

Influenza A H1N1 (swine flu) en niños estudiados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Dra. Claudia Garrido,* Dra. Carmen Cano,* Dra. Margarita Salcedo,* Dra. Rosangela del Razo,**
Dr. Alejandro Alejandro***

RESUMEN

Desde marzo del 2009, en México aumentaron los informes de pacientes con influenza por un virus con una nueva combinación genética, el virus de A H1N1 de origen porcino que causó una nueva epidemia.

Tres meses después de la alerta epidemiológica por el gobierno mexicano, la OMS informó 6,225 casos confirmados en 73 países, lo que obligó a dicho organismo a declarar que se trataba de una pandemia el 11 de junio.

En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) se revisaron retrospectivamente los expedientes de 36 niños con diagnóstico de influenza A H1N1 (swine flu) durante los meses de marzo a noviembre del 2009.

La edad fue de nueve meses a 14 años; el 16.7% tenía antecedente de contacto con influenza A H1N1 y el 33% había sido vacunado contra influenza estacional 2008-2009. Los síntomas principales fueron tos (100%), ataque al estado general (86%), fiebre (83%), dificultad respiratoria (83%), rinorrea (69.5%). Los datos relevantes de laboratorio fueron: leucopenia (44%), linfopenia (88%), monocitosis (55%), elevación de deshidrogenasa láctica (DHL) en 91%; y creatinfosfocinasa (CPK) en 56%. Fallecieron tres pacientes.

Palabras Clave: Influenza A H1N1, swine flu, epidemia, pandemia.

ABSTRACT

In March, 2009, the report of patients with influenza by a virus with a genetic combination that had never been identified, was seen to be on the increase in Mexico. H1N1 Influenza A virus of swine origin, was a new epidemic.

Three months after the epidemiologic alert declared by the Mexican government, the World Health Organization (WHO) reported 6,225 confirmed cases in 73 countries. This event prompted the WHO to declare a pandemic on June 11th.

We did a retrospective study of the clinical files of 36 children with a confirmed result of H1N1 influenza A from March to November 2009 at the Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

The age of the patients ranged from 9 months to 14 years. 16.7% of them had history of exposure to H1N1 influenza A; 33% had been vaccinated against seasonal influenza for 2008 to 2009. Patients presented with cough (100%), fever (83%), respiratory distress (83%), rhinorrhea (69.5%). Relevant laboratory findings were: leukopenia (44%), lymphocytopenia (88%), monocytosis (55), elevated lactic dehydrogenase (91%); and creatininephosphokinase (56%). Three patients died.

Key words: H1N1 Influenza A, swine flu, pandemic, epidemic.

* Médico Adscrito al Servicio de Neumología Pediátrica, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

** Residente de segundo año de Neumología Pediátrica, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

*** Jefe del Servicio de Neumología Pediátrica, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Correspondencia: Dra. Rosangela del Razo. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Calz. de Tlalpan NO. 4502. Col. Toriello Guerra. Del. Tlalpan. Tel: 56 65 39 58. correo electrónico: rosangelarr@yahoo.com

Recibido: marzo, 2010. Aceptado: junio, 2010.

Este artículo debe citarse como: Garrido C, Cano C, Salcedo M. Del Razo R, Alejandro A. Influenza A H1N1 (swine flu) en niños estudiados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Acta Pediatr Mex 2010;31(4):162-167.

En marzo y principios de abril del 2009, en México se elevó el número de informes de pacientes con una enfermedad parecida a la influenza en diversas áreas del país. Se trata de un nuevo virus influenza A H1N1 (swine flu) de origen porcino, con algunas características moleculares del americano y del euroasiático, porcino, aviar y de influenza humana, pero con una nueva combinación de genes en virus de influenza A humana o porcina ¹.

El primer aislamiento del virus de la influenza porcina en humanos ocurrió en 1974, ² lo que confirmó la hipótesis de que los virus de origen porcino de la influenza, podrían infectar a los humanos. Los cerdos tienen un papel

importante en la transmisión interespecies de la influenza, porque tienen receptores para ambos tipos de influenza, aviaria y humana ³, y en ellos puede existir la mezcla de los diferentes tipos.

El 16 abril del 2009, la Secretaría de Salud de México declaró alerta epidemiológica y tomó algunas medidas de aislamiento social para evitar la transmisión; se suspendieron las actividades escolares y algunas laborales; se cerraron restaurantes, cines, teatros, etc. El mayor número de casos confirmados fue el 26 abril y se reiniciaron las actividades sociales el 10 mayo. Para esa fecha existían 2,059 casos positivos y habían fallecido 56 enfermos, 82% de los cuales tenía entre 20 y 54 años de edad. Un mes después la Organización Mundial de la Salud informó 6,225 casos confirmados en 73 países, y declaró que se trataba de una pandemia el 11 de junio. El último informe oficial en México (7 de diciembre) señaló que había 66,323 afectados y 713 defunciones ⁴.

En esta serie se describen las características clínicas y epidemiológicas de niños con influenza A H1N1 (swine flu) atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas" (INER) en México.

MATERIAL Y MÉTODO

Se revisaron retrospectivamente los expedientes de niños -56% masculino- la mayoría procedentes del Distrito Federal (66.7%) con edades de 0 a 14 años hospitalizados en el INER con diagnóstico de influenza A H1N1 (swine flu) así como niños atendidos de forma ambulatoria positivos a dicho virus, de marzo a noviembre de 2009. Se analizaron las variables edad, sexo, procedencia, días de evolución previos a su admisión o a su consulta, esquema de vacunación, días de hospitalización, estancia en terapia intensiva y apoyo mecánico ventilatorio, principales signos y síntomas, comorbilidades, resultados de laboratorio y patrones radiológicos. Se recolectó la información en una base de datos ex profeso. Se realizó el análisis estadístico con el programa SPSS versión 17 para Windows. La información obtenida se analizó con medidas de tendencia central y de dispersión mediante promedio en el caso de variables numéricas continuas con distribución gaussiana. Para las variables categóricas se utilizaron proporciones, porcentajes.

Estudio microbiológico

Se obtuvieron exudados nasofaríngeos que se analizaron con la técnica Reacción de la Cadena de Polimerasa en Transcripción Reversa (TR-PCR) de acuerdo a las guías Centers for Disease Control and Prevention (CDC), desarrolladas, distribuidas y estandarizadas en México por este mismo organismo.

RESULTADOS

Los meses con mayor número de ingresos fueron octubre (47.2%) y septiembre (19.4%).

Los días de evolución previa atención en el Servicio de Urgencias fue de 1 a 9 días (media 4.5 días), el 16.7% tenía antecedente de contacto de influenza A H1N1, en todos los casos en el domicilio del paciente. El 33% se había vacunado contra influenza estacional 2008-2009. Los días de hospitalización iban de 5 a 27 (media de 10.3), seis pacientes requirieron tratamiento en Terapia Intensiva y de éstos, cinco recibieron ventilación mecánica (13%) y tres pacientes fallecieron.

Cuadro clínico. Todos los pacientes tuvieron tos; algunos ataque al estado general; fiebre mayor de 38° C en todos los casos (media 38.8 °C); dificultad respiratoria y rinorrea. Exploración física en la Sala de Urgencias. Hiperemia faríngea, dificultad respiratoria, estertores crepitantes, rinorrea y sibilancias. La saturación media (SO₂) por oximetría de pulso fue de 82% (mínimo 60%, máximo 93%) (Cuadro 1).

Las comorbilidades fueron asma y obesidad (Cuadro 2); 33 de los pacientes (91.7%) fueron tratados con oseltamivir.

Exámenes de laboratorio. Se encontraron en orden de frecuencia: leucopenia, leucocitosis, neutropenia, linfopenia, monocitosis; elevación de deshidrogenasa láctica (DHL) en 91% (media 510UI/L); elevación de la creatinofosfocinasa (CPK) en el 56% (media 156 UI/L). Todos los valores se compararon con los niveles aceptados por edad (Cuadro 3).

A todos los pacientes se tomó una radiografía de tórax. El patrón radiológico que predominó fue el alveolar en 21 pacientes (60%); el pulmón derecho fue el más afectado. Dos de los tres pacientes que fallecieron, mostraron un patrón de consolidación alveolar a su ingreso, que progresó en menos de 24 h a neumonía de focos múltiples; en el tercero, la radiografía de tórax era normal al momento de

Cuadro 1. Cuadro clínico y hallazgos a la exploración física

<i>Síntomas previos a su ingreso</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Tos	36	100
Ataque al estado general	31	86.1
Fiebre	30	83.3
Dificultad respiratoria	30	83.3
Rinorrea	25	69.4
Odinofagia	15	41.7
Anorexia/Hiporexia	13	36.1
Mialgia	12	33.3
Cefalea	11	30.6
Vómito	9	25.0
Diarrea	8	22.2
Sibilancias	5	13.9
Artralgias	5	13.9
Dolor abdominal	3	8.3
Dolor en tórax	1	2.8
Hiperemia faríngea	32	89.0
Dificultad respiratoria	31	86.0
Estertores crepitantes	25	69.0
Rinorrea	21	58.0

Cuadro 2. Comorbilidad

	<i>N</i>	<i>(%)</i>
Ninguna	21	58.3
Asma	6	16.7
Obesidad	4	11.1
Síndrome de apnea obstructiva del sueño	1	2.8
Retraso del neurodesarrollo	1	2.8
Neuropatía intersticial	1	2.8
Neuropatía crónica	1	2.8
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	1	2.8

su ingreso y 72 h después mostró cambios radiológicos compatibles con neumonía de focos múltiples (Figuras 1 y 2).

El segundo dato radiológico más frecuente fue un patrón en vidrio despulido en 18 pacientes (51%) e hiperinsuflación en 13 (13%) (Figuras 3 y 4).

DISCUSION

En el INER la pandemia se manifestó por un incremento en el número de pacientes con neumonías atípicas, especialmente en adultos jóvenes. En niños las manifestaciones clínicas variaron desde manifestaciones respiratorias superiores leves hasta neumonía rápidamente progresiva con evolución fatal.

El comportamiento en los niños fue diferente, no sólo en el número de pacientes atendidos como sospechosos, aunque fueron mucho menores que los adultos, sino que la mayoría tuvo síntomas respiratorios leves y sin un patrón específico. En un informe de nuestro hospital ⁵ con una mayoría de adultos, 100% tuvo fiebre mayor de 38° C, tos y disnea o dificultad respiratoria; 56% requirió ventilación mecánica y 72% tuvo síntomas de inicio súbito. Otro informe con la estadística norteamericana es el de influenza A H1N1 (swine flu) más extenso, menciona que predomina la población adulta, en donde se señalan síntomas como fiebre 94%, tos 92%, y dolor de garganta 66%; 25% con diarrea y vómito ¹.

En relación a la influenza estacional, el padecimiento es más severo en niños y adultos mayores de 65 años, razón por la cual se establecen campañas de vacunación en invierno. El desarrollo del virus de influenza H1N1 de origen porcino es diferente y es más frecuente en adultos entre los 20 y 45 años de edad, y con un número elevado de complicaciones.

Lister et al ⁷ señalan una edad media de 2.7 años en influenza estacional. La edad de presentación de la influenza H1N1 es mayor. En nuestro estudio, la edad media fue de 6.1 años parecido al del Reino Unido de 5.7 años ⁶ y en el estudio de Lister et al ⁷ en pacientes que estuvieron en la Unidad de Cuidados Intensivos, la media fue de nueve años.

De los tres casos de nuestro estudio que fallecieron, la evolución fue de una neumonía rápidamente progresiva hasta llegar a falla respiratoria que requirió ventilación mecánica. Al final la muerte ocurrió por falla orgánica múltiple.

Un factor que contribuyó a la muerte fue el retraso del diagnóstico; dos de nuestros pacientes muertos, uno de nueve y otro de 13 años, eran previamente sanos y sin antecedentes patológicos de importancia. Fueron los primeros casos confirmados en nuestro hospital. Hay que señalar que se desconocía el problema al inicio de la epidemia y

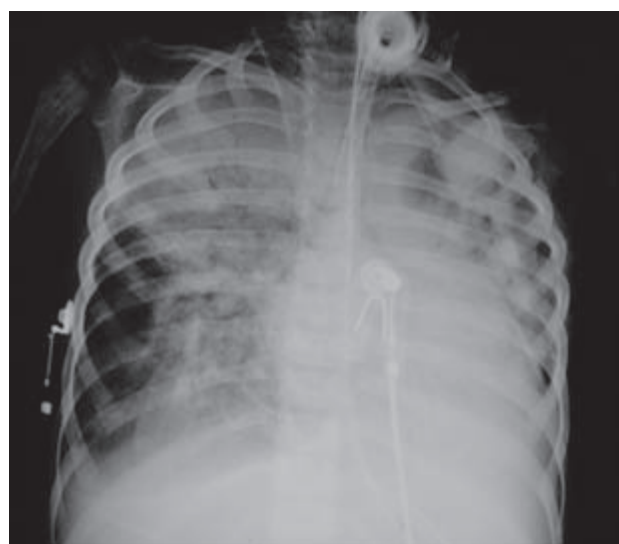
Cuadro 3. Exámenes de laboratorio

	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIA	DE
Leucocitos ($10^3/\text{mm}^3$)	2600	19200	7272.22	4342.98
Neutrófilos ($10^3/\text{mm}^3$)	864	15610	5110.52	3660.71
Linfocitos ($10^3/\text{mm}^3$)	232	7450	1570.64	1483.53
Monocitos ($10^3/\text{mm}^3$)	23	1766	437.61	3903.70
Hb	10.7	16.2	13.31	1.33
Plaquetas ($10^3/\text{mm}^3$)	86 000	441 000	211 138	85 013
TGO (UI/L)	16	234	78.67	53.16
TGP (UI/L)	13	225	40.36	38.28
DHL (UI/L)	102	1964	510.89	500.39
CPK (UI/L)	100	950	196.16	217.79
Glucosa (mg/dL)	0.22	3.60	0.58	0.54
Urea(mg/dL)	1.6	10.9	4.98	1.98
Nitrógeno uréico (mg/dL)	125	146	137.15	4.27
Creatinina (mg/dL)	2.7	5.9	3.80	0.63

**Figura 1.** Radiografía de tórax que muestra opacidad homogénea con broncograma aéreo en los lóbulos medio e inferior derecho.

además debido a un virus no conocido, lo que explica el retraso del diagnóstico y del tratamiento.

Cuando ocurrió el tercer fallecimiento, un niño de tres años, ya se tenía conocimiento de la situación epidemiológica y de la nueva pandemia; sin embargo, los factores que contribuyeron en el desenlace fatal fueron las múltiples comorbilidades del paciente: retraso del neurodesarrollo, neumopatía crónica por aspiración, desnutrición y síndrome de apnea obstructiva del sueño grave por malformación de la vía aérea. Conforme avanzó la pandemia existió mayor sensibilización en pacientes

**Figura 2.** Radiografía de un paciente con influenza A H1N1 que requirió traqueostomía y ventilación mecánica debido a que desarrolló síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA). Se observa un patrón alveolar diseminado compatible con neumonía de focos múltiples.

y en médicos, lo que permitió hacer el diagnóstico y dar tratamiento oportuno.^{1,8}

En la Surveillance for Pediatric Deaths Associated with 209 Pandemic Influenza en EE.UU. se informó que 67% de las muertes pediátricas por A H1N1, se debieron a factores de riesgo y de éstos, 92% a variadas alteraciones del neurodesarrollo⁹. En el estudio de Lister et al⁷ hallaron comorbilidades en cuatro de las cinco muertes de pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados



Figura 3. Radiografía de tórax que muestra datos de hiperinsuflación pulmonar bilateral en un niño con influenza A H1N1.



Figura 4. Radiografía de tórax de un niño con influenza H1N1. El dato principal es un patrón en vidrio esmerilado en el hemitórax derecho.

Intensivos; tres de ellos tenían alteraciones del neuro-desarrollo.

Según los resultados de laboratorio sugerimos que un paciente con cifra normal o baja de leucocitos, linfopenia, monocitosis, elevación de deshidrogenasa láctica (DHL) y creatininfosfoquinasa (CPK), son altamente sugestivas de infección por influenza A H1N1 (swine flu).

Existen varias incógnitas sobre el comportamiento de la influenza A H1N1 en relación a su transmisión y al aislamiento. En un estudio sobre transmisión de influenza porcina en 1991, se encontró que el periodo de transmisión potencial de los virus de influenza porcina era de uno a cinco días después de la exposición, periodo de incubación usual de los virus de influenza humanos.¹⁰ La CDC refiere que es desde un día antes del inicio de los síntomas hasta siete días después. La información actual sobre el comportamiento del nuevo virus indica un periodo de transmisión mayor a lo relatado previamente¹¹.

La aparente elevada frecuencia de síntomas gastro-intestinales comparado con la influenza estacional, hace necesario practicar estudios para determinar si el virus infecta tubo digestivo y si las heces o el vómito podrían ser infectantes¹². En nuestra serie sólo hubo 20% de síntomas gastrointestinales, pero ninguna de las muestras de materia fecal resultó positiva.

Desconocemos cuanto tiempo deben permanecer aislados los pacientes aun con tratamiento, ya que se ha descrito en caso de influenza estacional, que los adultos eliminan virus uno a tres días después de iniciados los síntomas y que los niños pueden eliminar virus hasta diez días más⁸.

CONCLUSION

La experiencia adquirida en el INER durante la epidemia de influenza mostró menor morbilidad y mortalidad en niños que adultos. La mayoría de los pacientes fueron tratados de forma ambulatoria. Nuestro estudio es únicamente de pacientes hospitalizados con evolución moderada a severa, cuyos marcadores sugestivos de neumonía por influenza fueron leucocitos normales, DHL y CPK elevada.

Aun cuando estamos más sensibilizados con la situación epidemiológica y ello nos permite hacer el diagnóstico y dar tratamiento oportuno, la posibilidad de un repunte aún más severo nos exigió intensificar las medidas preventivas.

En la unificación de la nomenclatura actual, se menciona al virus como “2009 H1N1 influenza virus”, esto es, virus de influenza H1N1 2009, para identificarlo de forma más precisa¹².

Agradecimiento

Al grupo de residentes del hospital por el trabajo extra realizado durante la urgencia epidemiológica.

REFERENCIAS

1. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team* NEJM 2009;360:2605-15.
2. Smith TF, Burgert EO Jr, Dowdle WI, Noble GR, Campbell RJ, Van Scoy RE. Isolation of swine influenza virus from autopsy lung tissue of man. N Engl J Med 1976;294:708-10.
3. Ito T, Cauceiro JN, Keim S, Baum LG, Krauss S, Cashucci MR, Donatelli I, Kida H, Paulson JC, Webster RG, Kawaoka Y. Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potencial. J Virol 1998;72:767-73.
4. Secretaria de Salud México. Estadísticas. Available at URL <http://portal.salud.gob.mx/contenidos/noticias/influenza/estadisticas>. Accessed 10th december 2009.
5. Perez-Padilla R, De la Rosa-Sanboni M, Parra-de León S, Hernández M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, Ramírez-Venegas A, Rojas-Serrano J, Ormsby CE, Higuera A, Mondragón E, Córdova-Villalobos JA. INER Working Group Influenza. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. N Engl J Med 2009;361:680-9.
6. Hackett S, Hill L, Patel J, Ratnaraja N, Ifeyinwa A, Farooqi M, Nusgen U, Debenhan P, Gandhi B, Makwana N, Smit E, Welch S. Clinical characteristics of paediatric H1N1 admissions in Birmingham, UK. Lancet 2009;374:605.
7. Lister P, Reynolds F, Parslow R, Chan A, Cooper M, Plunkett A, Riphagen S. Swine-origin influenza virus H1N1, seasonal influenza virus, and critical illness in children. Lancet 2009;374:605-6.
8. Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection- United States, April-August 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58(34):941-7.
9. Beigel J. Influenza. Crit Care Med 2008;36:2660-6.
10. Interim Guidance for Infection Control for Care of Patients with Confirmed or Suspected Swine Influenza A (H1N1) Virus Infection in a Healthcare Setting. CDC. October 14, 2009.
11. Weekly epidemiological record. OMS. No. 21, 22 mayo 2009.