

PRESENTACIONES

Enfermedades Infecciosas Agudas y respuestas inmunológicas. Algunas anécdotas sobre la práctica clínica a propósito de la pandemia de Influenza A (H1N1)

Dr. Alfredo D. Espinosa Brito⁽¹⁾

(1) Especialista de II Grado en Medicina Interna, Doctor en Ciencias Médicas, Investigador Titular, Profesor Titular de Medicina Interna, Consultante y de Mérito de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Raúl Dorticós Torrado" de Cienfuegos, Académico Titular de la Academia de Ciencias de Cuba.

"Desgraciados los hombres que tienen todas las ideas claras"

Louis Pasteur

Resumen

A propósito de la aparición de algunas formas clínicas graves no habituales en el curso de la reciente epidemia de Influenza A H1N1, y con la intención de compartir algunas ideas relacionadas con las respuestas inmunológicas de los pacientes a las enfermedades infecciosas, que favorezcan el debate científico, se exponen un grupo de experiencias, que el autor ha denominado "anécdotas", surgidas a partir de una práctica asistencial de casi cinco décadas.

Palabras clave: Influenza A H1N1; Epidemias; Inmunología; Infecciones; Pandemias

Abstract

Apropos of the appearance of some unusual clinical pictures in the course of the recent epidemic of Influenza A (H1N1), and with the intention of sharing controversial ideas related to the immunologic responses of the patients to the infectious agents, we expose here a group of stories arisen from a clinical practice of almost five decades.

Key words: Influenza A Virus; H1N1 Subtype; Disease Outbreaks; Immunology; Infections

Introducción

Cuando actuamos como clínicos, dedicados a la atención de los problemas de salud de personas individuales, no es raro que nos surjan interrogantes y dudas que, como me decía uno de mis primeros maestros en Medicina Interna, quedan sin respuestas en el "pasivo", pero que están ahí, siempre atentas a incorporar como experiencias, posibles explicaciones que pueden surgir a partir de nuevos conocimientos, o de la propia práctica profesional personal. En muchas ocasiones, inclusive años después, uno puede extraer de ese imaginario archivo pasivo distintos casos, y hacer el ejercicio de re-diagnosticarlos, entender mejor las causas de aquellos padecimientos y plantearse otra vez cómo los hubiera abordado desde el punto de vista terapéutico, con las capacidades adquiridas en el presente. Es la continua y dinámica tensión de nuestra profesión. De ahí que sea válido aquello que hemos oído una y otra vez en la sociedad y que, de paso, es algo que esperan todos de nosotros: "El médico nunca termina" (de estudiar, de aprender, de trabajar).

Con el interés de compartir algunas ideas que favorezcan el debate más entre clínicos que entre científicos, pongo a su disposición las que he denominado "anécdotas", todas ciertas y obtenidas de la práctica asistencial. Intencionalmente, no acoto

Recibido: 21 de enero de 2010

Aprobado: 25 de febrero de 2010

Correspondencia:

Dr. Alfredo Darío Espinosa Brito
Hospital Provincial Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima"
Cienfuegos. CP. 55100

Dirección electrónica: espinosa@gal.sld.cu

referencias ni abordaré los complejos mecanismos que tratan de dar explicación actualmente a muchos de los aspectos que abordaré. Me limitaré a recomendar algunas bibliografías al final del texto.

Primera anécdota. Un caso de fiebre tifoidea

Corrían los primeros años de la década del 70 del siglo pasado y se vivía una tensa situación laboral, debido al trabajo excesivo a que estábamos sometidos los profesionales de la salud, en especial en los servicios hospitalarios de nuestro país. Intensas horas de frecuentes guardias sin descanso (¿a quién se le hubiera ocurrido pensar en descanso post-guardia entonces?), consultas interminables, gran cantidad de pacientes ingresados que colmaban salas y pasillos de los hospitales, eran algunas de las características de la época. El Servicio de Medicina Interna del antiguo Hospital Héroes de Playa Girón de Cienfuegos y los profesionales que lo integrábamos, no éramos ajenos a esa problemática, al contrario, estábamos entonces en el centro de la misma.

La conocida "presión asistencial", hacía que con frecuencia el agobiado médico de asistencia tuviera que tomar la decisión de dar el alta precoz a su enfermo, para continuar su estudio y seguimiento por consulta externa, dada la necesidad de dejar camas vacías para ingresos en las guardias. Todos conocemos la gran responsabilidad que esto entraña, pero se confiaba en la profesionalidad de los facultativos, a pesar de que, en la época que transcurrieron los hechos que relataré posteriormente, todos éramos médicos generales, es decir, no había ninguno graduado como especialista, aunque a decir verdad, la experiencia, la ética y el desempeño de aquellos galenos, eran realmente impresionantes. Más cuando en aquel colectivo se trabajaba como en una verdadera familia de colegas.

Yendo al grano de la anécdota que quiero comentar y que he contado en más de una vez a varios de mis compañeros, sucedió que ingresó un enfermo de mediana edad, procedente del antiguo Central Hormiguero, hoy Espartaco, con un síndrome febril de varios días, sin aparentes signos de localización. El médico de asistencia era el Dr. Moisés Portell Torres, ya desaparecido, verdadero ejemplo de profesional dedicado a sus enfermos. En esa época, si no había especialistas de Medicina Interna, menos los había de otras especialidades clínicas afines y los clínicos decidíamos también toda la terapéutica de los pacientes con neoplasias, entre las que se encontraban, por supuesto, los linfomas. Y el tratamiento indicado entonces era pasar 2 gramos de Ciclofosfamida en una venoclisis de una vez y continuar su seguimiento con ese medicamento por vía oral. Bueno, Portell le había encontrado algunas adenopatías pequeñas al paciente — él era muy habilidoso en el examen físico— que sospeché eran la expresión clínica de un linfoma en su paciente. Le indicó una biopsia de ganglio, pero ante el agobio de las altas, le administró la consabida infusión

con Ciclofosfamida. La fiebre cayó rápidamente en el enfermo, mejoraron sus síntomas generales, los exámenes complementarios recibidos no mostraban alteraciones de importancia y le dio de alta para su seguimiento de manera ambulatoria por consulta externa.

¿Cuál sería nuestro asombro y sorpresa cuando, pocos días después, de la dirección del hospital nos avisaban que venía una comisión de Santa Clara, de la Dirección Provincial de Las Villas? El propósito era revisar la atención médica brindada a un paciente que había sido egresado de nuestro hospital y que tenía un hemocultivo positivo a *Salmonella Typhi*. En esa época, las muestras de hemocultivo se enviaban a un laboratorio de microbiología fuera del hospital y demoraban muchos días, por lo que este resultado, por supuesto, no había llegado a la historia clínica cuando el enfermo fue egresado.

Entre las personalidades que vinieron de Santa Clara, recuerdo al doctor Orlando Fernández Adán (epidemiólogo) y al doctor Antonio Artilles Artilles (internista), a los que en esa época no conocía. Ellos venían en una actitud de jueces a ver cómo era que se había dado el alta a un enfermo con nada menos que una Fiebre tifoidea comprobada por hemocultivo. Sin embargo, había un atenuante importante. Ya habían localizado al paciente y este se encontraba muy bien, asintomático después de su alta, desempeñando sus labores agrícolas habituales y había sido muy difícil que lo convencieran para ingresar nuevamente en el hospital e imponerle tratamiento por varias semanas con Cloranfenicol, que era el medicamento que se indicaba entonces, lo que luego se hizo.

Del error "técnico-administrativo" salimos como pudimos. Ya el que escribe era el Jefe de Servicio de Medicina Interna en esa época, debido a ausencias imprevistas y por decisión de todos sus integrantes y aprobación de la dirección del hospital, a pesar de ser el más bisoño. Sin embargo, en unos dos años que llevaba en ese cargo, nunca nadie de la Dirección Provincial de Las Villas había venido a inspeccionar el servicio y, menos a asesorarnos, o estar al tanto de la calidad de la atención que brindábamos que, vista a la distancia de casi cuatro décadas y sin autosuficiencia, era buena, de acuerdo a los estándares de ese tiempo y basada en la calidad humana y técnica de nuestros profesionales. Explicamos vehementemente a la referida comisión las condiciones de trabajo excesivo a que estábamos sometidos, la falta de asesoramiento evidente que ellos habían brindado —todos éramos médicos generales entonces— y reconocimos el error diagnóstico. Pero la opinión del enfermo y su estado posterior, sin un desenlace negativo, también nos ayudaron mucho. Todos esos fueron los argumentos principales que esgrimí en nuestra defensa, debido a los cuales superamos este diferendo, y el doctor Portell y yo pasamos del banquillo de los acusados a unas honrosas

“tablas”, en un ambiente muy profesional, que se fue distendiendo progresivamente, según nos fuimos conociendo.

Después de este acontecimiento, vale decir que hice una amistad entrañable con los doctores Fernández Adán y Artiles, de los cuales aprendí mucho, especialmente durante mi estancia en Santa Clara durante los años 1973 y 1974, cuando me preparaba para examinarme de especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Allí ratifiqué su alta profesionalidad y que eran gente de bien.

Pero siempre me pregunté: ¿Por qué este paciente, en el que se comprobó una Fiebre tifoidea, incluso por hemocultivo, mejoró tan rápidamente con el tratamiento de un citostático, inmunodepresor, en una enfermedad infecciosa, considerada, de manera habitual, como potencialmente grave y mortal sin tratamiento adecuado? ¿Sería que se reprimió con la quimioterapia una respuesta inmune exagerada del paciente ante la agresión del bacilo de Eberth y eso explicaba la mejoría del enfermo? ¿Serían las manifestaciones o complicaciones graves de algunas enfermedades infecciosas, debidas más las consecuencias de una sobrerrespuesta inmunológica del enfermo con predisposición para ello, que de la propia “invasión” de los gérmenes a los tejidos? Pero, ¿cómo probar esa hipótesis en la clínica humana, que ha sido el centro de mi labor durante todo este tiempo?

Otras dos anécdotas. A propósito de la Fiebre Hemorrágica Dengue

El verano de 1981 fue muy difícil para Cuba, su Sistema Nacional de Salud y para los médicos cubanos. Nos enfrentamos a una enfermedad nueva y potencialmente mortal. Nadie tenía experiencias previas y todo lo que sabíamos de ella nos llegaba de la dispersa literatura internacional disponible en aquella época, no abundante y, de contra, centralizada en bibliotecas y centros de información de la capital.

Corríamos el riesgo del pánico de la población y de nuestro personal, ante lo desconocido. Había sospechas fuertes de un ataque en medio de una guerra microbiológica —lo que posteriormente fue confirmado— y las incertidumbres eran enormes. Era la primera gran prueba que pasaban los servicios médicos del Sistema de Salud Cubano, tan celosamente edificado por más de 20 años. Niños y jóvenes saludables, casi súbitamente graves y varios fallecidos, en *shock* o con sangramientos profusos incontenibles.

De modo rápido todos nos unimos, convocados por las máximas autoridades del país y con el peso de la responsabilidad de responder a las enormes expectativas de nuestros ansiosos compatriotas y dirigentes de que resolviéramos aquel desastre sanitario. La prevención, por una parte, y la atención médica especializada, se unieron para obtener un resultado positivo en tiempo record. Pero quedaron las 156 víctimas en todo el país,

que con frecuencia recordamos. Cienfuegos tuvo sólo una fallecida entre los enfermos adultos (Mercedes, una mujer joven, veinteañera, mulata clara, bonita, de Palmira, que murió después de batallar con ella varias semanas en Terapia Intensiva). Aprendimos muchas lecciones, de todo tipo; organizativas, éticas, asistenciales, docentes, de investigación.

Quiero referirme aquí a un resultado que obtuvimos de las investigaciones que realizamos entonces y que tiene que ver con las demás anécdotas que aquí narro. Es que comprobamos que los que enfermaban más gravemente, con los criterios establecidos para la Fiebre Hemorrágica Dengue, eran los que podíamos identificar como grupos hiperinmunes “naturales” de la población: los más jóvenes mucho más que los viejos, las mujeres (con riesgo aún mayor en las embarazadas) más que los hombres, los bien nutridos más que los malnutridos y los blancos más que los negros. Otro hallazgo que encontramos era que esos mismos grupos coincidían con los grupos de mayor riesgo que se describieron entre los que enfermaban de las formas más graves de fiebre amarilla en nuestro país en el siglo XIX (entre otros antecedentes, recordar la elevada mortalidad por esta enfermedad en las tropas españolas durante nuestras guerras de independencia), ya que estudiamos profundamente esta entidad por las múltiples semejanzas que tiene con la transmisión vectorial y con las formas graves de Dengue.

En la epidemia cubana, diversas instituciones de nuestro país avanzaron mucho en el estudio de la respuesta inmune de los pacientes con las formas más graves de Fiebre Hemorrágica Dengue. Estas investigaciones y otras que se han seguido haciendo en nuestro país, especialmente en el Instituto de Medicina Tropical Dr. Pedro Kourí, hoy son motivo de referencia obligada a nivel mundial. Uno de los elementos más significativos ha sido la demostración de una verdadera tormenta inmunológica que se produce en los casos más graves, con la liberación de una enorme y desordenada cantidad de mediadores químicos —citoquinas, quimioquinas, interferones— de efectos deletéreos en los más diversos órganos y tejidos, con predilección, en este caso, por la afectación de los sistemas cardiovascular y hemolinfopoyético. En esta enfermedad, todavía en la actualidad, no hay posibilidad de indicar un medicamento antiviral efectivo y la mejor conducta en los grupos de riesgo de complicaciones graves es la vigilancia intensiva y el tratamiento de las complicaciones, adecuado y lo más precoz posible, sobre todo garantizando una adecuada hidratación de los enfermos.

Ahora vienen las dos anécdotas que quiero comentar sobre el Dengue.

La primera fue dramática. Una niña blanca, rubia, eutrófica, más bien algo sobrepeso, de unos tres o cuatro años, del municipio de Rodas, fue uno de los casos más graves ingresados en nuestra Sala de

Cuidados Intensivos del Hospital Dr. Gustavo Aldereguía Lima por Fiebre Hemorrágica Dengue, con complicaciones hemorrágicas profundas.* Ella salvó su vida, gracias a los cuidados esmerados que recibió por parte de los pediatras —encabezados por el ya fallecido doctor Armando García Vilaplana— y el personal de enfermería, de laboratorio, del servicio de transfusiones, en fin de todos.

Pues esta misma niña, unos meses después, según me contó el propio Armandito, de nuevo fue ingresada ya en la Sala de Cuidados Intensivos Pediátricos en el Hospital Paquito González de nuestra ciudad, muy grave, con una meningococcemia fulminante —otra tormenta inmunológica brutal—, de la cual murió. Cualquiera diría: ¡Qué casualidad! ¡Qué fatalidad!

La segunda observación anecdótica. Nunca había visto —ni tampoco en los casi treinta años posteriores— tantos casos nuevos o de debut de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, como los años que siguieron a la epidemia de Dengue Hemorrágico. Y hay que recordar que esos casos generalmente se ingresan en sus inicios y el nuestro es el único centro hospitalario para la atención de enfermos adultos hospitalizados en la provincia, por lo que de hecho constituye un centro centinela “natural” de la morbilidad del territorio. En medio de la epidemia de Dengue, creamos una consulta para el seguimiento de los pacientes egresados que habían padecido Dengue Hemorrágico —entre otras razones, porque desconocíamos qué les podía suceder a estos enfermos posteriormente—, que se mantuvo por más de un año. Pero, por diversas causas que no es del caso comentar aquí —¡hemos estado siempre tan complicados en las tareas emergentes, que nos ha quedado poco o ningún tiempo para las estratégicas!—, no logramos concretar un proyecto de investigación con todas las de la ley, ni demostrar lo que nos preocupaba a partir de la observación clínica, que no era otra cosa que la sospecha de que aquella epidemia había estimulado la predisposición que tenían un grupo de personas susceptibles a padecer de esta enfermedad, por lo demás, símbolo máximo de las entidades inmunológicas con manifestaciones sistémicas más disímiles.

De nuevo las huellas de una hiperinmunidad patológica, sospechada, no explicada, pero más allá de lo necesario y conveniente. No había ocurrido todavía el «boom» de la inmunología, que vendría después del advenimiento del SIDA.

Más anécdotas. Un caso de leptospirosis y comentarios

Durante mi carrera recuerdo haber tenido referencias muy escasas a la existencia de esta enfermedad en nuestro país. Mención a alguna tesis de la década de los

años 50, con la descripción clínica de casos sospechosos aislados. Cuando se discutían los diagnósticos diferenciales de los enfermos con síndromes febriles, en los años iniciales de la década del 60 del pasado siglo, escuchaba este planteamiento, de manera infrecuente, en boca de mis profesores de clínica.

Unos años después de la inauguración del Hospital Lenin, en Holguín, en 1965, algunos médicos soviéticos, que allí prestaban su colaboración, introdujeron técnicas de laboratorio para la confirmación serológica del diagnóstico de leptospirosis y por primera vez se comenzó a identificar esta enfermedad infecciosa en Cuba, inclusive ante la mirada escéptica de muchos. Recuerdo que una presentación con el informe de tres casos de leptospirosis en el Congreso Nacional de Medicina Interna de 1974, constituyó una novedad para los que asistimos a ese evento. Las limitaciones con la comprobación del diagnóstico mediante los estudios de laboratorio y la no sistematización del cuadro clínico de la entidad, hicieron que no fuera hasta bien avanzada la década de los años 70 que se comenzara a reconocer por nuestros médicos las formas clínicas de presentación de esta zoonosis. La década de los años 80 fue pródiga en investigaciones relacionadas con esta infección, que no han cesado hasta nuestros días. La doctora Gloria Lara Calderón culminó en 1983, su tesis de especialidad en Medicina Interna —de la cual tuve la posibilidad de ser su tutor—, con un estudio sobre el diagnóstico de esta entidad en pacientes ingresados en nuestro Hospital “Dr. Gustavo Aldereguía Lima”. Ahora la enfermedad es muy familiar y conocida entre los médicos cubanos, lo que ha permitido incluso que brindemos asesoramiento en su prevención, control y manejo clínico a otros países hermanos.

Pues bien, también en los primeros años de la década de los 80, participé en un suceso sorprendente en relación a esta entidad, en la antigua Sala 10 B de Terapia Intermedia de nuestro Hospital “Dr. Gustavo Aldereguía Lima”. Allí ingresó un enfermo joven por fiebre, íctero y anemia, que comenzó a empeorar clínicamente de manera rápida. Entre los planteamientos clínicos recuerdo que estaba el de una anemia hemolítica inmunológica, por lo que, ante el empeoramiento evolutivo del paciente, se tomó la decisión de indicarle varias plasmaféresis de urgencia, las que unidas a otras medidas —casi seguro corticoesteroides, aunque no recuerdo bien ese dato— se asociaron con una evidente mejoría del cuadro clínico del enfermo. Algunos días después llegaron los resultados de las serologías evolutivas para leptospirosis con títulos progresivamente muy elevados, cuando el paciente estaba prácticamente recuperado. De esa forma, mucho tiempo antes de que se recomendara este proceder terapéutico para el

* Hasta 1981, sólo existían Salas de Cuidados Intensivos para adultos en los hospitales cubanos, por lo que la atención de los niños críticos durante la epidemia se ingresaron en algunos cubículos de las mismas salas de adultos. A partir de esta gran epidemia, con muchos niños graves, se tomó la decisión por las máximas autoridades del país de construir las Salas de Cuidados Intensivos Pediátricos, tal como se conocen actualmente.

tratamiento de la leptospirosis grave, ya había practicado por primera vez entre nosotros, de una manera original y casual. Lo simpático es que, debido al estado de los conocimientos de la época, esa conducta fue motivo de críticas y hasta de bromas irónicas entonces. De nuevo, en esta ocasión, salvó la situación del "involuntario error", la evolución "inexplicablemente" satisfactoria del paciente.

Entre algunos elementos clínicos curiosos que hemos aprendido poco a poco en la atención de pacientes con la leptospirosis, y que están relacionados con la inmunidad, tenemos los siguientes:

- Las formas clínicas graves de la enfermedad casi siempre se presentan en personas que no están habitualmente consideradas en los grupos de riesgo de padecerla, quizás por estar sometidos a posibles contactos reiterados con el agente (criadores de animales, cultivadores de arroz, etc.), sino, con mayor frecuencia, en los que se exponen ocasionalmente a los sitios de riesgo (ejemplo típico: personas que viven en las ciudades y que realizan labores agrícolas esporádicas).
- Si el diagnóstico se realiza precozmente (primeros días de sintomatología, sobre todo antes del quinto día) y de manera inmediata se impone el tratamiento específico (sobre todo con penicilina y en dosis mucho menores que las que se aconsejan habitualmente, recomendación que ha propugnado y fundamentado entre nosotros el doctor Domingo Sabina Molina), prácticamente se evita la aparición de formas clínicas graves. En otras palabras, los casos críticos siempre se presentan en pacientes con diagnóstico y tratamiento erróneos o tardíos
- En un elevado porcentaje de casos la administración de penicilina desencadena un fenómeno de Jarisch-Herxheimer, típicamente descrita en el tratamiento de la sífilis, pero que aquí casi corrobora el diagnóstico clínico en las primeras horas al iniciar una terapéutica eficaz. Esta observación no coincide con lo que señalan algunos textos tan importantes como la última edición del libro de Harrison, que considera rara esta reacción en los pacientes tratados con leptospirosis.
- Las altas dosis de Penicilina que se recomendaban hasta hace unos veinte años, han sido progresivamente sustituidas por otras mucho menores, igualmente efectivas si se administran en la etapa oportuna.
- Al igual que en otros modelos de enfermedades infecciosas (los más clásicos, la fiebre reumática y la glomerulonefritis difusa aguda, después de infecciones por *Streptococo beta hemolitico*), pueden aparecer diversas formas clínicas en la fase inmune de la enfermedad, la más frecuente pero no la única, la meningocelofalitis linfocitaria.

A partir de todos estos comentarios, siempre nos ha quedado la duda de la patogenia de los casos más graves, incluso mortales, ocasionados por esta enfermedad infecciosa. ¿Se producen por la virulencia del agente infeccioso (hoy se reconocen más de 26 serogrupos con 250 variedades serológicas)? ¿Existe alguna predisposición individual en los individuos —por lo demás casi todos jóvenes y habitualmente saludables— que desarrollan las formas graves, potencialmente mortales de la enfermedad, donde se puede comprobar una verdadera tormenta inmunológica que afecta disímiles órganos y tejidos de la economía, con disfunción múltiple y grave de los mismos? ¿Todo se debe al no tratamiento antimicrobiano oportuno de estos enfermos?

Siguen las anécdotas hasta hoy. La pandemia de Influenza A (H1N1)

Desde el mes de abril de 2009 se dio la noticia de la aparición en México y luego en California —aunque posteriormente varios han planteado que fue al revés— de enfermos graves por la aparición de un nuevo virus muy agresivo de Influenza A (H1N1), a partir de cerdos infectados, por lo que se le dio en llamar inicialmente como Gripe o Influenza porcina. Rápidamente se sucedieron los reportes de su extensión por diversos países y regiones, hasta calificar como una verdadera pandemia en el mes de junio del mismo año.

En nuestro país se informaron casos aislados confirmados, entre los viajeros de todo el mundo que arribaban a nuestras fronteras. Se hizo un gran esfuerzo por el aislamiento de todos los sospechosos, pero ya en el mes de agosto teníamos algunos casos autóctonos y a partir de los primeros días de septiembre, coincidiendo con el fin de las vacaciones y el inicio del nuevo curso escolar, comenzamos a asistir a una mayor cantidad de enfermos con "Infecciones Respiratorias Agudas Tipo Influenza" y a ingresar en los servicios de cuidados intensivos a pacientes jóvenes con neumonías virales graves no habituales.

El 18 de septiembre fue admitida una embarazada de 24 años y 39.2 semanas de gestación (4 gestaciones previas, 1 parto y 2 abortos), blanca, con ligero sobrepeso, que refería antecedentes de haber padecido de fiebre reumática de pequeña por lo que llevó tratamiento profiláctico con Penicilina Benzatínica durante años. Ella procedía de Cumanayagua, y refería que había presentado fiebre de 38°C, dolor de garganta, tos seca pertinaz, de unos 5 ó 6 días de evolución, por lo que fue ingresada en su domicilio, con seguimiento por su médico de familia y visitas a su policlínico. Luego se conoció, que ella había ocultado la mayoría de sus síntomas, incluyendo la disnea progresiva que presentaba, por temor a que la ingresaran en el hospital, pues ya se había dado la información a la población del mayor riesgo que presentaban las embarazadas de tener complicaciones graves en casos de Influenza y la

necesidad de hospitalización precoz para evitar consecuencias negativas.

Durante la asistencia de esta enferma aprendimos mucho más que todo lo referido en publicaciones de cualquier tipo. Se hicieron los diagnósticos de una insuficiencia respiratoria aguda (con un *distress* respiratorio agudo del adulto evidente) y de manifestaciones de insuficiencia ventricular izquierda, por posible miocarditis. La evolución y los exámenes complementarios practicados corroboraron luego estos planteamientos. El día 19, ante el empeoramiento del cuadro clínico, se decidió la realización de una cesárea de urgencia, de la que se obtuvo un feto con buena vitalidad, cuya extracción del vientre materno alivió el agobio cardiorrespiratorio de la enferma. El día 22 presentó una convulsión tónico-clónica generalizada, que coincidió con una discreta elevación de las cifras de presión arterial a 140-90 mm de Hg, con hipoxemia concomitante, debido a lo cual se acopló a un ventilador mecánico por seis días. La intubación fue "limpia" y nunca se obtuvieron secreciones en las aspiraciones. La enferma no presentó grandes disfunciones de otros órganos, a pesar de comprobarse, en los exámenes complementarios, reducción de la fracción de eyección ventricular, así como diversos marcadores de inflamación aguda y anemia que requirió de transfusiones de hematíes. Se mantuvieron las imágenes reticulonodulillares en ambos campos pulmonares en las radiografías, que sólo aclararon a las cuatro semanas, aunque la evolución clínica había sido muy satisfactoria desde la tercera. Gracias a la asistencia coordinada entre los mejores especialistas y enfermeros del hospital, así como los cuidados intensivos recibidos, la enferma pudo ser dada de alta, prácticamente recuperada de todas sus funciones, a los 25 días de hospitalizada, lo que se ha corroborado posteriormente al ser seguida de manera ambulatoria en su hogar, en unión de su niña.

Tuvimos la oportunidad de atender a algunas otras embarazadas o púerperas, ninguna tan grave como el caso referido anteriormente. También varias pacientes asmáticas y otros jóvenes, que inclusive requirieron ventilación mecánica prolongada. ¿Qué nos vino a la mente desde el inicio? Que los casos graves que estábamos asistiendo, correspondían a personas hiperinmunes, lo que se apoyaba también en lo que leíamos en los reportes de la literatura que estaban apareciendo, o en las frecuentes comunicaciones que sosteníamos con fraternos colegas de otras provincias, que tenían casos graves similares, antes que nosotros o simultáneamente.

Actualmente ya hay suficientes evidencias que la gran mayoría de las personas que adquieren el nuevo virus de Influenza A (H1N1) enferman con formas benignas catarrales, con una recuperación relativamente rápida y otras, inclusive, no presentan prácticamente síntomas. Sin embargo, determinados pacientes desarrollan una enfermedad grave que puede llevarlos a la muerte.

Una de las características principales de la epidemia actual es la presencia de nuevos grupos de alto riesgo para desarrollar dichas complicaciones. Al tratar de buscar semejanzas entre estas personas con alto riesgo de padecer formas graves, se identifican —al menos en la que se ha denominado "primera ola"— con grupos poblacionales que tienen mayor competencia inmunológica natural (los más jóvenes, las mujeres, los bien nutridos y algunos con antecedentes de enfermedades inmunológicas como el asma bronquial), muy diferentes a los grupos de mayor riesgo habitual de complicaciones durante las epidemias de Influenza estacional que hemos estado acostumbrados asistir durante varias décadas (en especial los ancianos, los que padecen enfermedades crónicas, los desnutridos).

Basados en estudios internacionales sobre el tema, pero con énfasis en la experiencia clínica adquirida en la atención de estos enfermos, hemos propuesto que el nuevo virus de Influenza A (H1N1) —sobre todo cuando el diagnóstico no es precoz y/o el tratamiento del antiviral específico es tardío—, provoca una exagerada respuesta inmune innata, desenfrenada o excesiva, que contribuye a incrementar la virulencia del agente patógeno, causando una excesiva infiltración de los tejidos por células inmunológicas, lo que puede conllevar en estadios finales hasta la destrucción tisular. El órgano blanco por excelencia en este caso es el pulmón. Pero, que esta respuesta inmune innata aberrante y potencialmente mortal, se produce, de manera preferente, en las personas "hiperinmunes".

La paciente que relatamos anteriormente, mujer, joven, blanca, bien nutrida, embarazada, con antecedentes de haber padecido de una enfermedad autoinmune y con tratamiento antiviral específico tardío por las razones expuestas. ¿Cómo no iba a evolucionar hacia una forma clínica grave al infectarse con el virus de la Influenza A (H1N1), si tenía un altísimo riesgo?

De modo anecdótico, en varios enfermos con SIDA -ilos más inmunodeficientes!- que han padecido la Influenza A (H1N1), la enfermedad ha transcurrido de manera benigna y autolimitada. Algunos han referido que esto se debe a que están bajo tratamiento de antirretrovirales, pero esos medicamentos no tienen ningún efecto demostrado contra el virus de la Influenza. La explicación que suponemos es que están inmunodeprimidos y no pueden desencadenar la referida tormenta inmunológica ante la infección por el virus de la Influenza con las características actuales.

Entre las nuevas anécdotas, tenemos el caso de un hombre blanco, de 36 años, obeso, con antecedentes de diabetes mellitus no insulino dependiente (¿tipo MODY o LADA?) e hipotiroidismo espontáneo de varios años, ambos posiblemente de causa autoinmune, que presentó fiebre elevada por cinco días con mialgias intensas, que inicialmente fue interpretado y tratado como una leptospirosis, pero al quinto día le aparecieron tos y disnea, y a su ingreso en el hospital se diagnosticó un

distress respiratorio del adulto. Este paciente tuvo una evolución desfavorable a pesar de la ventilación mecánica, así como un fallo renal agudo, que requirió tratamiento con hemodiálisis. Finalmente falleció. Como elemento distintivo, se diagnosticó en este enfermo, una linfocitosis hematofágica secundaria, síndrome de patogenia eminentemente inmunológica, extremadamente raro, aún en pacientes críticos.

Entre los casos de neumonías graves que hemos asistido en esta epidemia, se han recogido en varios de ellos, los antecedentes de padecer de artritis reumatoide, lupus eritematoso, dermatomiositis, fiebre reumática.

Conocemos de al menos tres casos en pacientes jóvenes, con manifestaciones respiratorias graves y evolución fatal, en los que se ha diagnosticado una Leucemia linfoblástica aguda de debut.

De nuevo una respuesta inmune patológica. Hoy no se cuenta en el mundo con una prueba capaz de predecir qué paciente desarrollará una forma grave de la enfermedad y, por tanto, la identificación de los pacientes que potencialmente pueden desarrollar complicaciones graves, seguirá requiriendo de una elevada pericia clínica y de una vigilancia estrecha de la evolución de cada enfermo.

Epílogo

¿Qué conclusiones sacar de todo esto?

- Ratificar una vez más el adagio que "se enferma el que puede (donde, cuando, cuanto y como), no el que quiere"
- Las causas de los casos son diferentes a las causas de las epidemias
- La inmunidad de las enfermedades infecciosas — sobre todo las agudas— es mucho más compleja de lo que pensábamos hace algunos años. En varias enfermedades infecciosas, al menos un grupo no despreciable de los casos más graves no son producto de una respuesta inmune deficiente o deprimida del huésped, sino todo lo contrario, de una respuesta inmune exagerada y dañina. Este hallazgo

contrasta con lo que hemos aprendido que sería lo habitual se esperara en las enfermedades infecciosas, donde clásicamente se ha insistido en la mayor afectación y gravedad en huéspedes con deficiencias en sus sistema inmune, como, por ejemplo, los desnutridos, los que padecen de enfermedades crónicas debilitantes, los ancianos y los que viven en condiciones de pobreza

- Los conocimientos y la pericia clínica son dos elementos que se deben dar siempre la mano en la asistencia médica, también en estos casos
- Las epidemias de enfermedades infecciosas dejan ver un espectro muy amplio de formas clínicas, que dependen de múltiples factores, relacionados con los agentes microbianos, el huésped y el ambiente.
- La sistematización de guías o protocolos de diagnóstico y tratamiento ayudan, pero son sólo una herramienta en el manejo de cada caso individual
- No podemos perder la capacidad de aprender siempre

Las respuestas individuales a las infecciones agudas constituyen una verdadera caja de sorpresa, a pesar de lo que se ha avanzado en su comprensión, especialmente en las últimas décadas. Especialmente las enfermedades emergentes y reemergentes y las epidemias, ponen a prueba no sólo la capacidad técnica y humana de los médicos clínicos, sino de todos los sistemas de salud. Al final, parece que para una adecuada comprensión de todos estos fenómenos hay que aproximarse a ellos con un enfoque integral. Así, debemos insistir que, aunque la infección por determinado agente microbiano es la que acciona el "gatillo", la susceptibilidad individual y el contexto ambiental son elementos obligados para "cargar el arma". Y que en todos los casos, sobre todo los graves, junto al tratamiento etiológico si existe, hay que estar preparados para prevenir, reconocer tempranamente y solucionar de manera oportuna las respuestas inmunológicas desbalanceadas.