

INFECCIÓN MICÓTICA SOBREGREGADA: INFLUENZA A H1N1 PREPARA EL ESCENARIO PARA LOS HONGOS

Stalin Vílchez-Rivera ^{1,2,3}

RESUMEN

Se reportan dos casos de Influenza A H1N1 más infección sobreagregada de micosis pulmonar (Aspergilosis pulmonar invasiva) en pacientes con asma bronquial y diabetes mellitus II. La infección por el virus de la Influenza A H1N1 altera el sistema inmunológico en la mucosa respiratoria lo que permite a los hongos desarrollar infección micótica sobreagregada al alterar la señal epitelial dependiente de R IL1a por ende se altera la respuesta fungicida NF KB dependiente, además IL 17a y GM-CSF no cumplen su función de producir linfocitos innatos y con ello no hay fagocitosis, la infección micótica sobreagregada severa en los pacientes con inmunosupresión de fondo como diabetes mellitus II, obesidad, hipertensión arterial, neoplasias, otras, presentamos alteraciones en la respuesta con IL 36γ donde se alterada la supervivencia de macrófagos alveolares y la limitación de la replicación viral y en el plano micótico la alteración de la señal epitelial alterada no permite que CCL20-CCR6 regulen la producción de linfocitos innatos. fenómeno

Palabras clave: *Aspergilosis, pulmonar; Virus de influenza A subtipo H1N1 (DeCS BIREME)*

OVERAGGREGATED FUNGAL INFECTION: INFLUENZA A H1N1 SETS THE STAGE FOR FUNGI

ABSTRACT

Two cases of Influenza A H1N1 are reported, plus over-aggregate infection of pulmonary mycosis (invasive pulmonary aspergillosis) in patients with bronchial asthma and diabetes mellitus II. Influenza a H1N1 virus infection alters the immune system in the respiratory mucosa, which allows fungi to develop an overaggregated fungal infection by altering the epithelial signal dependent on R IL1a thus altering the fungal response NF KB Dependent, in addition IL 17a and GM-CSF do not fulfill their function of producing innate lymphocytes and thus there is no phagocytosis, severe overaggregated fungal infection in patients with background immunosuppression such as diabetes mellitus II, obesity, hypertension Arterial neoplasms, others, we present alterations in the response with IL 36 γ where the survival of alveolar macrófagos was altered and the limitation of viral replication and in the mycotic plane alteration of the altered epithelial signal does not allow CCL20-CCR6 regulate the production of innate lymphocytes

Keywords: *Pulmonary aspergillosis, Influenza A virus H1N1 subtype (MeSH-NLM)*

¹ Facultad Medicina Humana. Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo. Lambayeque, Perú.

² Médico Internista del Servicio Medicina Interna. Hospital Regional Lambayeque. Chiclayo, Perú.

³ Clínica del Cáncer Chiclayo, Perú.

Correspondencia: Stalin Vílchez Rivera

Correo: sdelarivera@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la Influenza A H1N1 presentó en el año 2009 gran morbilidad y mortalidad con 50 millones de casos, se evidenció severidad en aquellos pacientes con inmunosupresión de fondo entre lo más característico fueron los pacientes con diabetes mellitus II, tercera edad, virus de inmunodeficiencia humana, cirrosis hepática, también se evidenció en aquellos pacientes con asma bronquial. Los hongos existen el medio ambiente y son nuestras defensas las que nos protegen del daño a nivel de senos paranasales y pulmón, los pacientes diabéticos presentan mayor riesgo de infecciones micóticas, entre las importantes mucormicosis pero debemos también tener en cuenta a la aspergilosis pulmonar sobre todo si los pacientes presentan diabetes mellitus y asma bronquial, en inicio de la enfermedad es con insuficiencia respiratoria en todo caso con distress respiratorio con requerimiento de ventilación mecánica, en las imágenes se muestra con patrón alveolar más intersticial en vidrio deslustrado.

Aspergilosis tiene gran morbilidad y mortalidad, la enfermedad tiene una gran diversidad en su presentación desde la forma no invasiva como la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) hasta las formas invasivas como en los pacientes con falla en la respuesta inmune (déficits cuantitativos o cualitativos de granulocitos) tenemos aspergilosis pulmonar invasiva, la especie más común en la infección invasiva incluye *Aspergillus fumigato*, *Aspergillus* pulmonar invasiva se presenta en pacientes con inmunosupresión, los síntomas de tos seca, disnea, hemoptisis y dolor pleurítico siendo los últimos signos de angioinvasión e invasión pleural. (1). En los casos de asma bronquial tener aspergilosis aumenta la respuesta con IgE es más la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) la hipersensibilidad pulmonar lleva a asma no controlada, radiografía transitoria recurrente infiltrado, eosinofilia periférica y pulmonar y bronquiectasia. (1, 8-12)

Una revisión sistemática sobre la cepa influenza A (H1N1) pdm09 causal de la pandemia del 2009 nos comenta un curso generalmente leve de la enfermedad con menor de lo esperado en mortalidad. (3, 4, 5) pero su alta transmisibilidad en edades más jóvenes y una rápida propagación mundial en comparación a las anteriores, fue necesario un respuesta con investigación como pandémica para caracterizar aún más la clínica, virológica y características epidemiológicas de la infección. Además nos refiere que no existe diferencia en el pronóstico por la edad, en cambio sí por el tiempo del inicio de tratamiento con Oseltamivir para la diseminación viral con diferencias en la duración del cuadro clínico por ello los pacientes que recibieron tratamiento antiviral en 48 horas de inicio de la enfermedad la duración promedio fue de 3-5 días y fue menor a los pacientes que recibieron tratamiento después de 48 horas de inicio con 5-7 días y para los no tratados 4-9 días de duración del cuadro. (3) La diabetes mellitus II triplica el riesgo de hospitalización por infección de la influenza A (H1N1) y cuadruplica el riesgo de ingreso a la unidad de cuidados intensivos una vez hospitalizado, (6) aumenta el número de consultas y además aumenta la mortalidad. (7,8)

REPORTE CASO 1:

Paciente varón de 44 años ingresa a emergencia (11/05/2018) procedente de Bagua (Amazonas) ciudad ubicada en la zona de selva a 6 horas de Chiclayo en bus la cual se encuentra en periodo lluvioso del año. Acude por tos productiva en cualquier hora del día que fue empeorando con los días de 5 días de evolución que iba de leve a severa intensidad asociado a fiebre, malestar general, odinofagia, hiporexia y dolor precordial. El día que ingresó a emergencia presenta disnea clase funcional NY 3, se asocia presión arterial de 190/100 mmHg la cual no volvió a presentar en el transcurso de los días. Como antecedentes de importancia refiere que hace 20 años se diagnostica asma bronquial (AB) con tratamiento con salbutamol y fluticasona

el cual presentó 2 eventos por año. Niega el antecedente de Diabetes Mellitus II pero debuta en hospitalización.

En el examen físico ingresa con la presión arterial descrita, con una frecuencia cardiaca de 105 lat/min. En la piel se observa acantosis nigricans. Edemas no visibles. No acropaquias. Tiroides no palpable 0, ausencia de signos de hipotiroidismo. Tórax con inspiración y espiración prolongada a preponderancia inspiratoria, crepitantes y subcrepitantes bilaterales, pectoriloquia presente bilateral, vibraciones vocales no disminuidas, egofonía ausente, sibilantes espiratorios, roncales.

No ingurgitación yugular, no bendopnea, no pulso alternante, no desplazamiento del choque de punta a la maniobra de Harvey, no soplos en focos pulmonar ni tricuspídeo a la maniobra de Rivero Carvalo, no soplos en focos aórtico ni mitral a la maniobra de Valsalva. Abdomen dentro de características normales, estigmas hepáticos ausentes. Neurológico: despierto, Escala de Glasgow: 15/15, sin disartria, Babinski ausente, no déficit motor. No signos meníngeos.

Durante la hospitalización se realiza radiografía de tórax y tomografía evidenciando compromiso de parénquima pulmonar con patrón intersticial en vidrio esmerilado difuso en ambos campos pulmonares, no adenopatías mediastinales, silueta cardíaca no alterada (Figuras 1 y 2) PaO₂/FiO₂ de 92 al ingreso (día 5 de enfermedad) por lo cual se diagnostica distress respiratorio severo por neumonía atípica con alta sospecha de influenza A H1N1 en paciente con asma bronquial y diabetes mellitus, se ingresa a ventilación mecánica y se inicia Vancomicina y Meropenem.



Figura 1.

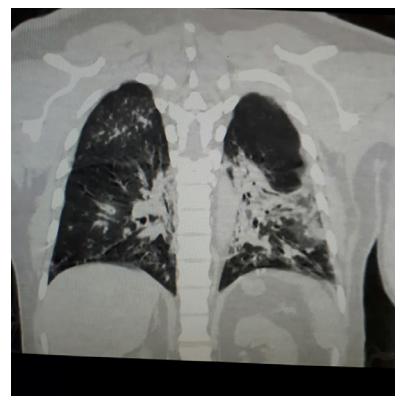


Figura 2.

Radiografía de tórax (Figura 1) y tomografía de tórax (Figura 2) evidenciando compromiso de parénquima pulmonar con patrón intersticial en vidrio esmerilado difuso en ambos campos pulmonares, no adenopatías mediastinales, silueta cardíaca no alterada

Los análisis resultan positivos para Influenza A H1N1 confirmado con reacción de cadena de la polimerasa. El cultivo de secreción bronquial es positivo para *Aspergillus fumigatus* (Figura 3) BK negativos.

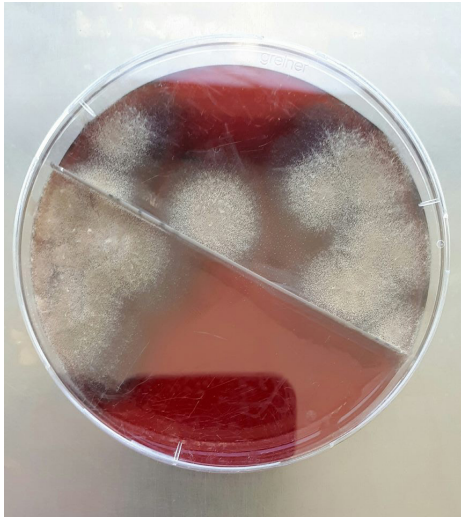


Figura 3.Placa de Petri de crecimiento de *Aspergillus fumigatus*.

Ingresó con leucocitosis de 27400 con 96% de segmentados, hemoglobina en 11 y plaquetas 440000. Glucemia de 166, 189, 156, 215, HbA1c: 8, la creatinina (C) inicial fue de 0,92 y úrea (U) de 60, las cuales fueron hacia la mala evolución hasta C: 4,3 y U: 212 presentando injuria renal aguda como parte de la disfunción orgánica múltiple. Se inició tratamiento con Oseltamivir en el día 8 de la enfermedad sin respuesta adecuada. El día 10 se le inicia tratamiento con anfotericina B sin respuesta.

La evolución del paciente fue lenta y desfavorable, fallece en el día 14 de enfermedad y 9 días en el hospital.

REPORTE CASO 2:

Paciente varón de 57 años ingresa a emergencia de clínica procedente de Jaén (Cajamarca). Acude por tos productiva persistente con 4 días de mala evolución a hemoptisis asociado a fiebre, malestar general, odinofagia, hiporexia y dolor precordial. El día que ingresó a emergencia presenta disnea clase funcional NY 3.

Con antecedentes de Diabetes Mellitus II en tratamiento con glimepiride 2mg y metformina 850mg ambos 1 vez al día, cirrosis hepática con complicaciones hipertensión portal con várices esofágicas y 2 eventos de hemorragia digestiva alta resueltos hace 3 años, hepatocarcinoma, no ascitis, tratamiento con propranolol 40mg cada 24 horas.

En el examen físico ingresa con la presión arterial 100/70mmHg, con una frecuencia cardíaca de 65 lat/min. En la piel se observa pálida además acantosis nigricans. Edemas suave en miembros inferiores, fóvea 4+, maniobra del pincelazo fóvea al primer segundo más pincelazo al primer segundo y desaparición mayor de 3 segundos. No acropaquias. Tiroides no palpable 0, ausencia de signos de hipotiroidismo.

Tórax con inspiración y espiración prolongada a preponderancia inspiratoria, crepitanes y subcrepitanes bilaterales, pectoriloquia presente bilateral, vibraciones vocales no disminuidas, egofonía ausente, sibilantes espiratorios, roncales. No ingurgitación yugular, no bendopnea, no pulso alternante, no desplazamiento del choque de punta a la maniobra de Harvey, no soplos en focos pulmonar ni tricuspídeo a la maniobra de Rivero Carvalo, no soplos en focos aórtico ni mitral a la maniobra de Valsalva.

Abdomen dentro de características normales, estigmas hepáticos como circulación colateral, nevus, ginecomastia. Neurológico: despierto, Escala de Glasgow: 15/15, sin disartria, Babinski ausente, no déficit motor. No signos meníngeos.

Durante la hospitalización se realiza radiografía de tórax y tomografía evidenciando compromiso de parénquima pulmonar con patrón intersticial en vidrio esmerilado difuso en ambos campos pulmonares, no adenopatías mediastinales, signo del menisco (Figura 4), silueta cardíaca no alterada PaO₂/FiO₂ de 260 al ingreso (día 4 de enfermedad) por lo cual se diagnostica neumonía atípica severa con alta sospecha de influenza A H1N1 e infección sobreagregada de aspergilosis pulmonar invasiva y aspergiloma en paciente con diabetes mellitus, soporte oxigenatorio y se inicia Vancomicina, Meropenem y Voriconazol.

Los análisis resultan positivos para Influenza A H1N1 confirmado con reacción de cadena de la polimerasa. El cultivo de secreción bronquial es positivo para *Aspergillus fumigatus*. BK negativos.

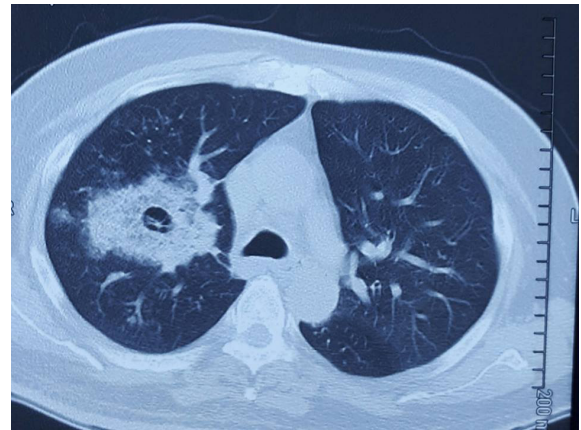


Figura 4.Signo del menisco en un paciente con aspergilosis.

Ingresó con leucocitosis de 16000 con 94% de segmentados, hemoglobina en 7 y plaquetas 90000.

Glucemia de 220, 180, 160, 156, 215, HbA1c: 8,9, la creatinina (C) inicial fue de 1,4 y úrea (U) de 64. No se inició tratamiento con Oseltamivir por no encontrar el medicamento ni en Chiclayo ni en Lima. La evolución del paciente fue lenta y desfavorable, fallece en el día 19 de enfermedad y 14 días.

DISCUSIÓN

El caso 1 nos muestra un paciente con distress respiratorio severo por influenza A H1N1 en un paciente con diabetes mellitus II debut y asma bronquial asociada a Aspergilosis Bronco Pulmonar Alérgica con evolución a aspergilosis pulmonar invasiva, debemos recordar con alarma que el tratamiento con Oseltamivir fue iniciado en el día 8 de la enfermedad lo cual complica el pronóstico y la duración de la enfermedad cuando se inicia el tratamiento luego de las 48 horas, lo cual es atribuido a la ausencia del medicamento en los hospitales de Bagua en Amazonas, lo que suele pasar también en nuestro hospital pero el paciente fue uno de los primeros casos y sí alcanzó a tener acceso al fármaco, por ello es determinante que todos los hospitales nivel II ya cuenten con el medicamento, ni qué hablar de los hospitales con nivel III. ^(3, 6, 7, 8)

Las condiciones de asma bronquial asociada a Aspergilosis broncopulmonar alérgica condiciona que el asma sea no controlado a larga data pero en condiciones de infección por influenza A H1N1 severa la aspergilosis pulmonar invasiva recobra importancia, sobre todo en un fondo diabético donde la inmunidad se ve

comprometida y las hiperglicemias mejoran las condiciones para el desarrollo de los agentes micóticos desde la mucormicosis pulmonar hasta la aspergilosis.^(1,2) El segundo caso observamos la complicación de la influenza A H1N1 en un paciente con diabetes mellitus II y cirrosis hepática hacia aspergilosis. En ambos casos observamos la infección sobreagregada micótica. ¿Influenza A H1N1 produce mortalidad o prepara el escenario para los hongos? Según lo descrito el aumento de la mortalidad está descrito en múltiples investigaciones y reportes pero debemos centrar la investigación saber por qué la enfermedad en los pacientes que no inician Oseltamivir antes de las 48 horas presentan mayor ingreso a unidad de cuidados intensivos, estancia hospitalaria y mortalidad, sobre todo en pacientes con la inmunidad comprometida, ¿es acaso el virus de la influenza A H1N1 el causante del distress respiratorio y además modificador de las barreras de defensa respiratorio y con ello la razón ideal para el desarrollo de los hongos u otros agentes extraños?, los pacientes diabéticos ya presentan la elevada morbilidad por hongos gracias a la inmunidad comprometida y la hiperglicemia ¿la influenza A H1N1 es el factor estresante respiratorio facilitador para los hongos o es el virus el causante de la mortalidad? Si recurrimos a la evidencia la infección por el virus de la Influenza A H1N1 altera el sistema inmunológico en la mucosa respiratoria lo que permite a los hongos desarrollar infección micótica sobreagregada al alterar la señal epitelial dependiente de R IL1a por ende se altera la respuesta fungicida NF KB dependiente, además IL 17a y GM-CSF no cumplen su función de producir linfocitos innatos y con ello no hay fagocitosis, la infección micótica sobreagregada severa en los pacientes con inmunosupresión de fondo como diabetes mellitus II, obesidad, hipertensión arterial, neoplasias, otras, presentamos alteraciones en la respuesta con IL 36γ donde se alterada la supervivencia de macrófagos alveolares y la limitación de la replicación viral y en el plano micótico la alteración de la señal epitelial alterada no permite que CCL20-CCR6 regulen la producción de linfocitos innatos^(13, 14 y 15). Investigaciones en el futuro deben hacerse para las terapias inmunes por ejemplo el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos humano.

Observamos con tristeza la realidad y ante la seria sospecha de tal asociación recomendamos un esquema a seguir en las neumonías atípicas en nuestra realidad. Para ello todos los niveles deben tener Oseltamivir, los niveles II AGA y radiografía o tomografía, nivel III lo anterior más ventiladores mecánicos operativos, Voriconazol, Anfotericina B liposomal o Caspofungina. Debido a este riesgo todos los pacientes con inmunosupresión deben estar vacunados para Influenza AH1N1.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thompson R, Patterson T. Pulmonary Aspergillosis: Recent Advances. *Seminars In Respiratory And Critical Care Medicine*. 2011; 32 (6): 673-682
2. Sutton DA, Fothergill AW, Rinaldi MG. Aspergillus in vitro antifungal susceptibility data: new millennium trends. In: *Abstracts of Advances Against Aspergillosis*, 9–11 September, San Francisco, CA, 2004. Abstract 16
3. Fielding J, Heath A, Geoffry N, Mercer, Glass K. Systematic review of influenza A(H1N1)pdm09 virus shedding: duration is affected by severity, but not age. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2013
4. Smith GJ, Vijaykrishna D, Bahl J, Lycett S, Worobey M, Pybus OG, et al. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature* 2009; 459:1122–1125.
5. Grant KA, Fielding JE, Mercer GN, Carcione D, Lopez L, Smith DQ, et al. Comparison of the pandemic H1N1 2009 experience in the southern hemisphere with pandemic expectations. *Aust N Z J Public Health* 2012; 36:364–368.
6. Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum T, Diabetes and the Severity of Pandemic
7. Influenza A (H1N1) Infection. *Diabetes Care* 2010; 33:1491–1493.
8. Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AI, Rutten GE. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 2005;41:281–288
9. Knutsen AP, Bush RK, Demain JG, Denning DW, Dixit A, Fairs A et al. Fungi and allergic lower respiratory tract diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129: 280–91.
10. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy* 2013; 43:850–73.
11. Denning DW, Pashley C, Hartl D, Wardlaw A, Godet C, Del Giacco S et al. Fungal allergy in asthma-state of the art and research needs. *Clin Transl Allergy* 2014; 4:14.
12. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:685–92.
13. Tanimoto H, Fukutomi Y, Yasueda H. Molecular-based allergy diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in *Aspergillus fumigatus*-sensitized Japanese patients. *Clinical & Experimental Allergy*, 2015. 45, 1790–1800.
14. Chiaretti A, Pulitanò S, Barone G, Ferrara P, Romano V, Capozzi D et al. IL-1β and IL-6 Upregulation in Children with H1N1 Influenza Virus Infection. *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation Volume 2013, Article ID 495848*, 8 pages
15. Hernández N, Wiesner D, Fites F, McDermott AJ, Warner T, Wüthrich M et al. Lung Epithelial Cells Coordinate Innate Lymphocytes and Immunity against Pulmonary Fungal Infection. *Cell Host & Microbe* 2018; 23: 1–12.
16. Wein A, Dunbar P, McMaster S, Li ZT, Denning TL, Kohlmeier JE et al. L-36γ Protects against Severe Influenza Infection by Promoting Lung Alveolar Macrophage Survival and Limiting Viral Replication. *J Immunol*. 2018 Jul 15; 201(2):573-582

Revisión de pares: Recibido: 07/ 08 /18

Aceptado: 04/09/18