

Ver editorial en página 503

## Rol de la Nefrología en la pandemia por Influenza A (H1N1). Puesta al día

A. Vallejos

Servicio de Nefrología. Hospital Argerich. Buenos Aires, Argentina.

Coordinación Nacional del Grupo de Trabajo de Hemodiálisis. Sociedad Argentina de Nefrología

Nefrología 2009;29(6):576-581.

### RESUMEN

En junio de 2009, la OMS declaró la pandemia por virus de la influenza A de origen porcino (H1N1). Desde entonces, los nefrólogos fuimos afectados en varias de nuestras actividades. Disminuyó la asistencia al trabajo del personal de salud al cuidado de pacientes renales crónicos. Aparecieron nuevos casos de fallo renal agudo asociados a la infección viral, la mayoría en adultos jóvenes, con alta tasa de mortalidad. Hubo contagios en pacientes trasplantados renales y se retrajo transitoriamente la procuración de órganos en la semanas de mayor contagio. Entidades científicas se movilizaron para consensuar protocolos de evaluación y tratamiento con el fin de disminuir el impacto de la pandemia en pacientes renales.

**Palabras clave:** Pandemia. Influenza A(H1N1). Fallo Renal Agudo. Hemodiálisis. Trasplante Renal. Procuración de órganos.

### ABSTRACT

*In June 2009, WHO declared pandemic swine origin influenza A virus (H1N1). Since then, nephrologists were involved in several of our activities. Decreased work attendance of healthcare for chronic renal patients. Appeared new cases of acute renal failure associated with viral infection, mostly in young adults, with high mortality rate. There were infections in renal transplant patients and temporarily decreased the organs procurement in the weeks of further spread. Scientific institutions were mobilized to agree on protocols for assessment and treatment in order to lessen the impact of the pandemic in renal patients.*

**Key words:** Pandemic. Swine origin influenza A virus (H1N1). Acute renal failure. Hemodialysis. Renal transplantation. Organs procurement.

### INTRODUCCIÓN

A comienzos de abril del presente año, se identificó un nuevo virus de la Influenza A, hemaglutinina tipo 1 y neuraminidasa tipo 1 (H1N1), con cambios significativos en ambas proteínas, un 27,2% y un 18,2% de la secuencia de aminoácidos, respectivamente, si se comparan con la cepa previa H1N1 aislada en el año 2008, lo cual conlleva una carencia de inmunidad en la población, a excepción de algunas perso-

nas mayores de 60 años<sup>1</sup>, y una alta transmisibilidad interhumana<sup>2,3</sup>. Se ha diseminado amplia y rápidamente en ambos hemisferios, elevando el alerta de la Organización Mundial de la Salud (OMS) a fase 6 de pandemia hacia el 10 de junio. Teniendo en cuenta el contexto histórico, potencialmente podría infectar al 30% de la población mundial<sup>4</sup>. Este nuevo virus de origen porcino (S-OIV; *swine origin influenza virus*), se presenta clínicamente con un cuadro febril respiratorio tipo Influenza, que va desde una enfermedad leve a grave y, aunque puede afectar a todas las edades, el 80% se han dado en menores de 30 años. Tanto la fiebre como la tos se presentan en más del 90% de los casos, y en el tercio de ellos se asocian con síntomas gastrointestinales (vómitos y diarreas). Se observa la misma distribución por sexos<sup>5,6</sup> y tiene una adecua-

**Correspondencia:** Augusto Vallejos

Servicio de Nefrología.

Hospital Argerich. Buenos Aires, Argentina.

acvallejos@yahoo.com.ar

da respuesta terapéutica a los inhibidores de la neuraminidasa, oseltamivir y zanamivir<sup>7</sup>.

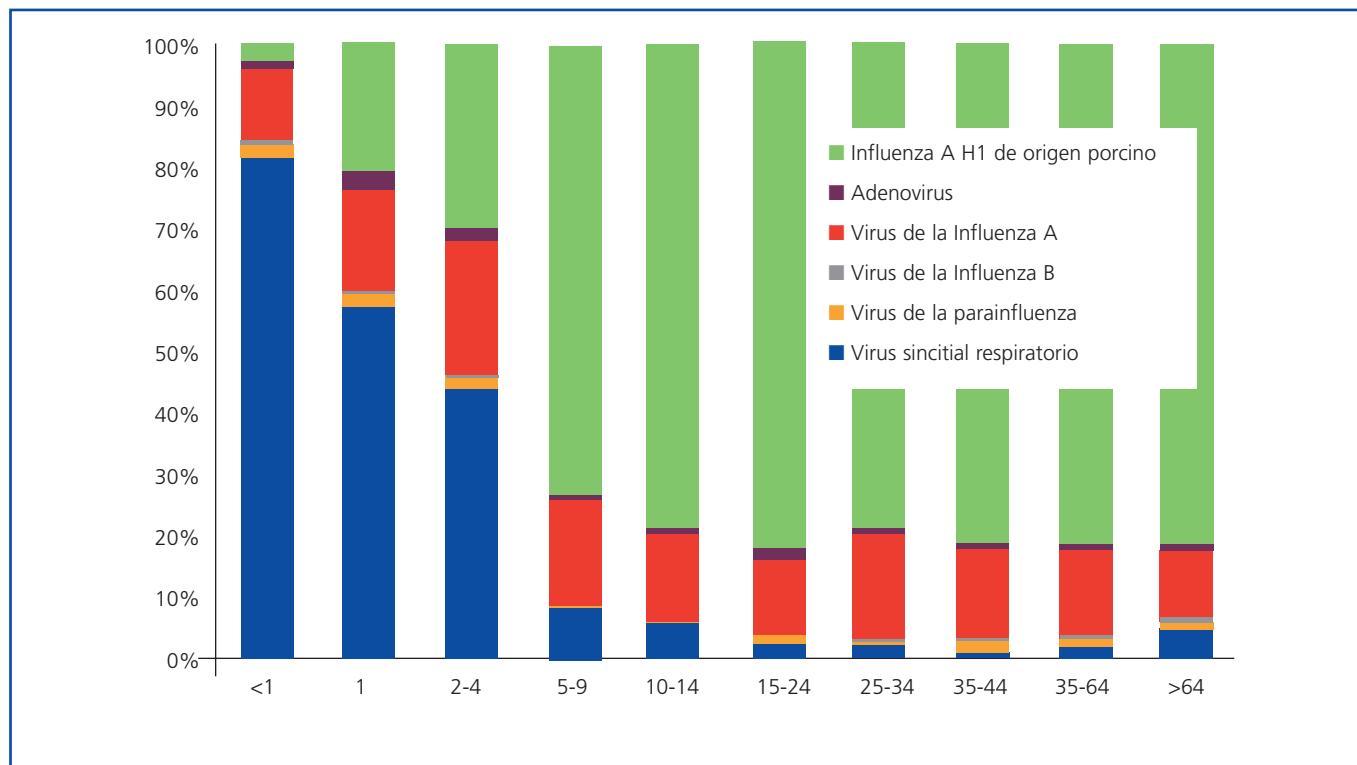
El nefrólogo tiene un rol importante en esta pandemia. La afectación del equipo de salud que atiende a pacientes con problemas renales, la insuficiencia renal aguda asociada con la infección por S-OIV (H1N1), la afectación de pacientes con problemas renales crónicos [sometidos a trasplante, a diálisis y bajo tratamiento con diálisis peritoneal (DP)], y la donación de órganos en áreas donde cohabitan pacientes infectados son algunos de los problemas que tiene actualmente la presente pandemia.

### AFECTACIÓN DEL EQUIPO DE SALUD ESPECIALIZADO EN PACIENTES RENALES

Aunque existe una importante asimetría entre los países de la región, globalmente podemos decir que la cantidad de enfermeros entrenados en tratamientos de sustitución renal y los médicos especializados en nefrología son escasos en Latinoamérica y esto se contrapone el incremento en la incidencia de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) que necesitan terapias de reemplazo<sup>8,9</sup>. El cuidado del equipo de salud durante una pandemia es prioritario. El lavado de manos frecuente, el uso de equipamiento y estrategias específicos para el tratamiento de pacientes infectados disminuyen el contagio del personal<sup>10</sup>. Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el impacto global está siendo de grado moderado en países como Uruguay, y de grado leve en Estados Unidos. Nuestro país, Argentina, no ha comunicado este dato a la OPS, pero está claro que en algunas unidades de diálisis el nivel de absentismo ha llegado a ser de un tercio del personal. Esto se debe a varios factores; el primero es el contagio del agente de salud (enfermero, médico, administrativo, etc.) que lo aísla durante una semana en su domicilio, para evitar el contacto con los pacientes y con el resto del equipo. En segundo lugar, por reglamentación gubernamental, el personal de alto riesgo infectológico, por ejemplo, embarazadas, enfermos con problemas bronquiales crónicos o inmunosuprimidos hacen uso de permisos obligatorios hasta que finalice la pandemia. Por último, como medida de precaución el Ministerio de Educación ordenó el cierre de escuelas, basándose en estrategias no farmacológicas que han demostrado ser efectivas para mitigar la pandemia<sup>11</sup>. Esto generó en el área metropolitana que muchos niños se quedasen en su domicilio, lo que obligó al personal, especialmente a las madres de los menores, a pedir permisos especiales para quedarse en sus hogares al cuidado de sus hijos. Por todas estas razones, la Sociedad Argentina de Nefrología, junto con empresas y entidades nucleares en los centros de diálisis, elaboraron recomendaciones a fin de proteger el personal de salud, y para prevenir y tratar adecuadamente a los pacientes bajo tratamiento dialítico.

### FALLO RENAL AGUDO ASOCIADO CON INFLUENZA A (H1N1)

Desde los primeros casos en México, EE.UU. y Canadá, se comunicó que los pacientes infectados podían evolucionar con un cuadro respiratorio grave<sup>12,13</sup> y alguno de estos casos con fallo renal agudo (FRA). El caso habitual que observamos en nuestro país es el paciente adulto joven, con o sin comorbilidades, que evoluciona rápidamente en 2-3 días desde el comienzo de los síntomas hacia la insuficiencia respiratoria aguda (IRA), y que requiere asistencia respiratoria mecánica (ARM) por hipoxemia grave persistente, generalmente con valores de PAFI <150. Durante la primera semana de ARM puede suscitarse el FRA oligúrico con necesidad de sustitución renal. El FRA no es diferente al referido en casos de Influenza estacional, particularmente en pediatría<sup>14</sup>. Se da en el contexto del síndrome inflamatorio sistémico propio de infección viral, en lo que algunos infectólogos denominan «sepsis viral», con disfunción multiorgánica, en este caso respiratoria, hemodinámica, hepática, renal y hematológica. La afectación renal de la sepsis es por hipoperfusión mediada por citocinas y otros sistemas endocrinos, y en ocasiones se añade una coagulación intravascular diseminada<sup>15</sup>. El órgano de mayor impacto en la infección por Influenza es el pulmón, por lo cual otro mecanismo de lesión renal, probablemente, es la isquemia inducida por hipoxemia grave persistente. Está clara la asociación de ésta con la afectación aguda renal<sup>16-18</sup>. Por último, la rabdomiólisis es la causa más referida de lesión renal en la Influenza estacional<sup>19-27</sup>. La rabdomiólisis induce una agresión por vasoconstricción, formación de cilindros tubulares y citotoxicidad directa por el hem<sup>28</sup>. En los casos pandémicos en nuestro país, se observaron diferentes niveles de creatinina, de hasta 30.000 U/ml<sup>29</sup>. Aunque hasta la fecha no se ha documentado la lesión citopática directa en riñones de pacientes con Influenza, algunos autores la proponen como causa de FRA<sup>30</sup>. La viremia es transitoria y la lesión tisular extrapulmonar escasa, por lo tanto, es poco probable este mecanismo<sup>31</sup>. En un caso comunicado de FRA asociado con Influenza A estacional, los cambios histopatológicos observados se debieron a toxicidad y depósitos de mioglobina, sin que se observara lesión alguna atribuible directamente al virus<sup>32</sup>. De los casos comunicados como enfermedad tipo Influenza (ETI) en adultos y estudiados con técnicas virológicas en la actual pandemia en Argentina, hubo una mayoría de Influenza A (figura 1). El 1% de estos pacientes requirieron su internamiento. Una quinta parte de los hospitalizados fueron derivados a la UCI y la mayoría requirieron ARM<sup>33</sup>. Aunque la posibilidad de que un paciente infectado presente una evolución hacia la insuficiencia respiratoria con FRA es menor del 0,5%, la experiencia nos demuestra que estos pacientes presentan una mortalidad superior al 90%. Una característica de la pandemia es que los casos aparecen progresivamente hasta un «pico», y en Argentina fue durante la semana epidemiológica 26, cuando se registraron 29,7 casos sospechosos con ETI por cada 10.000 habitantes (figura 2). En este período de mayor casuística en el



**Figura 1.** Distribución porcentual de virus respiratorio por grupos de edad. Argentina, 2009. Nota: destaca que la mayoría de los pacientes mayores de 4 años son casos de H1N1 o Influenza A sin caracterizar. Fuente: Ministerio de Salud de la Nación. <http://www.msal.gov.ar/>.

área metropolitana, era frecuente observar un incremento en pacientes críticos con requerimientos de ARM, especialmente en centros de derivación (figura 3). Simultáneamente, se demandó una mayor asistencia nefrológica, la cual puso en estado de alerta al sistema público de salud.

### AFECTACIÓN DE PACIENTES RENALES CRÓNICOS

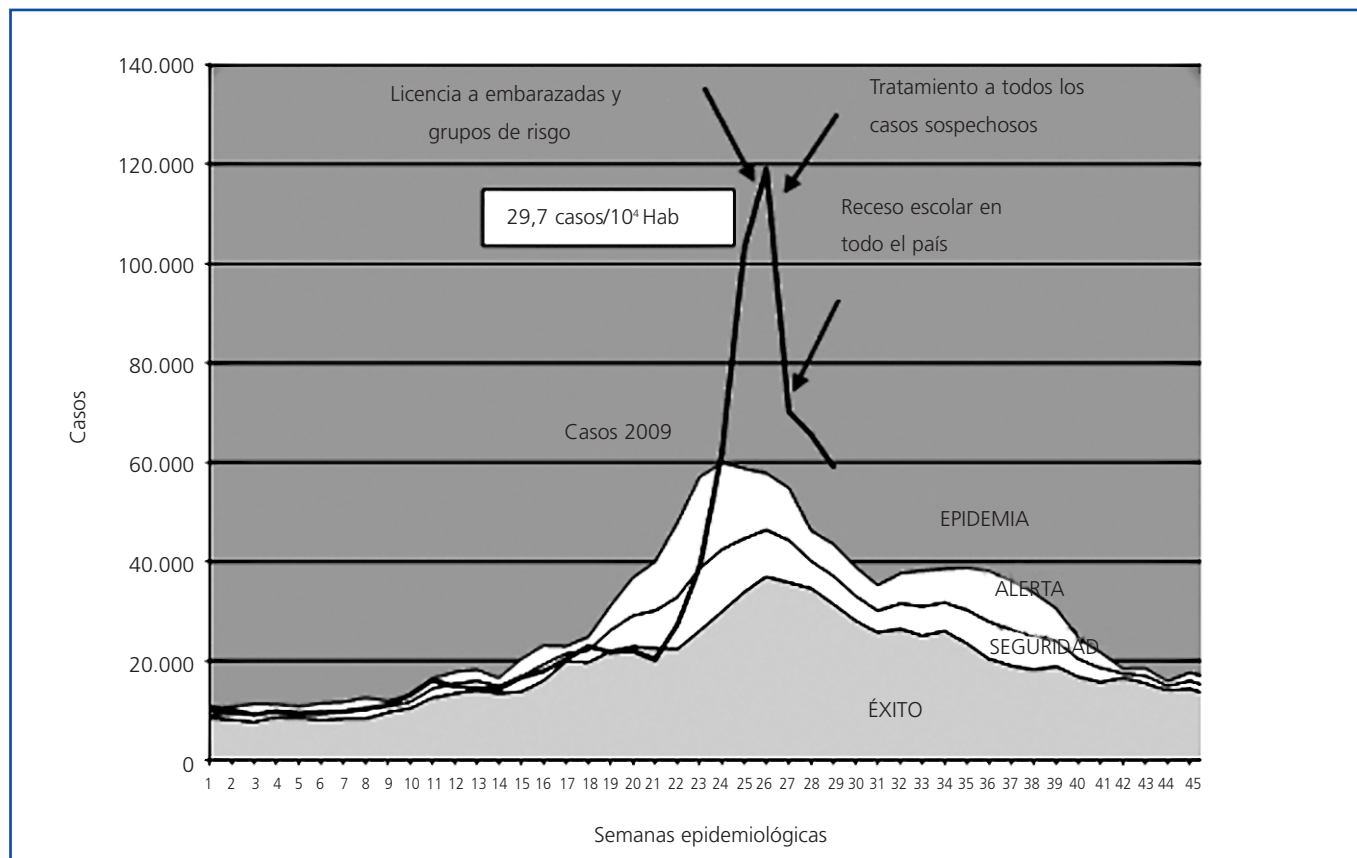
El paciente con enfermedad renal crónica es considerado de riesgo infectológico, y específicamente con el virus de la Influenza, por lo que diferentes organizaciones recomiendan la profilaxis preestacional con vacunación<sup>34-36</sup>. Las empresas farmacéuticas ya están elaborando una nueva vacuna contra el H1N1, y probablemente sea ofrecida en formulación triple (H1N1, H3N2 e Influenza B). Tras la epidemia de H5N1 (gripe aviar), la producción de vacunas fue mejorada<sup>37</sup>. Hoy día, la OMS estima que en un escenario óptimo la producción puede llegar a 4,9 billones de dosis anuales. La posibilidad de vacunar a nuestros pacientes dependerá entonces de la producción mundial, del coste, de la compra por países industrializados y del porcentaje de reserva para países emergentes con escaso o ningún acceso a nuevas vacunas<sup>38</sup>.

El paciente que se somete a hemodiálisis crónica tiene una situación particular, es ambulatorio pero convive varias horas con otros pacientes en un área cerrada. Así, la

posibilidad de contagio en la sala de hemodiálisis es una realidad. En las recomendaciones mencionadas anteriormente, la Sociedad Argentina de Nefrología hace hincapié en el tratamiento del caso sospechoso dentro y fuera de la sala de hemodiálisis, y en cómo prevenir el contagio de dichos pacientes. Además, realiza la necesidad de adecuar la dosis del oseltamivir a la función renal<sup>39</sup>. Actualmente se está trabajando en el reporte de dializados crónicos con casos sospechosos y su evolución a fin de definir cómo impactó la pandemia en esta población.

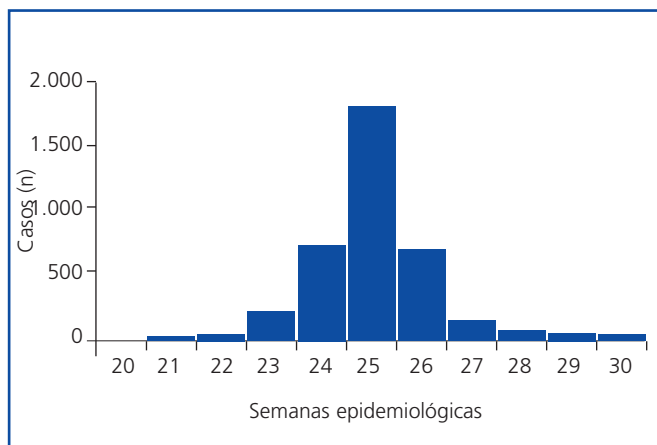
### DONACIÓN Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS SÓLIDOS

En el año 2008, Argentina logró una tasa de 13,1 donantes de cadáver reales por millón de habitantes (PMH). Tiene variaciones estacionales y jurisdiccionales (p. ej., en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires [CABA], la tasa fue de 24,9 PMH). Durante el mes de junio, invierno en este hemisferio, se redujo aproximadamente un 50% en las jurisdicciones del área metropolitana<sup>40</sup>. Esto coincidió con el avance de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave IRAG en las UCI de hospitales de derivación y procuradores, desplazando las patologías más prevalentes que llevan a la muerte cerebral. Literalmente, las UCI se vieron colmadas en su capacidad con pacientes que re-



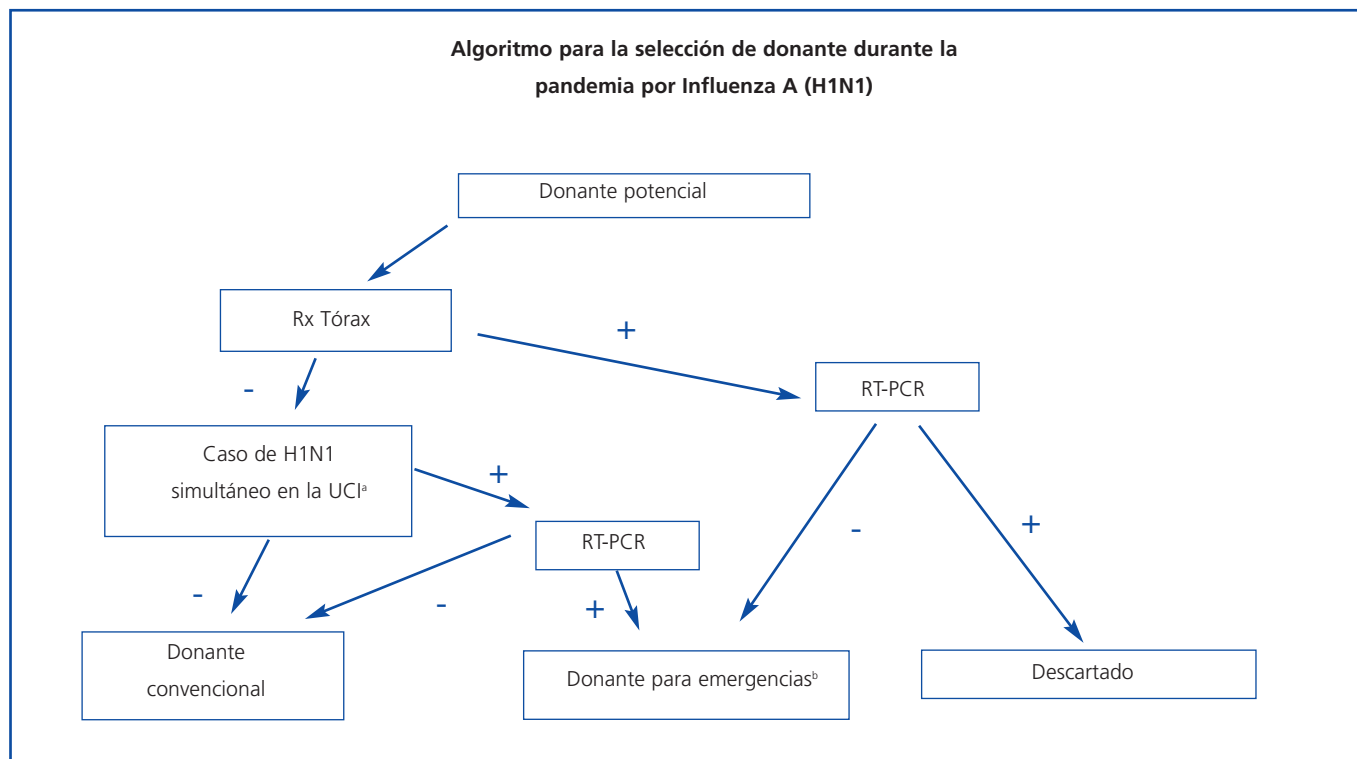
**Figura 2.** Evolución endémica semanal de la enfermedad tipo Influenza (ETI). La línea negra indica la incidencia de casos sospechosos comunicados en 2009 y las acciones que se tomaron a nivel nacional. Fuente: Ministerio de Salud de la Nación. <http://www.msal.gov.ar/>

querían ARM. Entonces surgieron interrogantes sobre si se podía procurar a donantes que estuvieron junto a pa-



**Figura 3.** Casos hospitalizados por insuficiencia respiratoria aguda grave según semana epidemiológica de inicio de síntomas (n = 3.846). La semana epidemiológica 25 corresponde a la comprendida entre el 21 y el 27 de junio. Fuente: Ministerio de Salud de la Nación. <http://www.msal.gov.ar/>

cientes con diagnóstico de H1N1, si existía la posibilidad de un contagio horizontal, intranosocomial, en la UCI, etc. Tanto es así que expertos de los organismos de procuración junto con las sociedades de trasplante, infectología y terapia intensiva se reunieron y consensuaron un algoritmo de selección de donantes durante la pandemia, basándose en los antecedentes y en la clínica de éstos, así como en la detección viral por RT-PCR (figura 4). Con respecto a los pacientes sometidos a trasplante renal, al igual que en la población en general, se observaron casos con evolución desfavorable. Los centros de trasplante del área metropolitana optaron por evitar los controles periódicos programados, realizando el *triage* de pacientes con síndrome febril, y en la reunión antes citada, se elaboraron recomendaciones para su tratamiento<sup>41</sup>. En ellas se recuerda que el tratamiento con antiviral en casos sospechosos debe prolongarse durante 10 días (la indicación de tratamiento antiviral en la población general es durante 5 días). Esto se apoya en algunos trabajos en los que se detectó una prolongada excreción viral respiratoria en pacientes inmunocomprometidos<sup>42,43</sup>. Además, la Comisión de Infectología de la SAT está llevando a cabo un registro de pacientes sometidos a trasplante y contagiados por Influenza A.



**Figura 4.** Selección de donante. Adaptado de la referencia bibliográfica 41. <sup>a</sup>Caso sospechoso o diagnosticado de H1N1 en la misma sala del donante simultáneamente. <sup>b</sup>Emergencias excepto pulmón con debido consentimiento informado del receptor. Nota: en caso de distribución de órganos para emergencia de donante RT-PCR positiva (+), se administrará oseltamivir al donante preablación en doble dosis (150 mg/12 h) y al receptor se le suministrará el mismo fármaco a dosis de 75 mg/12 h hasta completar 10 días de tratamiento. No se aceptará como donante aquel paciente que reúna los criterios de Influenza A H1N1 (confirmado o sospechoso). El trasplante con donante vivo relacionado será considerado como una cirugía programada, por lo cual quedará a criterio de cada equipo de trasplante, de acuerdo con la disponibilidad de recursos humanos, camas de internamiento y respiradores, la oportunidad para fijar la fecha del mismo. En tal sentido no se requiere una recomendación especial.

**CONCLUSIONES**

La primera pandemia reportada en el siglo XX, la llamada «gripe española» (1918), casualmente por Influenza A H1N1, produjo la muerte de 20 a 40 millones de personas. En los albores de este nuevo siglo nos encontramos nuevamente ante la misma situación, pero con conocimientos de la biología y de la genética viral que nos otorgan herramientas terapéuticas y tecnológicas para enfrentarnos con ella. Los nefrólogos cumplimos un rol capital en la pandemia por Influenza. La alta mortalidad que presentan los pacientes con FRA, la mayoría jóvenes, supone un desafío. El uso adecuado y a tiempo de antivirales puede mejorar la evolución, y es de esperar que en breve se obtenga la vacuna específica para inmunizar al personal y a los pacientes no infectados. La educación y la protección de las personas bajo tratamiento de sustitución renal y del personal que trabaja junto a nosotros en el cuidado asistencial son prioritarias. Las recomendaciones de expertos pueden ayudar a disminuir la tasa de contagio y de mortalidad. Así, con medidas sanitarias adecuadas, el control médico de situaciones de alto riesgo infectológico y la ayuda de las nuevas tecnologías, podremos mejorar los resultados de experiencias pandémicas anteriores.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Shetty P. Swine-origin influenza A H1N1 update. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:401.
- Gallaher W. Towards a sane and rational approach to management of Influenza H1N1. *Virol J* 2009;6:51.
- Jeeninga R, et al. The New Influenza A (H1N1) Pandemic. *J Formos Med Assoc* 2009;108:523-5.
- Gatherer, et al. The 2009 H1N1 influenza outbreak in its historical context. *J Clin Virol* 2009;45:174-8.
- Malik Peiris JS, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A virus (S-OIV) H1N1 virus in Humans. *J Clin Virol* 2009;45:169-73.
- Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. *N Engl J Med* 2009;360:2605-15.
- Neumann G. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature* 2009;459:931-9.
- Challu A, Feler D, Manzor D. Desarrollo de la nefrología en América Latina. *Nefrología* 2004;24:124-30.
- Correa-Rotter R, Cusumano AM. Present, prevention, and management of chronic kidney disease in Latin America. *Blood Purif* 2008;26:90-4.
- Goldfrank L, et al. Understanding the Risk of Influenza to Healthca-

- re Workers. En: Preparing for an Influenza Pandemic: Personal Protective Equipment for Healthcare Workers. Washington DC: The National Academy Press; 2008.pp. 47-76.
11. Cauchemez S, et al. Closure of schools during an influenza pandemic. *Lancet Infect Dis* 2009;9:473-81.
  12. CDC Report. Update: Swine Influenza A (H1N1) Infections-California and Texas, April 2009. En <http://www.cdc.gov/mmwr>
  13. Cutler J, et al. Investigation of the first cases of human-to-human infection with the new swine-origin influenza A (H1N1) virus in Canada. *CMAJ* 2009;181:159-63.
  14. Watanabe T, et al. Renal involvement in children with influenza A virus infection. *Pediatr Nephrol* 2003;18:541-4.
  15. Schrier R, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004;351:159-69.
  16. Darmon M, et al. Conséquences de l'hypoxémie aiguë sur la fonction rénale. *Réanimation* (2009). En prensa.
  17. Kuiper J, Groeneveld J, Slutsky A, Plotz F. Mechanical ventilation and acute renal failure. *Crit Care Med* 2005;33:1408-15.
  18. Legrand M, et al. Renal hypoxia and dysoxia after reperfusion of the ischemic kidney. *Mol Med* 2008;14:502-16.
  19. Pesik N, et al. Severe rhabdomyolysis following a viral illness: a case report and review of the literature. *J Emerg Med* 1996;14:425-8.
  20. Shenouda A, Hatch FE. Influenza A viral infection associated with acute renal failure. *Am J Med* 1976;61:697-702.
  21. Cunningham E, Kohli R, Venuto RC. Influenza-associated myoglobinuric renal failure. *JAMA* 1979;242:2428-9.
  22. Berry L, Braude S. Influenza A infection with rhabdomyolysis and acute renal failure-a potentially fatal complication. *Postgrad Med J* 1991;67:389-90.
  23. Dell KM, Schulman SL. Rhabdomyolysis and acute renal failure in a child with influenza A infection. *Pediatr Nephrol* 1997;11:363-5.
  24. Watanabe T, Oda Y. Rhabdomyolysis and acute renal failure in acute necrotizing encephalopathy with influenza A. *Pediatr Nephrol* 1998;12:85.
  25. Wakabayashi Y, Nakano T, Kikuno T, Ohwada T, Kikawada R. Massive rhabdomyolysis associated with influenza A infection. *Intern Med* 1994;33:450-3.
  26. Annerstedt M, Herlitz H, Mölne J, Oldfors A, Westberg G. Rhabdomyolysis and acute renal failure associated with influenza virus type A. *Scand J Urol Nephrol* 1999;33:260-4.
  27. Watanabe T. Rhabdomyolysis and acute renal failure in children. *Pediatr Nephrol* 2001;16:1072-5.
  28. Vanholder R, Sever MS, Ereik E, Lameire N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1553-61.
  29. Alemano G. Influenza N1H1, experiencia en los primeros días de epidemia en un Servicio de Nefrología de un Hospital de alta complejidad. En: <http://www.san.org.ar/>
  30. West SD, Brunskill NJ. Complications associated with influenza infection. *Postgrad Med J* 2002;78:107-8.
  31. Mori I, et al. Viremia induced by influenza virus. *Microbiol Path* 1995;19:237-44.
  32. Annerstedt M, et al. Rhabdomyolysis and acute renal failure associated with influenza virus type A. *Scand J Urol Nephrol* 1999;33:260-4.
  33. Encuentro Experiencia Clínica Gripe A. H1N1. Sociedad Argentina de Medicina. En: <http://www.sam.org.ar/>
  34. Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunizations Practices (ACIP). *MMWR* 1999;48(RR-4):1-28.
  35. Harris K, et al. Influenza vaccination coverage among adult solid organ transplant recipients at three health maintenance organizations, 1995-2005. *Vaccine* 2009;27:2335-41.
  36. Di Gioia MC. Recomendaciones de vacunación para pacientes con insuficiencia renal crónica terminal y tratamiento dialítico. *Rev Nefrol Dial Transpl* 2003;23:107-8.
  37. Palache B, Krause R. Progress with human H5N1 vaccines: a perspective from industry. *Expert Rev Vaccines* 2009;8:391-400.
  38. Collin N, De Radiguès X. Vaccine production capacity for seasonal and pandemic (H1N1) 2009 influenza. *Vaccine* 2009. En prensa. doi:10.1016/j.vaccine.2009.06.034
  39. Robson R. The pharmacokinetics and tolerability of oseltamivir suspension in patients on haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2556-62.
  40. INCUCAI. Central de Reportes y Estadísticas del SINTRA. <https://cresi.incucai.gov.ar/>
  41. Sociedad Argentina de Trasplante, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva, Sociedad Argentina de Infectología, INCUCAI, Buenos Aires Trasplante, CU-CAIBA. Procuración y Trasplante frente a la Epidemia de Influenza A (H1N1). En: [http://www.buenosaires.gov.ar/areas/salud/bsas\\_trasplante/gripe\\_a.php](http://www.buenosaires.gov.ar/areas/salud/bsas_trasplante/gripe_a.php)
  42. Aoki F, et al. Influenza virus shedding-Excretion patterns and effects of antiviral treatment. *J Clin Virol* 2009;44:255-61.
  43. Gooskens J, et al. Prolonged influenza virus excretion during lymphocytopenia and frequent detection of drug-resistant viruses [abstract]. En: Oral presentations, ESCV 2009, Amsterdam. *J Clin Virol* 2008;44(Suppl 1):S5-S16.