

## Neumonía atípica por influenza A H1N1: reporte de caso en Lambayeque, Perú, 2018

Armando Calderón-Flores<sup>1,a</sup>, Yiro Yazawa-Ballena<sup>1,a</sup>

### RESUMEN

La influenza A H1N1 se diagnosticó por primera vez en México y Estados Unidos en abril del 2009. Esta pandemia es el resultado de una nueva cepa de virus de Influenza A que no se había identificado previamente en el humano. Los síntomas clínicos habituales de esta enfermedad pueden no distinguirse de la influenza estacional, e incluyen: tos, fiebre, mal estado general, odinofagia y dolores musculares. La complicación pulmonar de la influenza más frecuente es la neumonía. Se reportan dos casos de varones adultos provenientes de Bagua (ciudad de Perú con clima tropical); uno sin antecedentes patológicos, y el otro, inmunocomprometido. Ambos pacientes cursan con patrones clínico laboratoriales similares. La infección se confirmó mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR).

**Palabras clave:** Neumonía, Neumonía adquirida en la comunidad, Influenza Humana, Subtipo H1N1 del Virus de la Influenza A (Fuente: DeCS- BIREME)

## Atypical pneumonia due to influenza A H1N1: case reports in Lambayeque, Peru, 2018

### ABSTRACT

Influenza A H1N1 was first diagnosed in Mexico and the United States in April 2009. This pandemic is the result of a new strain of Influenza A virus that had not previously been identified in humans. The usual clinical symptoms of this disease may not be distinguished from seasonal influenza, and include: cough, fever, poor general condition, odynophagia and muscle aches. The most frequent pulmonary complication of influenza is pneumonia. Two cases of adult males from Bagua (Peru city with tropical climate) are reported; one without a pathological history, and the other, immunocompromised. Both patients have similar clinical laboratory patterns. Infection was confirmed by polymerase chain reaction test with reverse transcriptase (RT-PCR).

**Keywords:** Pneumonia, community-acquired pneumonia, Influenza Human, Influenza A Virus H1N1 Subtype (Source: MeSH-PubMed)

---

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Lambayeque, Chiclayo, Perú.

<sup>a</sup> Médico Residente de tercer año en Medicina Interna.

**Correspondencia:** Armando Calderón Flores

**Correo:** granate\_cf@hotmail.com

<https://doi.org/10.37065/rem.v5i3.186>

## INTRODUCCIÓN

En el siglo pasado (1918), la pandemia de la influenza A H1N1 fue responsable de la muerte de 20 a 40 millones de personas en menos de un año. Se calcula que la quinta parte de la población mundial se infectó y de estos, fallecieron 2 a 3 % <sup>(1)</sup>. El 25 de abril de 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara la “emergencia en salud pública con repercusión internacional” por la epidemia de influenza A H1N1 notificadas en México y Europa <sup>(2)</sup>. El Perú es un país latinoamericano particular para los casos de influenza, porque presenta una variedad de zonas climáticas con diversos patrones estacionales. El primer caso se confirmó en mayo del 2009 y ese mismo año, 50 de 134 provincias informaron más de 50 casos de influenza A H1N1 <sup>(3)</sup>. En Lambayeque se reportaron 212 casos confirmados por el Hospital Nacional Almazor Aguinaga Asenjo; de los cuales 11 tuvieron desenlace mortal y los que eran procedentes de Jaén, Cajamarca y Bagua tuvieron un tiempo de enfermedad mayor a 5 días <sup>(4)</sup>.

La pandemia del 2009 fue el resultado de una nueva cepa de virus de Influenza A (cepa H1N1) que no se había identificado previamente en el humano, la definían como una combinación de cepas porcina, humana y aviar. Esta cepa presenta antígenos completamente nuevos que limita la capacidad del sistema inmune de reconocer y destruir al nuevo virus, por lo que éste se replica más eficientemente llevando a lesiones patológicas más severas en los pulmones, incluyendo daño alveolar difuso <sup>(5)</sup>.

Existen 3 tipos de virus de influenza: A, B y C. Los virus de la Influenza A se clasifican en subtipos de acuerdo a dos enzimas importantes: la hemaglutinina (H) del 1 al 16 (en el hombre existen cuatro tipos: H1, H2, H3 y H5) y la Neuraminidasa (N) del 1 al 9 (en el hombre existen dos tipos: N1 y N2) <sup>(6)</sup>.

Los pacientes con infección por el subtipo H1N1 presentan síntomas de enfermedad respiratoria aguda: tos, dolor faríngeo, rinorrea y fiebre. Otras molestias incluyen cefalea, fatiga, dolor muscular, vómito y diarrea <sup>(7)</sup>. Se ha observado que la presencia de los neumocitos tipo II plasmoblásticos/plasmocitoides podrían representar un marcador morfológico de la infección por el virus de la influenza A H1N1, así como la activación celular reparadora después del daño alveolar difuso, lo que llevaría a una de sus complicaciones más frecuentes, la neumonía <sup>(8)</sup>. Asimismo, los criterios diagnósticos han sido previamente descritos <sup>(9)</sup>.

El caso sospechoso se define por criterios clínicos más un criterio epidemiológico; el caso probable, por la suma de los criterios clínicos, más un criterio epidemiológico, más una prueba positiva para influenza A no sub-tipificable por PCR en tiempo real; y el caso confirmado, por la confirmación del laboratorio.

La OMS establece dos tipos de presentación clínica: la in-

fluenza no complicada y la influenza complicada o severa cuya presentación clínica incluye disnea, taquipnea, hipoxemia y/o signos radiológicos de enfermedad del tracto respiratorio inferior (neumonía), alteración del sistema nervioso central (encefalopatía o encefalitis), deshidratación severa o complicaciones secundarias: falla renal, falla multiorgánica, shock séptico, rhabdomiólisis y miocarditis <sup>(10)</sup>. La neumonía asociada a la influenza se presenta en pacientes con comorbilidades asociadas, los que constituyen el grupo con mayor riesgo; atribuidas a virus, sobreinfección bacteriana (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pyogenes*) o a ambos <sup>(7)</sup>. Asimismo, son muchas las condiciones clínicas que aumentan el riesgo de mayores complicaciones <sup>(10)</sup>.

La infección por influenza A (H1N1) puede causar neumonía atípica y evolucionar hacia una forma grave de la enfermedad. La neumonía atípica es la infección causada por bacterias diferentes a las comunes que causan neumonía adquirida en la comunidad <sup>(11)</sup>. La OMS <sup>(12)</sup> reportó que en Egipto durante el 2013-2014 el 54% de los casos de neumonía atípica estaban relacionados con la influenza los cuales fueron en aumento hasta un 75%, resultando en su mayoría en hospitalización y / o muerte. En el Perú el 35% de los casos de neumonía se dan en personas mayores de 60 años; y en Lambayeque el 73% de adultos hospitalizados por neumonía la adquirieron en la comunidad, siendo la forma severa la predominante (66,1%) <sup>(13)</sup>.

Las manifestaciones radiológicas de neumonía por Influenza A H1N1 han sido revisadas en múltiples literaturas, teniendo como resultado que en el 60% de los casos las radiografías son normales. Dentro de las neumonías atípicas, la consolidación de predominio basal es la alteración radiológica más frecuente junto con un patrón de vidrio esmerilado <sup>(14,16)</sup>, sin embargo, es justo en pacientes con neumonías atípicas donde al no conocer un patrón clínico-laboratorial claro, el diagnóstico temprano y la terapéutica oportuna conducen a una mala evolución de los pacientes. Se reporta dos casos de pacientes con neumonías atípicas por Influenza A H1N1, con énfasis en las manifestaciones clínicas y laboratoriales, evaluados en el servicio de medicina interna del Hospital Regional Lambayeque (HRL).

## REPORTE DE CASOS

### Caso 1

Varón de 47 años de edad, natural y procedente de Bagua. Sin antecedentes patológicos ni quirúrgicos, presentó alza térmica no cuantificada, malestar general e hipoxia a predominio nocturno, acompañado de odinofagia

y tos con expectoración amarillenta asociada a disnea progresiva, de medianos esfuerzos al reposo.

A los 10 días empeoraron las manifestaciones clínicas por lo que decide ir al Hospital de Apoyo de Bagua donde se le diagnostica: síndrome de distrés respiratorio agudo, neumonía atípica adquirida en la comunidad y probable edema agudo de pulmón. Recibe tratamiento antibiótico (no especificado), y al no evidenciarse mejoría, es referido al HRL.

A los 14 días del inicio de la enfermedad, el paciente ingresa al servicio de emergencia del HRL ingresando con signos vitales anormales: hipertensión (190/100 mmHg), taquicardia (109 latidos por minuto), taquipnea (30 respiraciones por minuto),  $\text{SatO}_2$  92% ( $\text{FiO}_2$  36%). Al examen físico mostró lo siguiente: paciente despierto, lúcido y orientado, aparente mal estado general, diaforético, con apoyo oxigenatorio (cánula binasal a 4 L/min), murmullo vesicular audible en ambos hemitórax pero con sibilantes difusos. Los exámenes auxiliares tuvieron los siguientes hallazgos: el hemograma mostró 25 400/uL leucocitos (segmentados 89%, abastoados 0% y linfocitos 7%), hemoglobina 16,5 g/dL, plaquetas 185 000/uL; úrea 33 mg/dL, creatinina 1,62 mg/dL; AGA y electrolitos: pH 7.23,  $\text{PaO}_2$  60.4mmHg,  $\text{PaCO}_2$  93.8mmHg,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  172.5,  $[\text{A-a}] \text{O}_2$  474.1,  $\text{HCO}_3$  39,7. Las imágenes de torax revelaron un distribución periférica de las áreas de aumento en la densidad del parénquima pulmonar en vidrio esmerilado y consolidación (ver figura). Se administró antibiótico de amplio espectro (meropenem, vancomicina y levofloxacino a dosis plenas, debido a función renal adecuada), como tratamiento para neumonías típica y atípica.

A los 19 días del curso de la enfermedad, la evolución clínica se volvió desfavorable, inestabilizándose hemodinámicamente por lo que fue transferido a unidad de cuidados intensivos (UCI), donde se le inició corticoterapia a dosis altas y doble apoyo vasopresor. Sin embargo, el paciente incurrió en falla renal aguda motivo por el que se le indicó soporte dialítico. Asimismo, se obtuvo resultado de cultivo de secreción bronquial positivo para *Aspergillus sp.*, con un recuento de 20 000 unidades formadoras de colonias, por lo que al tratamiento se le agregó itraconazol y oseltamivir a dosis corregida por la falla renal.

La evolución clínica del paciente continuo tórpida, y falleció a los 23 días del inicio de los síntomas. Los exámenes de hisopado nasofaríngeo solicitados por Hospital de Apoyo de Bagua al Instituto Nacional de Salud (INS), realizados mediante prueba RT-PCR Tiempo Real, dio positivo para influenza A con subtipificación H1N1 pdm09.

## Caso 2

Varón de 60 años de edad, natural y procedente de Bagua. Con antecedentes de tuberculosis pulmonar, con tratamiento completo; diabetes mellitus tipo 2 (DM2), desde hace cin-

co años con tratamiento irregular con metformina, y neoplasia maligna de próstata sin tratamiento, diagnosticada hace un año. El paciente inició sintomatología con tos persistente, expectoración blanco-amarillenta asociado a disnea, a moderados y leves esfuerzos, sin alza térmica.

En el quinto día, debido a exacerbación de la disnea, el paciente ingresa al Hospital de Apoyo de Bagua. Al séptimo día incrementó la dificultad respiratoria que llevó a una rápida evolución clínica desfavorable (cianosis generalizada), por lo que familiares deciden retirar al paciente y llevarlo al HRL.

El paciente ingresó al HRL con signos vitales inestables: hipotensión (70/40 mmHg), taquicardia (110 latidos por minuto), taquipnea (40 respiraciones por minuto),  $\text{SatO}_2$  40% ( $\text{FiO}_2$  21%). El examen físico mostró mal estado general, polipnea, cianosis, murmullo vesicular poco audible en ambos hemitórax, crépitos difusos. Razón por el cual se indica realizar una intubación en la unidad de trauma shock, apreciándose secreción serohemática al momento de intubar. Los exámenes auxiliares mostraron: leucocitos 7 300/uL (segmentados 90%, abastoados 0%), hemoglobina 12,9 g/dL y plaquetas 177 000/uL, úrea 24,6 mg/dL, creatinina 0.65 mg/dL. AGA y electrolitos: pH 7,28,  $\text{PaO}_2$  54.2 mmHg,  $\text{PaCO}_2$  46,3 mmHg,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  108.5,  $[\text{A-a}] \text{O}_2$  237.5 y  $\text{HCO}_3$  22.0. La prueba serológica para VIH fue negativa. Se inició tratamiento antibiótico de amplio espectro con imipenem y vancomicina a dosis plenas (por función renal adecuada), además de terapia vasopresora con noradrenalina.

Al octavo día del inicio de la enfermedad, la evolución clínica fue desfavorable, indicando transferencia a la UCI. A los 10 días se suspendió la antibióticoterapia e inició tratamiento con oseltamivir. El paciente, al momento de este, reporte continúa hospitalizado en la UCI, con pronóstico reservado. El hisopado nasofaríngeo, analizado mediante RT-PCR, confirmó influenza A con subtipificación H1N1 pdm09.



**Figura.** Imágenes torácicas de paciente con neumonía atípica. A) Imagen radiológica de torax donde se muestra la distribución periférica de las áreas de aumento en la densidad del parénquima pulmonar (vidrio esmerilado y consolidación), y B) Imagen tomográfica de torax donde se evidencia patrón mixto alveolar intersticial, donde la lesión de base pulmonar izquierda se define mejor con patrón de vidrio esmerilado y broncograma aéreo.

## DISCUSIÓN

La OMS declaró, a fines de agosto de 2010, el fin de la pandemia por virus influenza A H1N1. Sin embargo, este virus continúa circulando en el mundo y su preponderancia varía de año a tras año <sup>(17)</sup>. La infección bacteriana y la influenza parece estar asociada con altas tasas de morbilidad y la mortalidad en adultos <sup>(18)</sup>; y son sus complicaciones los que los hace requerir atención en UCI, en donde un tercio de estos pacientes pueden presentar compromiso hemodinámico y shock <sup>(17)</sup> llevándolos a un desenlace fatal.

Un estudio en Brasil <sup>(19)</sup> encontró que la diversidad viral de los nuevos linajes de la gripe A (H1N1) pdm09 provienen principalmente de América del Norte, Europa y Asia Oriental. Así mismo, la gravedad de la infección está asociada con el genoma del patógeno y del huésped, debido a la diversidad de resultados fatales y no fatales en persona de una misma región <sup>(20)</sup>.

La clínica es indistinguible de cualquier infección respiratoria y en situación de pandemia es preciso solicitar precozmente la PCR para el virus influenza A H1N1. Ante el probable aumento de casos de gripe nueva en los próximos meses, habrá que habilitar los medios necesarios para atender a los potenciales pacientes graves y disponer de los sistemas adecuados para minimizar la transmisión de la enfermedad a los profesionales de salud, que día a día se exponen a múltiples enfermedades infecciosas transmisibles; así como al público en general.

En conclusión, estos dos casos clínicos corroboraron las manifestaciones clínicas de los pacientes con infección por virus de Influenza AH1N1 reportados previamente: fiebre, tos, disnea y alteraciones relevantes; y representa un problema de salud pública con alta probabilidad de complicaciones.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, Shu B, Balish A, Xu X, et al. Triple-reassortant swine influenza A (H1) in humans in the United States, 2005-2009. *The New England journal of medicine*. 2009;360(25):2616-25.
- Chang LY, Shih SR, Shao PL, Huang DT, Huang LM. Novel swine-origin influenza virus A (H1N1): the first pandemic of the 21st century. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 2009;108(7):526-32.
- Chowell G, Viboud C, Munayco CV, Gomez J, Simonsen L, Miller MA, et al. Spatial and temporal characteristics of the 2009 A/H1N1 influenza pandemic in Peru. *PloS one*. 2011;6(6):e21287.
- Díaz Vélez C, Moreno de Zapata D, Alemán del Castillo AC, Mesones S, Nicety B. Perfil clínico y epidemiológico de la influenza A H1N1 en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo: Clinical and epidemiological features of A H1N1 Influenza in Almanzor Aguinaga Asenjo National Hospital. *Acta Médica Peruana*. 2010;27(2):81-90.
- Barriga Angulo G. Influenza humana: A (H1N1). Nota de actualidad. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*. 2009;56(2):77-82.
- Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection - Mexico, March-April 2009. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2009;58(17):467-70.
- Beadling C, Slifka MK. How do viral infections predispose patients to bacterial infections? *Current opinion in infectious diseases*. 2004;17(3):185-91.
- Faverio P, Aliberti S, Ezekiel C, Messinesi G, Brenna A, Pesci A. Influenza A/H1N1 Severe Pneumonia: Novel Morphocytological Findings in Bronchoalveolar Lavage. *Interdisciplinary perspectives on infectious diseases*. 2014;2014:470825.
- OMS. Recomendaciones generales para abordar el manejo clínico de casos por infección por el virus de influenza A H1N1. *Rev Med Hondur*. 2009;77(2):57-98.
- WHO. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009. Revised Guidance. November 2009. Disponible en: [https://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical\\_management\\_h1n1.pdf](https://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management_h1n1.pdf)
- Yu Y, Fei A. Atypical pathogen infection in community-acquired pneumonia. *Bioscience trends*. 2016;10(1):7-13.
- WHO. Severe atypical pneumonia outbreak associated with influenza A(H1N1)pdm09 in Egypt, 2013–2014 season In: record We, editor. 2014. p. 161-4.
- Ramírez LRMR, Díaz MOM, Ramos KZ, Vélez CD. Perfil clínico, epidemiológico y radiológico de la neumonía en el adulto mayor. *Servicio de Geriatría del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo*, Julio 2010-Julio 2011. *Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo*. 2013;6(4):30-5.
- Abbo L, Quartín A, Morris MI, Saigal G, Ariza-Heredia E, Mariani P, et al. Pulmonary imaging of pandemic influenza H1N1 infection: relationship between clinical presentation and disease burden on chest radiography and CT. *The British journal of radiology*. 2010;83(992):645-51.
- Aviram G, Bar-Shai A, Sosna J, Rogowski O, Rosen G, Weinstein I, et al. H1N1 influenza: initial chest radiographic findings in helping predict patient outcome. *Radiology*. 2010;255(1):252-9.
- Coppola M, Porto A, De Santo D, De Fronzo S, Grassi R, Rotondo A. Influenza A virus: radiological and clinical findings of patients hospitalised for pandemic H1N1 influenza. *La Radiologia medica*. 2011;116(5):706-19.
- Napolitano LM, Angus DC, Uyeki TM. Critically ill patients with influenza A(H1N1)pdm09 virus infection in 2014. *Jama*. 2014;311(13):1289-90.
- MacIntyre CR, Chughtai AA, Barnes M, Ridda I, Seale H, Toms R, et al. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a(H1N1)pdm09. *BMC infectious diseases*. 2018;18(1):637.
- Manito ACB, Graf T, Lunge VR, Ikuta N. Spatiotemporal dynamics of influenza A(H1N1)pdm09 in Brazil during the pandemic and post-pandemic periods. *Virus research*. 2017;238:69-74.
- Horby P, Nguyen NY, Dunstan SJ, Baillie JK. An updated systematic review of the role of host genetics in susceptibility to influenza. *Influenza and other respiratory viruses*. 2013;7 Suppl 2:37-41.

**Revisión de pares:** Recibido: 15/05/2019 Aceptado: 25/06/2019