

## Excreción viral prolongada en un paciente pediátrico inmunocomprometido con influenza A H1N1 (2009): reporte de un caso y revisión de la literatura

Dr. José Alberto Carranco Dueñas\*

### RESUMEN

Información reciente sugiere que hasta el 80% de los pacientes infectados con influenza A H1N1 (2009) continúan excretando el virus al día 5, 40% al día 7, y 10% al día 10. También se ha descrito que los niños y los adultos jóvenes pueden continuar excretando virus por hasta 10 o más días, y pacientes con cualquier tipo de inmunocompromiso incluso por semanas, sin haber determinado con exactitud el tiempo de excreción en este tipo de pacientes. Se presenta el caso de un paciente con leucemia aguda linfoblástica infectado con influenza A H1N1 2009, documentando la excreción viral por más de tres semanas.

**Palabras clave:** Excreción viral, inmunocompromiso, influenza A H1N1.

### ABSTRACT

*Recent information suggests that up to 80% of patients with influenza A H1N1 (2009) continue to shed the virus at day 5, 40% at day 7, and 10% at day 10. It has also been described that children and young adults can shed virus for 10 or more days, and immunosuppressed patients can shed the virus even for weeks; it has not been established the exact shedding period in this patients. We present a patient with acute lymphoblastic leukemia infected with influenza A H1N1 (2009) in whom we documented viral shedding for over three weeks.*

**Key words:** Viral shedding, immunocompromise, influenza A H1N1.

### INTRODUCCIÓN

El periodo de incubación del virus de la influenza A H1N1 se ha estimado entre 1 y 7 días, similar al de la influenza estacional;<sup>1,2</sup> en la literatura se ha descrito que una persona infectada inicia la excreción del virus el día previo al inicio de los síntomas, con un pico máximo de carga viral entre el segundo y tercer día posteriores a los síntomas, independientemente de la severidad de la enfermedad, y continúa la excreción por lo menos hasta la resolución de los síntomas, en promedio seis días, cesando antes en pacientes que recibieron

tratamiento antiviral en las primeras 24 horas del inicio de la sintomatología.<sup>1-3</sup> Los pacientes con cualquier tipo de inmunocompromiso pueden excretar el virus incluso por semanas; también se han documentado las duraciones máximas de excreción del virus durante la enfermedad en niños inmunocompetentes (menos de 14 días), adultos (menos de 5.5 días), receptores de trasplante autólogo de células totipotenciales (HSCT), (6.7 días) y trasplante alogénico HSCT (11.1 días);<sup>4</sup> se ha asociado la excreción viral persistente por más de dos semanas con linfocitopenia, más que con granulocitopenia al inicio de los síntomas, existiendo una fuer-

\* Pediatra Infectólogo egresado del Instituto Nacional de Pediatría.

te correlación entre aclaramiento viral total y reconstitución linfocitaria.

En el caso de los virus de influenza estacional la duración media de la excreción se ha reportado entre 4 y 8 días, y en pacientes hospitalizados se ha reportado entre 5 y 7 días. Respecto a la cepa H1N1 2009 del virus, se ha demostrado en modelos animales que se replica de manera más eficiente que el virus estacional en el tracto respiratorio.<sup>1-3</sup>

Se ha documentado que cerca de la mitad de los casos hospitalizados con infección por influenza A H1N1 2009 son menores de 18 años; así mismo se ha demostrado que el beneficio del tratamiento antiviral es mayor si se inicia de manera temprana.<sup>5-7</sup>

### DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de un paciente masculino de 14 años de edad, con diagnóstico de base leucemia linfoblástica aguda con dos años de evolución y en su mes 23 de remisión completa continua, quien es internado por acudir con cuadro de tres días de evolución con astenia y adinamia; al segundo día presenta fiebre de 38.5 °C, recibiendo tratamiento con ácido mefenámico (500 mg tres veces al día), evolucionando con aumento de la fiebre a 38.7 °C, sin ceder al manejo antipirético; se agrega posteriormente tos seca, rinorrea hialina, congestión nasal, por lo que acude a Urgencias.

A su ingreso febril, taquicárdico, polipneico, saturado por pulsoximetría sin aporte de oxígeno 88%, reportándose biometría hemática con leucopenia (1,900), neutropenia leve (1,500), linfopenia (130) y trombocitopenia (34 mil). Se administra una carga de cristaloides 20 mL/kg/día, se diagnostica sepsis grave de foco pulmonar, por los factores de riesgo del paciente para desarrollo de bacteriemia, así como cuadro clínico compatible con influenza; se inicia cobertura antimicrobiana con ceftriaxona, dicloxacilina, y antiviral con zanamivir 10 mg cada 12 horas, así como hidrocortisona 2 mg/kg/día por cinco días. El primer día hospitalizado se reporta reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR) positiva para influenza A H1N1, completando cinco días de manejo antiviral.

El paciente evoluciona persistiendo con fiebre; al octavo día de tratamiento se cambia el esquema antimicrobiano con dicloxacilina por vancomicina, continuando manejo con ceftriaxona; se reporta nueva biometría hemática con linfopenia persistente (400). Persiste con fiebre, hasta 38.9 °C, hipoventilación pulmonar basal derecha, se cambia manejo antimicrobiano ceftriaxona por meropenem al décimo cuarto día, reportando proteína C reactiva (PCR) < 0.316. Por mala evolución, así como clínicamente foco infeccioso a nivel pulmonar y estudio de laboratorio que apoyan infección de probable etiología viral (linfopenia persistente, proteína C reactiva

normal) y por la condición de base del paciente se considera que el cuadro infeccioso pulmonar no ha sido resuelto, por lo que se toma nueva RT-PCR para influenza reportándose positiva para A H1N1 al décimo séptimo día de internamiento, por lo que se inicia tratamiento con oseltamivir 75 mg cada 12 horas.

El paciente evoluciona con mejoría clínica sin fiebre, sin datos de dificultad respiratoria, egresando al vigésimo tercer día, y sexto día de manejo con oseltamivir para completar 10 días de manera ambulatoria.

### ANÁLISIS DEL CASO

En el caso de nuestro paciente se determinó que el tratamiento inicial de zanamivir, a pesar de haber sido adecuado en dosis y en duración, no fue efectivo, lo que se demuestra por el hecho de no presentar mejoría clínica posterior a los cinco días del antiviral, y presentando una excreción viral prolongada de por lo menos 21 días (tomando en cuenta el día previo al inicio de sintomatología) con una nueva RT-PCR positiva para influenza A H1N1, mejorando la sintomatología con el nuevo tratamiento de 10 días con oseltamivir. El periodo de incubación del virus de la influenza A H1N1 se ha estimado entre 1 y 7 días, similar al de la influenza estacional; en la literatura se ha descrito que una persona infectada inicia la excreción del virus el día previo al inicio de los síntomas, con un pico máximo de carga viral entre el segundo y tercer día posterior a los síntomas, independientemente de la severidad de la enfermedad, y continúa la excreción por lo menos hasta la resolución de los síntomas, en promedio seis días, cesando antes en pacientes que recibieron tratamiento antiviral en las primeras 24 horas del inicio de la sintomatología.<sup>8-11</sup>

La carga viral se mantiene alta durante el periodo febril y se relaciona de manera inversa conforme pasan los días posteriores al inicio de la fiebre.<sup>12</sup> La mayor carga viral puede ser reflejo de la gravedad de la enfermedad o de alguna alteración en la inmunidad del huésped, requiriendo atención inmediata y tratamiento agresivo.

Se ha detectado RNA viral de manera prolongada en la presencia de condiciones coexistentes, siendo mayor el periodo de excreción en inmunocomprometidos. Los niños excretan el virus por más tiempo que pacientes mayores.<sup>12</sup>

Se ha documentado que tanto en influenza estacional como en la influenza A H1N1 la carga viral alcanza su máximo valor entre el primer y segundo días posteriores al inicio de la sintomatología en adultos sanos con o sin oseltamivir. En un estudio iniciado con oseltamivir antes de dos días de presentar la sintomatología, la carga viral al sexto día de tratamiento era indetectable, esto es, un día posterior al término del tratamiento antiviral.<sup>13</sup>

El control temprano de la carga viral en el curso de la enfermedad en pacientes no tratados con oseltamivir puede explicarse por acción de la inmunidad innata, se-

guida de la respuesta inmune adaptativa de manera temprana, posiblemente la respuesta de los linfocitos T citotóxicos contra epítopes de proteínas internas o proteínas de superficie no neutralizantes comunes a todos los virus de influenza A.<sup>13</sup> La falla en montar esta respuesta inmune temprana por inmunodeficiencias tanto humoral como celular, uso de fármacos inmunosupresores, o inmunoparesia transitoria secundaria a coinfecciones severas concomitantes puede predisponer a algunos pacientes a desarrollar una progresión clínica severa.<sup>13,14</sup>

Información reciente sugiere que hasta el 80% de los pacientes continúan excretando virus al día 5, 40% al día 7, y 10% al día 10.<sup>9</sup> También se ha descrito que los niños y los adultos jóvenes pueden continuar excretando virus por hasta 10 o más días, y pacientes con cualquier tipo de inmunocompromiso incluso por semanas,<sup>9</sup> así como también se han documentado las duraciones máximas de excreción del virus durante la enfermedad en niños inmunocompetentes (menos de 14 días), adultos (menos de 5.5 días), receptores de trasplante autólogo de células totipotenciales (HSCT), (6.7 días) y trasplante alogénico HSCT (11.1 días),<sup>4</sup> y se ha asociado la excreción viral persistente por más de dos semanas con linfocitopenia, más que con granulocitopenia al inicio de los síntomas, existiendo una fuerte correlación entre aclaramiento viral total y reconstitución linfocitaria.<sup>4</sup> La carga viral refleja la interacción dinámica entre la replicación y el aclaramiento del virus por los mecanismos de defensa del huésped.<sup>13,14</sup> Los factores que causan infección prolongada de tracto respiratorio por virus de influenza y que determinan su impacto clínico y el desarrollo de virus resistentes a los fármacos no son claros. Particularmente en niños y en pacientes inmunocomprometidos, la excreción viral prolongada se asocia con una mayor incidencia de fármaco-resistencia durante el tratamiento antiviral. La frecuencia con la que esta excreción viral prolongada del virus de influenza ocurre, las consecuencias clínicas de esta condición, el desarrollo de resistencia antiviral, y su correlación con la disfunción de la inmunidad celular se desconocen.<sup>4</sup> Existen reportes en pacientes inmunocomprometidos a quienes se les tomó una segunda muestra de RT-PCR para influenza A H1N1 con el fin de documentar el aclaramiento del virus por la persistencia de la sintomatología, siendo el paciente con mayor tiempo de excreción en estos estudios una niña de seis años con neuroblastoma (17 días). Todos los pacientes de esta serie persistieron con la excreción del virus a pesar de haber recibido un curso de oseltamivir.<sup>15</sup> Dulek et al. reportaron el caso de una niña de dos años con trasplante alogénico de médula ósea en quien se documentó con RT-PCR la excreción viral por 33 días.<sup>16</sup>

Se sabe que el zanamivir reduce ligeramente el tiempo de mejoría en la sintomatología en adultos (no en niños) con enfermedad similar a influenza.<sup>17</sup>

La presencia de mayores comorbilidades, retraso en el inicio del tratamiento antiviral, así como la persistencia de síntomas respiratorios (tos, odinogafía, rinorrea, congestión nasal) más allá de cinco días después de iniciado el tratamiento, se asocian con una excreción prolongada del virus.<sup>7,14</sup>

La dosis óptima de los inhibidores de neuraminidasa en pacientes inmunocomprometidos o gravemente enfermos no se ha establecido, aunque algunos expertos recomiendan dosis altas al inicio del tratamiento para prevenir selección de resistencia antiviral; también periodos prolongados de tratamiento como 10 días de oseltamivir y 15 días de zanamivir en pacientes pediátricos (hay reportes anecdóticos de hasta 52 días de oseltamivir y 20 días de zanamivir).<sup>15,16</sup>

En el caso de nuestro paciente se determinó que el tratamiento inicial de zanamivir, a pesar de haber sido adecuado en dosis y en duración, no fue efectivo, lo que se demuestra por el hecho de no presentar mejoría clínica posterior a los cinco días del antiviral, y presentando una excreción viral prolongada de por lo menos 21 días (tomando en cuenta el día previo al inicio de sintomatología) con una nueva RT-PCR positiva para influenza A H1N1, mejorando la sintomatología con el nuevo tratamiento de 10 días con oseltamivir, lo cual apoya lo documentado en la literatura que es necesario individualizar los casos para el tratamiento teniendo en cuenta las comorbilidades de cada paciente.

Se ha demostrado que los pacientes con LAL sí montan una respuesta inmune con la vacuna, pero con títulos bajos de anticuerpos comparados con controles sanos. En los adultos mayores de 65 años se ha aprobado una vacuna con cuatro veces más la dosis antigénica, ya que en esta población se ha documentado una pobre respuesta con la dosis estándar. Esto se ha traspolado en algunos estudios en pacientes pediátricos con LAL donde se ha demostrado la seguridad y tolerabilidad de esta vacuna con dosis antigénicas altas comparándola con la vacuna de dosis estándar, pero se necesitan más estudios para evaluar la inmunogenicidad en este tipo de pacientes.<sup>18,19</sup>

## CONCLUSIONES

Como en el paciente del caso, se debe tener en consideración la administración por más días del medicamento, justificado por el hecho ya descrito y cada vez con más publicaciones al respecto de la excreción prolongada en pacientes inmunocomprometidos así como en niños; se debe considerar así mismo en los pacientes con algún tipo de inmunocompromiso la administración de dosis mayores a las convencionales de antivirales al inicio del tratamiento, para prevenir selección de resistencia antiviral, aunque en este punto aún se necesita mayor evidencia al respecto.<sup>5,6</sup>

La duración de la excreción viral parece ser un factor importante para determinar la infectividad y la transmisibilidad, y debe tenerse en cuenta para desarrollar medidas de prevención y control de las infecciones virales.<sup>13,14</sup> Los pacientes inmunocomprometidos pueden excretar virus de influenza por periodos prolongados cuando están infectados, lo cual puede resultar en brotes nosocomiales y en el desarrollo de cepas resistentes, por lo que también se debe tener en mente la vacunación oportuna en este tipo de pacientes, así como considerar en el futuro (basado en la evidencia que se vaya presentando) el uso de vacunas de altas dosis antigénicas en pacientes inmunocomprometidos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Maines TR, Jayaraman A, Belser JA et al. Transmission and pathogenesis of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses in ferrets and mice. *Science*. 2009; 325: 484-487.
2. Munster VJ, de Wit E, van den Brand JM et al. Pathogenesis and transmission of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza virus in ferrets. *Science*. 2009; 325: 481-483.
3. Itoh Y, Shinya K, Kiso M et al. *In vitro* and *in vivo* characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature*. 2009; 460: 1021-1025.
4. Gooskens J, Jonges M, Claas EC. Prolonged influenza virus infection during lymphocytopenia and frequent detection of drug-resistant viruses. *J Infect Dis*. 2009; 199 (10): 1435-1441.
5. Ling LM, Chow AL, Lye DC, Tan AS. Effects of early oseltamivir therapy on viral shedding in 2009 pandemic influenza A H1N1 virus infection. *Clin Infect Dis*. 2010; 50: 963-969.
6. Aoki FY, Boivin G. Influenza virus shedding: excretion patterns and effects of antiviral treatment. *J Clin Virol*. 2009; 44: 255-261.
7. World Health Organization. Global Alert and Response (GAR); Pandemic (H1N1) 2009-Update. World Health Organization, 2009.
8. Sullivan SJ, Jacobson RM, Dowdle WR, Poland GA. 2009 H1N1 influenza. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85 (1): 64-76.
9. Klimov AI, Rocha E, Hayden FG, Shult PA, Roumillat LF, Cox NJ. Prolonged shedding of amantadine-resistant influenza A viruses by immunodeficient patients: detection by polymerase chain reaction-restriction analysis. *J Infect Dis*. 1995; 172 (5): 1352-1355.
10. Ng S, Cowling BJ, Fang VJ. Effects of oseltamivir treatment on duration of clinical illness and viral shedding and household transmission of influenza virus. *Clin Infect Dis*. 2010; 50 (5): 707-714.
11. To KK, Hung IF, Li IW. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection. *Clin Infect Dis*. 2010; 50 (6): 850-859.
12. Jain S, Kamimoto L. The 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus hospitalization investigation team. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1935-1944.
13. Li IW, Hung IF, To KK. The natural viral load profile of patients with pandemic 2009 influenza A (H1N1) and the effect of oseltamivir treatment. *Chest*. 2010; 137 (4): 759-768.
14. Ryoo et al. Factors promoting the prolonged shedding of the pandemic (H1N1) 2009 influenza virus in patients treated with oseltamivir for 5 days. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013; 7 (5): 833-837.
15. Redelman-Sidi G, Sepkowitz KA. 2009 H1N1 influenza infection in cancer patients and hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Infect*. 2010; 60: 257-263.
16. Dulek DE, Williams JV, Creech CB. Use of intravenous zanamivir after development of Oseltamivir resistance in critically ill immunosuppressed child infected with influenza A H1N1 virus. *Clin Infect Dis*. 2010; 50 (11): 1493-1496.
17. Heneghan CJ, Onakpoya I. Zanamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports. *BMJ*. 2014; 348: g2547.
18. Goossen GM, Kremer LC, van de Wetering MD. Influenza vaccination in children being treated with chemotherapy for cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (2): CD006484.
19. McManus M, Frangoul H. Safety of high dose trivalent inactivated influenza vaccine in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61: 815-820.

Dirección para correspondencia:  
Dr. José Alberto Carranco Dueñas  
Hospital HMG Coyoacán. Consultorio 1029.  
Arbol de Fuego Núm. 80, Col. El Rosario,  
04380, Del. Coyoacán, México, D.F.  
E-mail: carranco@email.com