

PRESENTACIÓN DE CASO

CASO ANATOMOPATOLÓGICO INFLUENZA AH1N1 EN UNA PACIENTE EMBARAZADA: *CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS*

*Dr. José Luis Quirós Alpizar**
*Dra. Kattia E. Alpizar Miranda***

RESUMEN

Se describen los hallazgos clínicos y patológicos de la infección por influenza A (H1 N1), basados en un caso de autopsia. La paciente, una mujer de 25 años embarazada de gemelos, con 33 semanas de gestación y síntomas similares a influenza, quien fue admitida en el hospital y murió 13 días después. En la autopsia, el principal hallazgo fue daño alveolar difuso en fase proliferativa.

PALABRAS CLAVE

Influenza AH1N1, embarazo, síndrome de distrés respiratorio agudo, daño alveolar difuso, daño pulmonar inducido por el ventilador, pandemia.

ABSTRACT

We describe the pathologic and clinical changes over a case of Influenza A (H1N1) infection based in autopsy findings. The patient was a 25 year-old female pregnant of 33 weeks gestation twins, who had flu-like symptoms. She was hospitalized, but died 13 days after admitting. Autopsy findings included a diffuse alveolar damage in a proliferative phase.

KEY WORDS

Influenza A H1N1, pregnancy, acute respiratory distress syndrome, ventilator-induced lung injury, pandemic.

* *Médico Patólogo. Hospital Max Peralta de Cartago. Profesor Departamento de Anatomía, Universidad de Costa Rica. dr.quirós@gmail.com*

** *Médica General. Unidad de Prevención y Control de ITS y VIH. Profesora Departamento de Anatomía, Universidad de Costa Rica. kathy.eam@gmail.com*

Recibido para publicación: 25 de enero de 2010 Aceptado: 15 de febrero de 2010

INTRODUCCIÓN

La influenza (gripe) es una enfermedad epidémica, que se presenta principalmente en los meses de invierno en muchas partes del mundo. Con largos intervalos ocurre en forma pandémica, como en 1889-1892, 1918-1919, 1957-1958 y 1968.¹ Se estima que durante el brote pandémico de 1914-1918 pudieron morir entre 20 a 30 millones de personas, más muertes que las de la primera guerra mundial.^{1,2}

Existen diferentes tipos de virus influenza (A,B,C) los cuales presentan una alta tasa de mutación que conlleva a cambios antigénicos que producen las diversas cepas, principalmente en los antígenos de superficie Hemaglutinina y Neuroaminidasa, los cuales sirven para denominar a las cepas (H1, H2) (N1,N2,N3). También se suelen denominar con el lugar y año en el cual la cepa fue inicialmente identificada.

En la naturaleza, la influenza A ocurre en aves acuáticas, a partir de las cuales puede pasar a aves domésticas, humanos, cerdos, caballos, perros. En este recorrido por diferentes especies pueden recombinarse virus y crear nuevas cepas (influenza aviar, influenza porcina).^{2,3}

En los humanos, el comportamiento de la enfermedad es variable, desde asintomática hasta mortal. La forma leve se presenta con afectación de las vías aéreas superiores con fiebre, coriza, cefalea, mialgias. Cuando hay afectación de las vías aéreas inferiores, suele acompañarse con infección bacteriana (estafilococos, neumococos, estreptococos o *Haemophilus influenzae*)⁴ en niños, ancianos o personas que tienen una comorbilidad pulmonar o cardíaca, en los cuales la enfermedad suele ser grave. Una tercera forma de presentación es la neumonía viral por influenza, la cual es rara pero suele afectar a pacientes jóvenes en los que puede tener una evolución fatal.^{3,4,5,6}

PRESENTACIÓN DEL CASO:

Paciente femenina de 25 años con embarazo gemelar de 33 semanas de gestación que consultó a la Unidad de sintomáticos respiratorios, del Servicio de Emergencias, del Hospital Max Peralta de Cartago por cuadro de un día

de evolución caracterizado por: tos, mialgias, rinorrea, odinofagia y fiebre. Se inició tratamiento con azitromicina y ambroxol.

Tres días después es ingresada a la Unidad de Terapia Intensiva por presentar disnea y dolor torácico. Al examen físico paciente con ataque al estado general, pálida.

Frecuencia Cardíaca 120 por minuto.

PA 110/60 mmHg.

Saturación de oxígeno por oximetría de pulso en 92% con O₂ por nasocánula a 3 L/min

Frecuencia respiratoria 24 respiraciones por minuto

Conciente, cooperadora, no tolera decúbito dorsal, faringe hiperémica, campos pulmonares con crépitos bibasales, murmullo vesicular disminuido, ruidos cardíacos sin soplos, abdomen con útero gestante, sin edemas bipodálicos. Se tomó aspirado nasofaríngeo que resultó positivo por reacción en cadena polimerasa para influenza AH1N1. Se describe radiografía de tórax con pulmón blanco bilateral. (Ver figura 1)

Gases arteriales pH 7.39

PCO₂ 27.9 mmHg

PO₂ 56mmHg SO₂ 87%, HCO₃ 16.8. Se diagnostica hipoxemia e hiperventilación. Se inicia Cefotaxime, Enoxaparina y Tamiflu. (Ver figura 2).

EVOLUCIÓN

La paciente persiste con insuficiencia respiratoria sin respuesta a tratamiento, ansiosa, francamente disneica.

FC 132 lpm, SO₂ 72%,

Frecuencia Cardíaca Fetal 1 173 lpm y

FCF2 196 lpm .

Se decide realizar cesárea. Los hallazgos operatorios describen líquido amniótico claro;

feto 1 masculino, cefálico, vivo; feto 2, femenino, cefálico, vivo y quiste paratubario izquierdo de 2 cm, sin complicaciones. Posteriormente requirió ventilación mecánica invasiva con

niveles elevados de FiO₂ y presión positiva al final de la espiración (PEEP) mayor a 10 cmH₂O hasta su fallecimiento. No se realizó traqueostomía por condición de fondo. Requirió

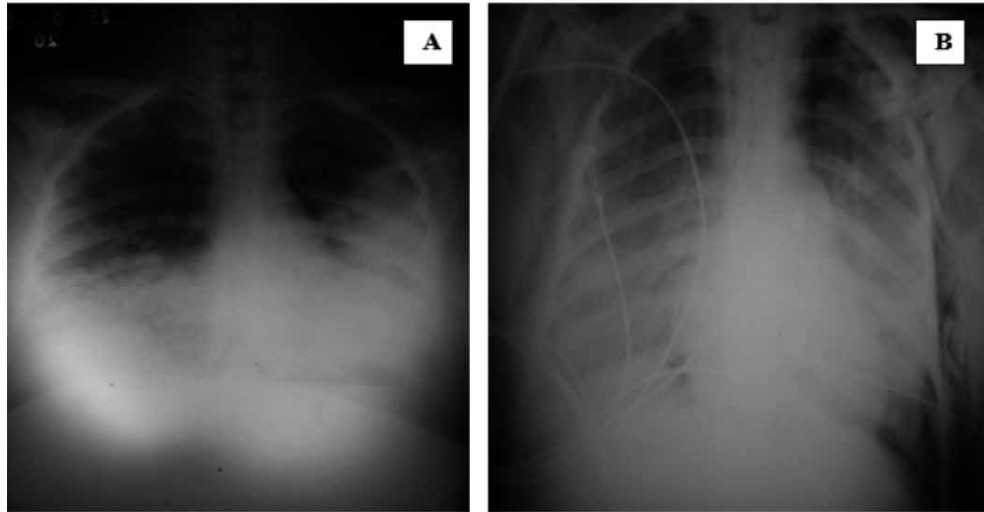


Figura 1. A Radiografía de tórax al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), muestra infiltrados algodonosos que abarcan la mitad inferior de ambos campos pulmonares. **B** Radiografía de tórax posterior a once días de evolución en la UCI, muestra infiltrados algodonosos difusos en ambos campos pulmonares.

hemofiltración por 48 horas debido a insuficiencia renal aguda con balances positivos. Al final presentó fístula broncopleurales y enfisema subcutáneo masivo. Fallece el día 13 de evolución.

PRINCIPALES HALLAZGOS DE AUTOPSIA

Consolidación pulmonar difusa bilateral con hemorragia pulmonar y edema.

Infarto pulmonar apical (ver figura 3).

Áreas de distrés respiratorio en fase proliferativa.

Neumonía focal.

Hipertrofia cardiaca de predominio derecho.

Cor pulmonale.

Necrosis tubular aguda.

Congestión vascular hepática, suprarrenal y digestiva.

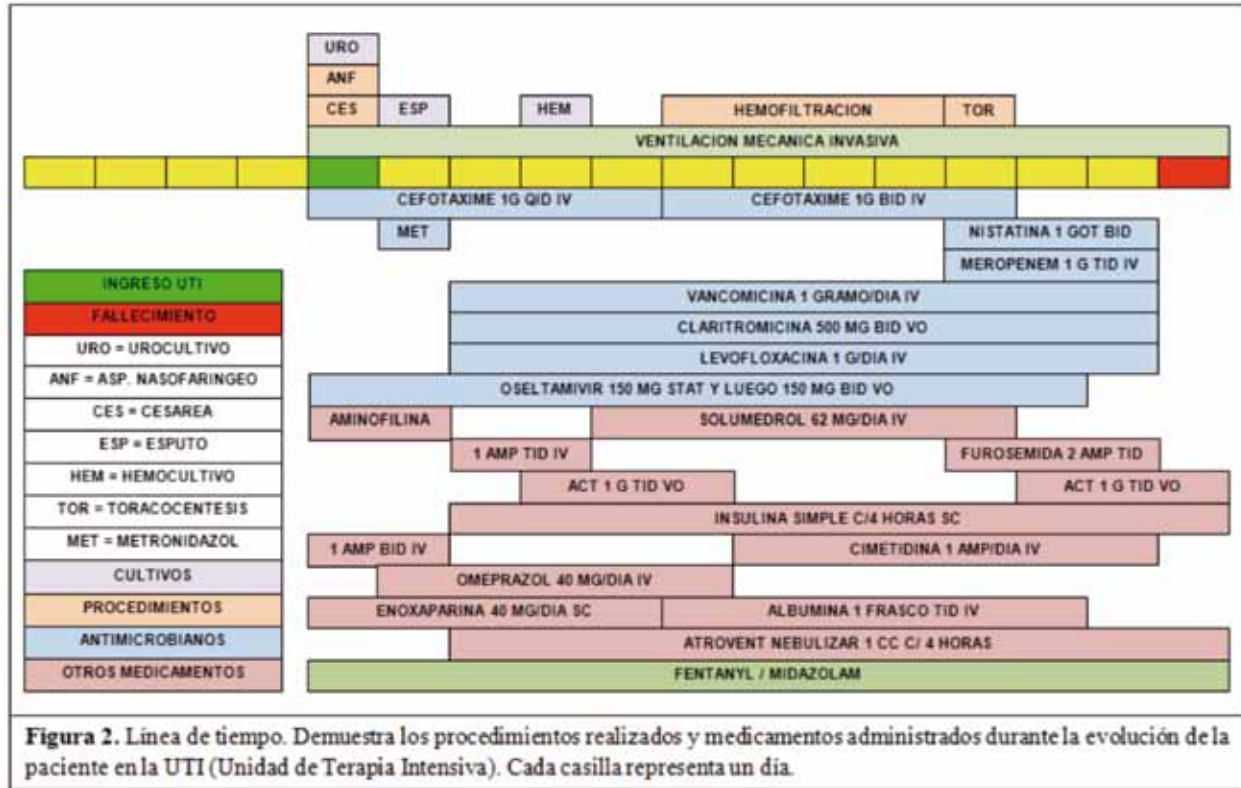


Figura 3. Fotografía macroscópica de un corte pulmonar que evidencia área de infarto pulmonar a nivel apical izquierdo y zonas de consolidación difusa de ambos pulmones, además hay traqueobronquitis extensa con abundantes secreciones.

CAUSAS DE MUERTE

1a) Daño alveolar difuso pulmonar en fase proliferativa

1b) Influenza AH1N1

Discusión

En marzo y abril del 2009 aparecen los primeros casos de influenza AH1N1 en México y Estados Unidos;^{1,7} .

Posteriormente la Organización Mundial de la Salud declara grado de alerta pandémica 6.⁸ El principal es una pandemia como la de 1918.ⁱ Sin embargo, en retrospectiva, no resultó con estas proporciones, pero se evidenció una mortalidad elevada en algunos grupos de personas vulnerables.

Grupos de riesgo

Ante la epidemia de influenza AH1N1, la probabilidad de efectos adversos aumenta por la presencia de comorbilidades como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inmunosupresión, diabetes y enfermedad cardíaca. Además, es importante reconocer el riesgo aumentado de las pacientes embarazadas con comorbilidades.^{9,10}

Durante el embarazo, tanto la madre como el niño tienen un riesgo aumentado al infectarse con influenza pandémica o estacional. Los cambios mecánicos, inmunológicos y hormonales del embarazo contribuyen con este incremento^{9,10}.

Existe evidencia convincente de que las mujeres embarazadas experimentan una mortalidad alta anormal durante la influenza estacional severa y la influenza pandémica de 1918-1919 y 1957-1958^{9,10,11,12}.

La infección humana con la nueva cepa H1N1 del virus de la influenza A fue identificada por primera vez en abril del 2009. Las mujeres embarazadas tienen riesgo especialmente alto de desarrollar complicaciones por esta infección, principalmente en el tercer trimestre. En el embarazo, las mujeres sanas tienen un riesgo cuatro a cinco veces

mayor de enfermedad seria y hospitalización por influenza.^{8, 11,13}

Complicaciones en el embarazo relacionadas con la nueva infección por la cepa H1N1 incluyen taquicardia fetal y morbilidad febril. Hipertermia en el embarazo temprano se ha asociado con defectos del tubo neural y otras anomalías congénitas, y fiebre durante la labor o el parto es un factor de riesgo para convulsiones neonatales, encefalopatía del recién nacido, parálisis cerebral y muerte.⁸

Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo

El síndrome de distrés respiratorio agudo (daño alveolar difuso), es el principal hallazgo patológico encontrado en la autopsia. Se define como edema pulmonar no cardiogénico y falla respiratoria en un paciente seriamente enfermo. El diagnóstico se establece por el desarrollo de infiltrados pulmonares bilaterales (ver figura 1) e hipoxemia severa sin insuficiencia cardíaca congestiva.^{14,15,16,17,18}

La causa más común de síndrome de distrés respiratorio agudo es la infección severa y se encuentra aproximadamente en la mitad de los casos^{14, 17}.

La infección por el virus de la influenza porcina A cepa H1N1 puede causar enfermedad severa, síndrome de distrés respiratorio agudo y muerte en personas jóvenes y de mediana edad previamente sanas.^{19,20}

Este síndrome es frecuentemente progresivo, caracterizado por varias etapas con diferentes manifestaciones clínicas, histopatológicas y radiológicas.¹⁵

La fase aguda o exudativa (1 a 3 días) se manifiesta por el rápido inicio de falla respiratoria en un paciente con factores de riesgo para la enfermedad. Asocia hipoxemia arterial refractaria al tratamiento con oxígeno suplementario. La radiografía es indistinguible de edema pulmonar cardiogénico. Infiltrados bilaterales irregulares o asimétricos o derrames pleurales. Los hallazgos patológicos incluyen daño alveolar difuso con necrosis de la mayoría de neumocitos tipo I, daño microvascular difuso, infiltrado de células

inflamatorias y fluido proteináceo en el intersticio.^{xv}, Estos hallazgos se confirmaron en el estudio histopatológico de pulmón. (Ver figura 4, A,B).

Posteriormente la etapa fibroproliferativa (3 a 7 días) que corresponde a un proceso de reparación que se manifiesta como hiperplasia de neumocitos tipo II y proliferación de fibroblastos.¹⁵ (Ver figura 4, C,D,E).

EFFECTOS VENTILACIÓN MECÁNICA

El daño pulmonar puede ser exacerbado por la ventilación mecánica asistida e inducido por el ventilador y puede contribuir a disminuir la sobrevida en el síndrome de distrés respiratorio agudo. Este daño ocurre por mecanismos que exacerbaban la inflamación, incluidos la toxicidad del oxígeno, sobredistensión pulmonar y ciclos destructivos de apertura y cierre alveolar.^{14,15}

En la autopsia se evidenció espacios alveolares distendidos, (ver figura 4, B) lo cual puede estar en relación con barotrauma.

Efectos adversos de la presión positiva al final de espiración (PEEP) incluyen aumento del edema

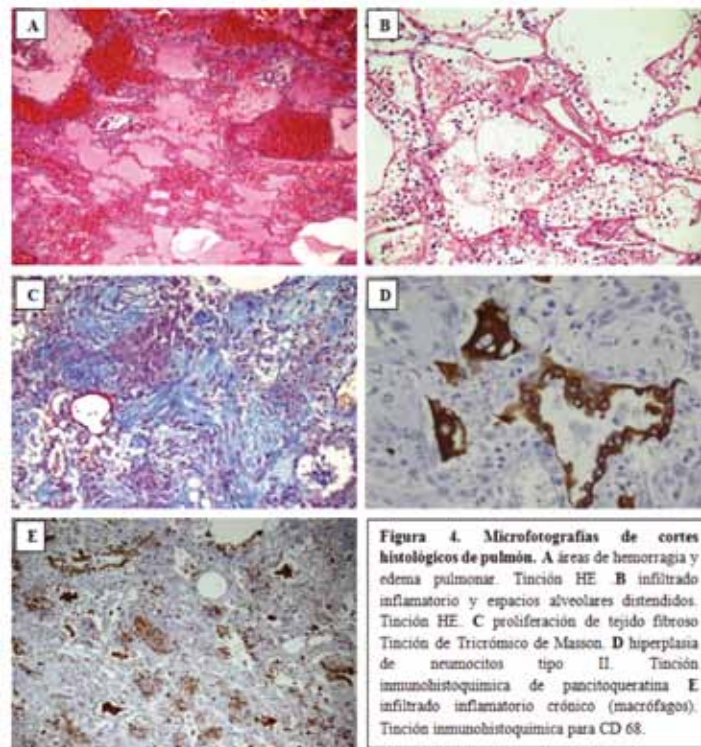
pulmonar, del espacio muerto anatómico, de la resistencia en la circulación bronquial y disminución de la elasticidad pulmonar durante la inspiración, los cuales exacerbaban el daño pulmonar. La sobredistensión pulmonar produce barotrauma, este compromete la integridad alveolar y produce edema alveolar adicional.^{14,15,23}

El daño alveolar difuso ocasionado por el virus produjo alteración de la arquitectura alveolar caracterizada por edema y hemorragia, conduciendo a proliferación fibroblástica en la etapa reparativa, aspectos que explican la consolidación pulmonar bilateral severa, la cual originó los cambios asociados a cor pulmonale. El colapso hemodinámico final explica los hallazgos de necrosis tubular aguda y congestión orgánica.

CONCLUSIONES

La infección por influenza A H1N1 puede ocasionar la muerte en personas susceptibles. Las mujeres embarazadas constituyen un grupo de riesgo.

El principal hallazgo de autopsia es el daño alveolar difuso en fase proliferativa.



BIBLIOGRAFÍA

1. Zimmer, S. y Burke, D. (2009). Historical Perspective-Emergence of Influenza A (H1N1) Viruses. *The New England Journal of Medicine* 361, 3, 279-285.
2. De Wit, E., Fouchier, R. (2008). Emerging influenza. *J. Clin Virol*, 41, 1, 1-6.
3. Taubenberger, J. y Morens, D. (2008). The Pathology of Influenza Virus Infections. *Annu Rev Pathol*, 3, 499-522.
4. Gupta, R., George, R. y Nguyen-Van-Tam, J. (2008). Bacterial Pneumonia and Pandemic Influenza Planning. *Emerging Infectious Diseases*, 14, 8, 1187-1192.
5. Louie, J., Acosta, M., Winter, K., Jean, C., Gavalí, S. y Schechter, R., et al. (2009). Factors Associated With Death or Hospitalization Due to Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) Infection in California. *JAMA*, 302, 17, 1896-1902.
6. Chowell, G., Bertozzi, S., Colchero, A., López, H., Alpuche, C., Hernández, M., et al. (2009). Severe Respiratory Disease Concurrent with the Circulation of H1N1 Influenza. *N Engl J Med*, 361, 1-6.
7. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. (2009). *N Engl J Med*, 360, 25, 2605-2615.
8. Carlson, A., Thung, S. y Norwitz, E. (2009). H1N1 Influenza in Pregnancy: What All Obstetric Care Providers Ought to Know. *Reviews in Obstetrics & Gynecology*, 2, 3, 139-145.
9. Satpathy, H., Lindsay, M. y Kawwass, J. (2009). Novel H1N1 Virus Infection and Pregnancy. *Postgraduate Medicine*, 121, 6.
10. Louie, J., Acosta, M., Jamieson, D. y Honein, M. (2010). Severe 2009 H1N1 Influenza in Pregnant and Postpartum Women in California. *The New England Journal of Medicine*, 362, 1, 27-35.
11. Mullooly, P., Barker, W. y Nolan, T. (1986). Risk of Acute Respiratory Disease among Pregnant Women During Influenza A Epidemics. *Public Health Reports*, 101, 2, 205-210.
12. Kelly, H., Mercer, G. y Cheng, A. (2009). Quantifying the risk of pandemic influenza in pregnancy and Indigenous people in Australia in 2009. *Euro Surveill*, 14, 50, 19441.
13. Tanaka, T., Nakajima, K., Murashima, A., Garcia, F., Koren, G. e Ito, S. (2009). Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ*, 181, 1-2, 55-58.
14. Piantadosi, C. y Schwartz, D. (2004, September). The Acute Respiratory Distress Syndrome. *Annals of Internal Medicine*, 141, 6, 460-470.
15. Ware, L. y Matthay, M. (2000, May). The Acute Respiratory Distress Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 342, 18, 1334-1349.
16. Gong, M. (2009, Junio). Genetic Epidemiology of Acute Respiratory Distress Syndrome: Implications for Future Prevention and Treatment. *Clin Chest Med*, 27, 4, 705-721.
17. Manteiga, E., Martínez, O. y Frutos, F. (2006). Epidemiología del daño pulmonar agudo y síndrome de distrés respiratorio agudo. *Med Intensiva*. 30, 4, 151-161.
18. Tsushima, K., King, L., Aggarwal, N., De Gorordo, A., D'Alessio, F. y Kubo, K. (2009). Acute Lung Injury Review. *Inter Med*, 48, 621-630.
19. Pérez, R., De la Rosa, D., Ponce, S., Hernández, M., Quiñones, F., Bautista, E., et al. (2009, Agosto). Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. *The New England Journal of Medicine*, 361, 7, 680-689.
20. De Haro, C., Ferrer, R. y Valle, J. (2009). Neumonía y síndrome de distrés respiratorio

- agudo producido por el virus influenza A (H1N1). *Med Intensiva*, 33, 9, 455-458.
21. Shi-ping, L. y Chi-huei, C. (2007). Acute lung injury/acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS): the mechanism, present strategies and future perspectives of therapies. *J Zhejiang Univ Sci B*, 8, 1, 60-69.
 22. Matthay, M. y Zimmerman, G. (2005). Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 33, 319-327.
 23. Fernández, E. y Gordo, F. (2007). Síndrome de distrés respiratorio agudo. Conclusiones y perspectivas de futuro. *Med Intensiva*. 31, 3, 133-135.