagnóstico retrospectivo de vigilancia e investigación

Clin Infect Dis 2009; 48:1003

Figura 2.



nir si existe complicación neumónica; y tercero definir cuál es su gravedad. Así mismo como son casos de notificación emplear la nomenclatura correcta para los diagnósticos (ver glosario).

Pregunta 6.

¿Cuál sería además el tratamiento más adecuado para la neumonía grave secundaria a influenza?

- A) Antivirales
- B) Antibióticos
- C) Esteroides
- D) Manejo de líquidos

Respuesta 6.

Todas son correctas.

- A) Oseltamivir 75 mg v.o. cada 12 horas o zanamivir 10 mg in-

halados cada 12 h iniciados las primeras 48 h de inicio de los síntomas, ambos por 5 días.

- B) Cefuroxima, ceftriaxona, cefotaxima o amoxicilina–ácido clavulánico + claritromicina o eritromicina, pensando en una neumonía bacteriana.
- C) Hidrocortisona, metilprednisolona o prednisona a dosis bajas.
- D) Hidratación adecuada a base de líquidos parenterales.

Recuerde: Iniciar idealmente el antiviral dentro de los primeros dos días de inicio de síntomas; siempre dar juntos el antiviral y los antibióticos porque clínicamente es difícil definir si solo es una neumonía viral o se encuentra acompañado una neumonía bacteriana. Además debe estar atento al desarrollo de SIRA y disfunción orgánica múltiple, para lo cual los esteroides a dosis bajas son útiles.

Pregunta 7.

¿Qué otros diagnósticos diferenciales deben tomarse en cuenta en este paciente?

Respuesta 7.

Ante la disminución de la hemoglobina y la hemoptisis se debe descartar enfermedad intersticial de etiología autoinmune. En este paciente se sospechó en hemorragia alveolar. Se realizó panel inmunológico con anticuerpos anti DNA, anticardiolipinas, anti-coagulante lúpico, c-ANCA y p-ANCA los cuales fueron normales.

Otro diagnóstico diferencial por las imágenes de consolidaciones múltiples, es el de neumonía organizada criptogénica o BOOP.

Un tercer diagnóstico diferencial es neumonía en el paciente inmunosuprimido como el SIDA. Ya que es común en los pacientes con SIDA ser joven, presentarse con infiltrados bilaterales en la radiografía, insuficiencia respiratoria, fiebre y linfopenia, de hecho puede el paciente tener influenza y SIDA.

Tabla 3.
Escala CURB-65

Características clínicas	Puntaje
Confusión	1
Uremia: Urea en sangre > 19 mg/dL	1
Frecuencia respiratoria: \geq 30 respiraciones por min	1
Edad: \geq 65 años	1
Puntos totales	

Score CURB-65	Mortalidad (%)	Recomendación
0	0.6	Bajo riesgo, considerar tratamiento ambulatorio
1	2.7	
2	6.8	Corta hospitalización o tratamiento ambulatorio estrechamente supervisado
3	14.0	Neumonía severa; hospitalizar y considerar la admisión a cuidados intensivos
4 o 5	27.8	

Thorax 2003 May;58(5):377-82.

Pregunta 8.

¿Cuál fue la causa de la insuficiencia renal?

Respuesta 8.

En este paciente la insuficiencia renal pudo haber sido por la vasodilatación e hipoperfusión causada en el choque séptico, aunado a posible rhabdmiolisis, ya que se encontró elevación de CPK (aunque la elevación no fue importante) y hemoglobinuria.

Pregunta 9.

¿Que complicaciones clínicas, funcionales y de imagen pueden presentarse a lo largo del tiempo?

Respuesta 9.

No existen reportes hasta la fecha sobre las secuelas que origina el virus de influenza A H1N1 cuando se complica con neumonía. El pabellón designado a Influenza durante la contingencia y posterior a ella ha egresado más de 70 pacientes. A los cuales les estamos realizando un seguimiento clínico, radiológico y tomográfico. (datos no publicados). De las complicaciones clínicas, sobre todo en pacientes que requirieron ventilación mecánica la debilidad tanto de miembros inferiores como superiores es una constante. También presentan dolor neuropático, diaforesis y sobre todo en las mujeres la caída abundante de cabello. Aunque un 75% al egreso cursan con insuficiencia respiratoria y tos, éstas se corrigen lentamente con el paso de días o semanas después del egreso. Un 90% de los pacientes a los 3 meses tienen espirometría, y DLco normales, aunque aproximadamente un 28% pueden quedar secuelas pulmonares como bronquiectasias y zonas focales de fibrosis observadas en la tomografía de tórax.

Discusión

Este es un caso representativo de neumonía por el nuevo virus de influenza A H1N1, con neumonía complicada. México fue el primer país donde se dio la alerta epidemiológica del nuevo virus de Influenza A H1N1. En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) en la Ciudad de México, a partir del mes de marzo se comenzaron a presentar en el servicio de urgencias un

aumento desproporcionado de pacientes con neumonías atípicas graves en sujetos jóvenes lo que hizo reportar estos casos al Instituto de Referencia y Diagnóstico Epidemiológico (INDRE), a su vez el INDRE comenzó a recibir notificaciones de otros hospitales de México de pacientes con neumonía.

El INER por ser el centro neumológico de tercer nivel recibió mayor cantidad de casos de neumonías que otros centros hospitalarios. Desde el inicio de la epidemia en México (finales de marzo 2009) en el INER se han atendido más de 600 casos en el servicio de urgencias por neumonías atípicas, 160 casos se han hospitalizado con sospecha de influenza y en el servicio de terapia intensiva se han atendido más de 50 casos. El nuevo virus de influenza A H1N1 en su forma más grave, se presenta en un 55% de casos en sujetos sanos, con enfermedad parecida a influenza la cual puede progresar en un periodo de 5 – 7 días a neumonía y posteriormente daño pulmonar agudo y SIRA, como ocurrió en este paciente que coincide con el tiempo de presentación e inicio de la enfermedad. En lo que respecta a las anomalías en los laboratorios y que ahora sabemos que nos hablan de riesgo para mortalidad es el cursar con linfopenia, tener una CPK y DHL alta, esta última mayor de 1000. Este paciente presentó linfopenia, también tuvo una CPK y DHL elevada, pero su apache inicial fue de 12 (14% de mortalidad). Este paciente no curso con neumonía nosocomial, sin embargo en un 32% de los pacientes que necesitaron ventilación mecánica se les cultivo algún germen intrahospitalaria, el más común fue pseudomonas aeruginosa. Pero el daño pulmonar intenso fue más debido a la neumonía por influenza que en si a los gérmenes adquiridos intrahospitalariamente. Ningún paciente que solamente ingreso al hospital con neumonía por influenza y no requirió ventilación hizo una neumonía nosocomial.

El principal factor determinante de la severidad de una pandemia de gripe, esta dado por el número de casos de enfermedades graves y muertes que provoca. En este sentido, México al inicio de la pandemia se comporto con un número de casos fatales muy altos, en comparación al resto del mundo. Aunque en la actualidad, la tasa de fatalidad en México por influenza AH1N1 hasta principio de agosto, incluyendo 18200 casos con 165 muertes era de 0.8%. Sin embargo, en el INER la mortalidad general de todas las neumonías por virus A H1N1 es de 30% y si se cur-

sa con SIRA es de 65%. A pesar de la mortalidad elevada, esta no es tan alta en comparación con la influenza A H5N1, en la cual existen reportes de mortalidad de hasta 65%. Lo que hemos aprendido de esta nueva pandemia y de la cual nuestra institución fue protagonista en los inicios de ésta, es que si bien los niños siguen siendo los más afectados, es el grupo de entre 18 y 50 años de edad en los que se presenta la mayor gravedad. Hoy sabemos que más del 40% de los individuos tienen alguna comorbilidad que los hace más susceptibles de la gravedad, tales como obesidad y asma entre otras. Nosotros no hemos atendido embarazadas en la institución, pero es otro grupo vulnerable que ha presentado casos graves complicados con neumonía. Al inicio de la epidemia se considero que los trabajadores de la institución podrían ser muy afectados, hasta la actualidad se tiene un registro de 50 trabajadores que han tenido la prueba positiva, y ninguno de ellos ha requerido hospitalización. De hecho es muy probable que algunos ni siquiera se hayan contagiado en el hospital.

Otras consideraciones que son relevantes en la gravedad de estas neumonías es la afectación principal a varones jóvenes, sanos, sin antecedente de vacunación, con antecedentes de tabaquismo. Una hipótesis para es que estos pacientes desarrollen un cuadro tan grave es que al no haber estado en contacto con agentes virales de este tipo y no haberse protegido previamente con vacunación, experimenten una respuesta inflamatoria intensa, desatándose a la vez una “tormenta inflamatoria mediada por citocinas” y por ello es común que desarrollen SIRA, choque séptico y disfunción orgánica múltiple en el estado agudo. Este paciente recibió esteroides durante su estancia en UTI. El empleo de esteroides en SIRA es muy controversial, su utilidad presumible es para disminuir la inflamación exagerada pulmonar. Aunque

los estudios revelan que el uso de esteroides significa disminución de los días sin ventilación mecánica, y estado de choque, en cambio ocasionan debilidad muscular importante. Esto también lo pudimos constatar en nuestros pacientes, que los que pudieron ser extubados y usaron esteroides más de 60% experimentaron debilidad muscular importante, como también se reporto en este caso.

Conclusión

El nuevo virus de la influenza A H1N1, cuando se complica con neumonías graves afecta a jóvenes, con o sin comorbilidades y presenta una tasa de fatalidad alta. A excepción de Argentina en México la influenza por el virus AH1N1 ha tenido un comportamiento más grave que el resto de los países.

1. United States Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for clinicians on identifying and caring for patients with swine–origin influenza A (H1N1) virus infection <http://www.cdc.gov/swineflu/identifyingpatients.htm> (Accessed May 5, 2009).
2. Dawood, FS, Jain, S, Finelli, L, et al. Emergence of a novel swine–origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360:2605.
3. British Infection Society; British Thoracic Society; Health Protection Agency; Department of Health. Pandemic flu. Clinical management of patients with an influenza–like illness during an influenza pandemic. *J Infect.* 2006 Dec;53 Suppl 1:S1–58.
4. Perez–Padilla R, de la Rosa–Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quiñones–Falconi F, Bautista E, Ramirez–Venegas A, Rojas–Serrano J, Ormsby CE, Corrales A, Higuera A, Mondragon E, Cordova–Villalobos JA; the INER Working Group on Influenza. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine–Origin Influenza A(H1N1) in Mexico. *N Engl J Med.* 2009 ;361; publicado Junio 29, 2009, en NEJM.org.