



Glomerulonefritis aguda con requerimiento de diálisis asociada a influenza A H1N1pdm09. Comunicación de dos casos

Diana Aceituno, Alberto Fica, Rodrigo Fasce, Winston Andrade y Carolina Díaz

Acute glomerulonephritis with hemodialysis requirement secondary to influenza A H1N1pdm09 infection. Report of two cases

Acute renal failure (ARF) requiring hemodialysis is not common among patients affected by influenza. We report two unvaccinated adult patients with smoking habit, which were admitted with severe influenza A H1N1pdm09 that evolved with shock and required mechanical ventilation. Both patients developed progressive renal failure with oliguria/anuria, associated with urinary of inflammatory sediment with proteinuria, microhematuria and in one case also with hypocomplementemia, suggesting acute glomerulonephritis. Renal replacement therapy (RRT) was required in both cases. In one patient, who died of late complications, sequencing of the HA1 segment revealed the previously described D222N mutation associated to severe cases. ARF with RRT appears to be an uncommon complication of patients hospitalized for influenza A H1N1pdm09 and may be secondary to acute glomerulonephritis.

Key words: Glomerulonephritis; acute; hemodialysis; influenza A virus, H1N1 subtype.

Palabras clave: Glomerulonefritis aguda; hemodialisis; influenza A virus subtipo H1N1.

Universidad de los Andes.

Escuela de Medicina (DA).

Hospital Militar de Santiago.

Servicio de Infectología (AF),

Servicio de Nefrología (CD).

Instituto de Salud Pública de Chile.

Subdepartamento de

Enfermedades Virales, Sección Virus

Respiratorios y Exantemáticos (RF).

Recibido: 27 de julio de 2016

Aceptado: 8 de noviembre de 2016

Correspondencia a:

Alberto Fica Cubillos

albertoficacubillos@gmail.com

Introducción

Las infecciones por el virus influenza constituyen una gran carga de morbilidad y mortalidad en el mundo. Algunos pacientes tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones, hospitalizaciones y muertes por la infección estacional o pandémica. Sus complicaciones incluyen neumonía, compromiso del sistema nervioso central, músculo-esquelético como la rabdomiolisis y cardiovascular¹.

En la pandemia del año 2009 asociada a influenza A H1N1pdm09, se pudo observar una mayor tasa de complicaciones extrapulmonares a diferencia de la influenza estacional (23% versus 16%), las que se presentaron predominantemente en niños y adultos jóvenes². Entre las complicaciones observadas, destacaron las que afectaron directa o indirectamente al parénquima renal tales como la insuficiencia renal aguda (IRA), rabdomiolisis, síndrome hemolítico urémico (SHU), glomerulonefritis aguda post-infecciosa, coagulación intravascular diseminada y nefritis túbulo-intersticial aguda³. Desde su aparición el año 2009, la influenza A H1N1pdm09, ha circulado con otros virus respiratorios, siendo su incidencia en Chile, respecto al virus A H3N2, más intensa en los años 2011, 2013 y 2015. En este último año, en nuestro centro observamos dos casos graves de influenza A H1N1pdm09 con IRA con requerimiento de terapia de reemplazo renal (TRR), una asociación que no habíamos observado previamente, incluso en el año 2009 cuando apareció esta

variante pandémica. Se presentan estos dos casos clínicos para advertir al equipo de salud sobre esta posibilidad y los problemas terapéuticos asociados.

Caso 1

Mujer de 37 años previamente sana, no obesa, con antecedentes de tabaquismo activo y depresión en tratamiento con sertralina, que ingresó a nuestra institución, trasladada desde otro centro, por un cuadro de siete días de evolución de compromiso del estado general, poliartalgias, fiebre hasta 39,5 °C, tos seca, compromiso respiratorio progresivo (oximetría de pulso 80%) y *shock* (presión arterial de 87/49 mmHg). Los exámenes de laboratorio mostraron una leucopenia (3.800/mm³), linfopenia (380/mm³), desviación a izquierda (12% de baciliformes, 77% de neutrófilos) y trombocitopenia (100.000/mm³); la PCR (153 mg/L) y LDH estaban elevadas (1.120 U/L) y la función renal inicial era normal (creatinina 0,6 mg/dL), con un examen de orina completa sin alteraciones. La radiografía de tórax demostró infiltrados intersticio-alveolares difusos. La PaFiO₂ inicial era 50, con un lactato arterial 50,9 mg/dL (normal 4,5-14,4). Con el diagnóstico de una neumonía se inició tratamiento con ceftriaxona y oseltamivir.

El estudio etiológico confirmó una influenza A H1N1pdm09 por reacción de polimerasa en cadena (RPC) en una muestra nasofaríngea, siendo negativo para rinovirus, adenovirus (ADV), parainfluenza 1-3, metapneumovirus y



virus respiratorio sincicial (VRS). Se descartó la infección por otros agentes mediante hemocultivos, urocultivo, antígenos urinarios para *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila* serogrupo 1, serología de leptospirosis, hantavirus, VIH y *Mycoplasma pneumoniae*.

Evolucionó con una falla respiratoria aguda requiriendo ventilación mecánica (VM). Presentó oliguria (0,3 ml/kg/hora) y requerimiento de aminos vasoactivas (noradrenalina 0,05 µg/kg/min) (Figura 1). La función renal se deterioró a pesar de la reanimación y del aporte de volumen intravascular, con un aumento de la creatininemia a 5,3 mg/dL y valores de nitrógeno ureico (NU) de 60 mg/dL. No se realizó determinación de fracción excretada de Sodio (FENa). El examen de orina evidenció un componente inflamatorio con proteinuria (100 mg/dL) y microhematuria (eritrocitos 50-100 por campo), sin leucocitos ni cilindros y un índice proteinuria/creatininuria de 1.104 mg/g. Se pesquisó además una hipocomplementemia con valores C3 de 42 mg/dL (normal 90-170) y C4 de 4 mg/dL (normal 16-36). Se descartó una rabiomólisis por valores de creatinina-kinasa normales. El estudio inmunológico por inmunofluorescencia (IF) resultó negativo para factor reumatoideo, anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA-c; ANCA-p), anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos antinucleares extraíbles. Además, se descartó una glomerulonefritis post-estreptocócica por no presentar signos de una faringoamigdalitis o una infección cutánea y

por valores bajos de antiestrepolisina-O. Los marcadores de hepatitis B y C fueron negativos. Un ecocardiograma transesofágico descartó una endocarditis bacteriana. Dada la condición de la paciente se dio prioridad a una tomografía computada (TC) abdominal por sobre una ecotomografía, lo que impidió tener información sobre la ecogenicidad renal cortical. Sin embargo, la TC mostró riñones de tamaño normal, sin evidencias de hidronefrosis ni litiasis.

En los primeros días mantuvo la alteración de la función renal sin conflicto de volumen (IRA no oligúrica) y sin requerimiento dialítico. Sin embargo, al 8° día presentó un episodio de hemoptisis con caída de hematocrito de 7%, motivo por el que se realizó una fibrobroncoscopia que visualizó el árbol traqueobronquial derecho con puntos de hemorragia distal. Dada la posibilidad de un cuadro autoinmune por la presencia simultánea de glomerulonefritis hipocomplementémica y sospecha de una hemorragia alveolar, se decidió una terapia empírica con bolos de metilprednisolona i.v. de 1 g por tres días. En forma paralela se decidió el inicio de soporte renal con hemodiálisis (HD) intermitente debido a persistencia de la IRA y nuevos eventos críticos en su evolución (Figura 1), que hacían plantear que su recuperación no sería rápida. Se amplió el estudio etiológico solicitándose anticuerpos anti-mieloperoxidasa (AntiMPO) y anticuerpos anti-proteinasa-3 (AntiPR3), anticuerpos anti-membrana basal glomerular (AntiMBG) y anticuerpos anticardiolipina que resultaron negativos.

Luego de seis días de apoyo con HD intermitente y luego de la terapia con corticosteroides se objetivó una mejoría de la función renal y normalización de débito urinario (Figura 1) y se normalizó gradualmente la hipocomplementemia llegando a valores C3 de 97 mg/dL y C4 de 23 mg/dL. Sin embargo, la orina completa inflamatoria se mantuvo con proteinuria de 1.028 mg/24 h y leve hematuria (15-20 por campo). Además, en la radiografía de tórax de control se observó una disminución de los infiltrados intersticiales respecto al ingreso y la PaFiO₂ aumentó a 317. El estudio del lavado bronquio-alveolar no demostró macrófagos cargados con hemosiderina, lo que junto a los estudios inmunológicos descartaron una hemorragia alveolar.

En las semanas siguientes, la paciente presentó varias complicaciones que incluyeron una diarrea y enterorragia por colitis ulcerativa secundaria a adenovirus; neumotórax a tensión secundario a fistula broncopleurales y una neumonía bacteriémica por *Pseudomonas aeruginosa*. Estos eventos, en el contexto de su gravedad, gatillaron una reagudización del compromiso renal con un nuevo episodio de IRA con requerimiento de TRR, falleciendo a los dos meses de su ingreso debido a una falla multiorgánica. La paciente no tenía indicación de vacuna influenza y no la había recibido.

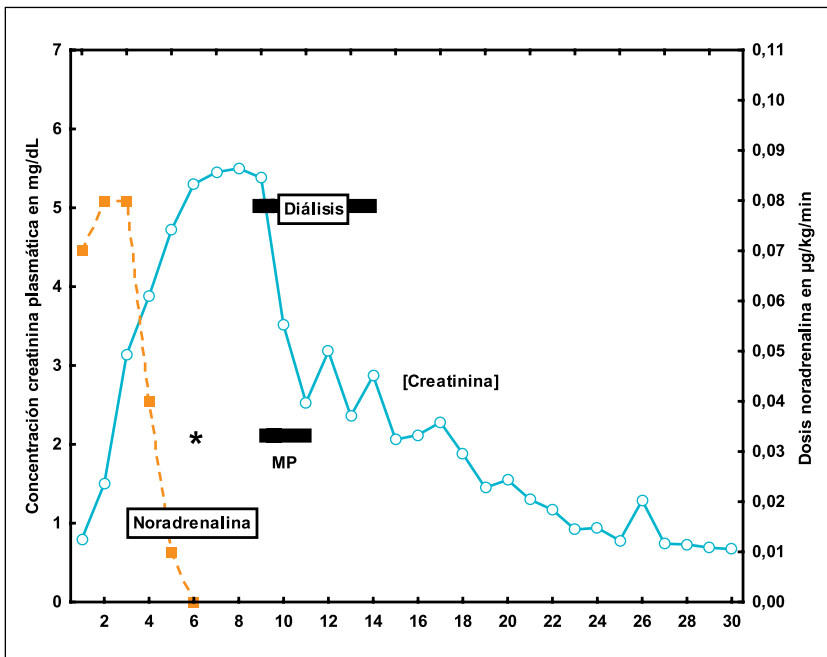


Figura 1. Evolución de la dosis diaria máxima de noradrenalina y de la concentración de creatinina plasmática en los primeros 30 días de internación del caso 1. En líneas horizontales se indican los períodos con hemodiálisis (HD) y metilprednisolona (MP). El asterisco señala el momento en que el sedimento de orina se alteró por primera vez.



Caso 2

Hombre de 58 años, chofer de ambulancia, con antecedentes de tabaquismo activo (5 cigarrillos/día) y obesidad (IMC 31 kg/m²) e historia de 5 días de mialgias, tos, odinofagia y rinorrea. Un día antes del ingreso se agregó disnea y compromiso cuantitativo de conciencia. Ingresó al Servicio de Urgencia comprometido de conciencia, mal perfundido, hipotenso (106/46 mmHg), taquicárdico (106/min), con uso de musculatura accesoria, saturando 60-67% por oximetría de pulso a FiO₂ ambiental y con ronus en ambos campos pulmonares. Se administró oxigenoterapia con mascarilla de alto flujo sin respuesta, por lo que se intubó y se trasladó a UCI. Los exámenes de laboratorio mostraron alteración de la función renal con creatinina plasmática de 2,45 mg/dL desde el ingreso (Figura 2) y NU de 47 mg/dL. Tenía una PCR elevada (200 mg/L), con recuento de leucocitos, eritrocitos y plaquetas normales. Además, presentó una elevación de LDH plasmática (1.500 U/L) y lactato arterial 45 mg/dL (4,5-14,4). La radiografía de tórax confirmó una neumonía multilobar por lo que se inició tratamiento empírico con ceftriaxona, moxifloxacino y oseltamivir.

El paciente evolucionó con un *shock* (con requerimientos de noradrenalina hasta 0,15 µg/kg/min) e insuficiencia respiratoria catastrófica en VM, decidiéndose ventilar en posición prono. El estudio microbiológico no demostró agentes por hemocultivos, urocultivo, cultivo de aspirado endotraqueal o panel viral por inmunofluorescencia. La serología para VIH fue negativa y se confirmó una influenza A H1N1 pdm09 por RPC. El estudio complementario por RPC reveló además la presencia de ADV y VRS en la vía aérea.

Desde las 48 h del ingreso disminuyeron los requerimientos de noradrenalina (0,03 µg/kg/min), estabilizándose su insuficiencia respiratoria (PaFi > 250), por lo que volvió a posición supina. No obstante, presentó una progresión de la IRA, desde oliguria hasta la anuria, con aumento de la creatinina hasta 5,7 mg/dL, NU hasta 98 mg/dL e hiperkalemia grave. Se inició soporte dialítico con HD intermitente diaria. La evolución de oliguria a anuria no permitió realizar FENa; sin embargo, el paciente había sido reanimado y estabilizado hemodinámicamente (con mínimo requerimiento de vasoactivos), por lo que no era planteable un componente pre-renal en ese contexto. No se pudieron efectuar imágenes abdominales para evaluar la anatomía renal, ya que su condición inestable impidió su realización.

El paciente presentó un nuevo deterioro gasométrico con PaFi menor a 150, lo que hizo necesario volver a VM en posición prono. Se descartó una falla ventricular por ecocardiografía y se administraron bolos de metilprednisolona 62,5 mg por 5 días en contexto de un SDRA grave.

El examen de orina, al recuperar la diuresis, mostró

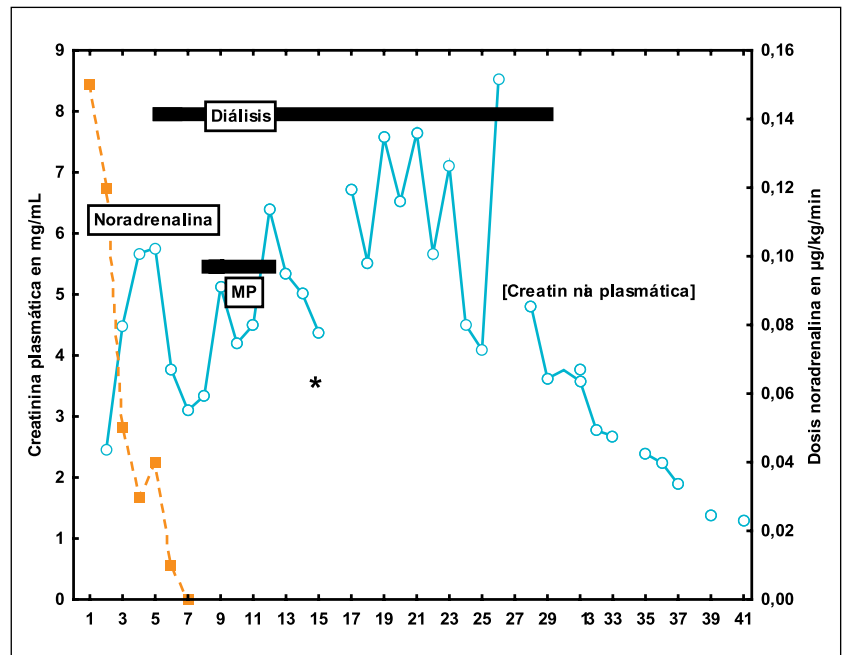


Figura 2. Evolución de la dosis diaria máxima de noradrenalina y de la concentración de creatinina plasmática durante la hospitalización del caso 2. El asterisco señala el momento en que el sedimento de orina se alteró por primera vez.

un perfil inflamatorio con una proteinuria de 300 mg/dL, hematuria con eritrocitos incontables e índice proteinuria/creatininuria de 7.384 mg/g. Por su parte, los valores de CK, C3 y C4 resultaron normales y el estudio autoinmune con ANCA-c, ANCA-p y ANA fue negativo. El estudio de marcadores virales de hepatitis B y C fue negativo.

El paciente mejoró progresivamente de su cuadro respiratorio extubándose a los 21 días. En total, se completaron 15 sesiones de HD recuperando la función renal, con mejoría de sedimento urinario inflamatorio (proteinuria de 30 mg/dL y eritrocitos 2-4 por campo) y normalización de la diuresis. Se dio de alta al mes y medio de internación. El paciente tenía indicación de vacuna influenza por su obesidad y ser personal de salud, pero no la había recibido. Se efectuó un control un año después, que mostró normalización de la función renal y un sedimento de orina normal.

Estudios moleculares

En el Instituto de Salud Pública de Chile las muestras respiratorias se sometieron a extracción de ácidos nucleicos totales en el equipo automatizado EASYMAG de Nuclisens. Se realizó RT-RPC usando el protocolo estándar del CDC para la detección y subtipificación de virus influenza (*CDC real time RT-PCR protocol for detection and characterization of influenza, 2012*), y para otros virus respiratorios (*Real-time RT-PCR assay*



for non-influenza respiratory viruses) en termociclador 7500 Fast de Applied Biosystems. Se amplificó un panel de virus respiratorios que incluyen influenza, virus respiratorio sincicial, metapneumovirus, parainfluenza 1, 2 y 3, adenovirus y rinovirus, que fue el que permitió detectar las co-infecciones ya descritas.

Además, para explorar la existencia de mutaciones que pudieran estar potencialmente asociadas a una mayor gravedad clínica, se hizo un estudio de secuenciación del segmento HA1 de la hemaglutinina viral, mediante secuenciación por el método de Sanger en un equipo Applied Biosystems/Genetic analyzer 3500. Ambas muestras fueron comparadas con un grupo de 76 muestras de distintas regiones del país, tanto de pacientes ambulatorios como hospitalizados, incluyendo 11 muestras de pacientes fallecidos. El análisis de la secuenciación del segmento HA1 de virus influenza H1N1pdm09, comparado con la cepa estándar A/California/07/2009 demostró que ambos casos presentaron las mismas ocho mutaciones comunes a las otras 76 muestras analizadas del año 2015, indicando que fueron las mismas cepas circulantes (datos no mostrados). Sin embargo, la muestra del caso 1 evidenció en forma única la mutación D222N que no se detectó en ninguna de las otras muestras analizadas. En las dos muestras analizadas y en el resto de las muestras de esa temporada, no se detectaron otras mutaciones previamente reportadas como A90S ni K180Q.

Discusión

La frecuencia de la IRA y la necesidad de terapia dialítica en pacientes con influenza A H1N1 pdm09 parece ser variable. Por ejemplo, un estudio observacional efectuado en 13 unidades intensivas del cono sur de Latinoamérica en la primera ola de la pandemia, detectó una incidencia de 51% de injuria renal aguda y un requerimiento dialítico en 24% de los casos⁴. Esta alta frecuencia contrasta de sobremanera con nuestros propios datos. Así, en la primera ola, no observamos caso alguno de IRA con TRR en 16 pacientes atendidos en nuestro hospital⁵ ni entre los 49 casos internados y registrados con influenza A H1N1pdm09 entre julio del 2011 y fines del 2015, según los registros de nuestra institución como centro de vigilancia de infección respiratoria aguda grave. Solo detectamos los dos pacientes de esta comunicación, estableciendo una frecuencia histórica de 4%. Esta disparidad señala que se requieren mayores estudios para dimensionar la frecuencia de esta complicación, que por su asociación con mortalidad y estadía prolongada, amplifica la carga de morbilidad de esta infección.

El desarrollo de IRA en cuadros de influenza se asocia a varios factores de riesgo que incluyen edad mayor, disfunción orgánica, co-morbilidades (diabetes

mellitus, obesidad o IMC elevado, asma, enfermedad renal crónica), embarazo, hábito tabáquico y valores alterados de laboratorio tales como acidosis intensa, PCR y LDH elevadas o trombocitopenia³. Nuestros pacientes presentaron algunos de ellos. Por ejemplo, ambos tenían antecedente de tabaquismo activo, ingresaron en *shock* con insuficiencia respiratoria con requerimiento de VM y ambos presentaron además valores elevados de LDH y PCR. El primer caso además tuvo trombocitopenia. En perspectiva, parece ser que la gravedad de la infección junto a ciertas características del hospedero, parecen explicar la aparición de la IRA y los requerimientos de diálisis.

Desde el punto de vista histopatológico, la IRA asociada a influenza A H1N1 se puede explicar por la presencia de necrosis tubular aguda (NTA), microangiopatía trombótica, nefritis intersticial o depósitos de mioglobina. Se ha reconocido además, un daño citopático directo en el parénquima renal por la nucleoproteína específica de influenza (InfA-NP) en el citoplasma del túbulo distal y en el epitelio de la cápsula de Bowman en pacientes fallecidos a causa de este agente⁶. Además, existen reportes de casos de glomerulonefritis membranoproliferativa con hipocomplementemia C3/C4 que apuntan a un mecanismo inmunológico.

Por otra parte, se ha postulado que el mecanismo fisiopatológico involucrado en la NTA en casos de influenza A H1N1 es multifactorial por la ocurrencia paralela de hipoperfusión, vasoconstricción renal y rabiomiolisis en el escenario de una respuesta inflamatoria intensa⁷.

En nuestros pacientes, ni la NTA, la rabiomiolisis o factores iatrogénicos como el uso tardío de medio de contraste, parecen explicar la IRA ya que el deterioro de la función renal se inició una vez que el *shock* estaba en resolución (Figuras 1 y 2), no se asoció a valores elevados de CK y estuvo ligada a un sedimento urinario inflamatorio, e hipocomplementemia en el primer caso y presentó una coincidente mejoría con el uso de corticoesteroides. Además, se descartaron razonablemente patologías de la esfera inmunológica con serologías negativas para el virus B y C de la hepatitis, en ambos casos. De esta manera, los antecedentes presentados sugieren la existencia de un compromiso glomerular en ambos pacientes en la forma de glomerulonefritis (GN) aguda. Podemos descartar razonablemente una patología renal pre-existente en el caso 1 ya que la creatinina de ingreso fue normal y la TC no mostró alteraciones anatómicas renales. Por otra parte, aunque no se contó con mediciones basales de creatinina en el caso 2, el paciente evolucionó satisfactoriamente y un control alejado demostró normalización de función renal y del sedimento de orina.

La asociación que tienen las infecciones virales con patologías como la GN aguda o crónica o la nefritis intersticial está apoyada en mecanismos patogénicos que incluyen el depósito o la formación *in situ* de inmunocom-



plejos exógenos virales, la formación de auto-anticuerpos dirigidos contra antígenos endógenos modificados por la injuria viral, la liberación de citoquinas pro-inflamatorias que inducen daño en el tejido renal o el propio efecto citopático directo de proteínas virales sobre los túbulos renales y/o glomérulos⁸.

Observamos que hubo una evolución positiva de la IRA en ambos casos en concomitancia con el uso de corticoesteroides, los que en el primer caso estuvo motivado por la sospecha de una patología autoinmune pulmonar que posteriormente se descartó y en el segundo caso por el compromiso respiratorio. Es posible que el compromiso glomerulonefrítico con los mecanismos patogénicos ya comentados, haya disminuido con los corticoesteroides administrados^{9,10}. Sin embargo, no contamos con un estudio histopatológico renal que hubiese demostrado una condición proclive a mejorar con corticoesteroides, por lo que solo podemos plantear un posible rol beneficioso.

En el virus influenza A, la emergencia de mutaciones pueden ser ligadas a cambios en la afinidad de los anticuerpos por los determinantes antigénicos virales, en la unión del virus a sitios receptores y a la gravedad de la enfermedad¹¹. Estas mutaciones también permiten hacer un seguimiento de genotipos específicos en ciertas zonas geográficas^{12,13}. Por ejemplo, en un estudio nacional efectuado en la Región Metropolitana el año 2015 se pudo observar que cepas A H1N1 pdm09 con las mutaciones A90S y K180Q fueron predominantes en los pacientes más graves¹². En contraste, el análisis de nuestros dos casos, del mismo año y región, no encontró estas mutaciones, las que tampoco fueron pesquisadas en el resto de los casos estudiados por el ISP. La mutación D222N en la hemaglutina A, caracterizada por el reemplazo del aminoácido ácido aspártico (D) por asparagina (N) en la posición 222, fue detectada en uno de nuestros pacientes y este hallazgo podría ser relevante ya que ha sido asociado en forma preliminar a casos graves en algunos países de América¹³. No obstante, debido a lo reducido de nuestra serie clínica, se requieren mayores estudios para confirmar esta posibilidad.

Uno de nuestros pacientes tuvo una co-infección viral con VRS y ADV, no pareciendo tener el primero de ellos

algún rol patogénico conocido en la falla renal. En contraste, se ha descrito la participación de ADV en cuadros diseminados con hematuria y piuria aséptica y nefritis intersticial^{14,15}. Sin embargo, la ausencia de hematuria macroscópica e inmunosupresión previa sugieren que en nuestro paciente, este agente viral no parece haber tenido un rol patogénico renal. Por otra parte, la mera significancia patogénica de ADV puede ser cuestionada por la persistencia de este agente en las vías respiratorias luego de una infección inicial.

En conclusión, la aparición de IRA grave con requerimiento de TRR en pacientes adultos afectados por influenza AH1N1 parece depender de la gravedad del cuadro infeccioso, de ciertas características del hospedero y quizás del genotipo viral involucrado, siendo su frecuencia además variable en distintos centros. Estos eventos de IRA pueden ser secundarios a NTA, rhabdomiolisis, nefritis intersticial, microangiopatía trombótica o cuadros de GN aguda. En este último caso, el desarrollo de IRA está disociado del *shock* y se asocia a un sedimento de orina alterado con proteinuria y microhematuria, y a veces con hipocomplementemia.

Resumen

La insuficiencia renal aguda (IRA) que requiere hemodiálisis no es una complicación común entre los pacientes afectados por influenza. Se comunican los casos clínicos de dos pacientes adultos fumadores no vacunados, que se internaron por influenza A H1N1pdm09 grave por *shock* y necesidad de ventilación mecánica. Ambos desarrollaron una falla renal progresiva con oliguria/anuria, asociada a un sedimento de orina inflamatorio con proteinuria, microhematuria y en un caso además con hipocomplementemia, sugiriendo una glomerulonefritis aguda. Se requirió terapia de reemplazo renal (TRR) en ambos casos. En uno de los pacientes, que falleció por complicaciones tardías, la secuenciación del segmento HA1 reveló la mutación D222N previamente descrita en casos graves. La IRA con TRR parece ser una complicación infrecuente de los pacientes ingresados por influenza A H1N1pdm09 y puede ser secundaria a una glomerulonefritis aguda.

Referencias bibliográficas

- Rothberg M B, Haessler S D, Brown R B. Complications of viral influenza. *Am J Med* 2008; 121: 258-64.
- Lee N, Chan P K, Lui G C, Wong B C, Sin W W, Choi K W, et al. Complications and outcomes of pandemic 2009 Influenza A (H1N1) virus infection in hospitalized adults: how do they differ from those in seasonal influenza? *J Infect Dis* 2011; 203: 1739-47.
- Watanabe T. Renal complications of seasonal and pandemic influenza A virus infections. *Eur J Pediatr* 2013; 172: 15-22.
- Nin N, Lorente J A, Soto L, Ríos F, Hurtado J, Arancibia F, et al. Acute kidney injury in critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) viral pneumonia: an observational study. *Intensive Care Med* 2011; 37: 768-74.
- Armstrong M, Fica A, Dabanch J, Olivares F, Fasce R, Triantafilo V. Morbilidad y mortalidad asociada a hospitalizaciones por influenza
- granadina A H1N1 2009 en 2 hospitales de la Región Metropolitana y evaluación de su impacto económico. *Rev Chilena Infectol* 2012; 29: 664-71.
- Nin N, Lorente J A, Sánchez-Rodríguez C, Granados R, Ver L S, Soto L, et al. Kidney histopathological findings in fatal pandemic 2009 influenza A (H1N1). *Intensive Care Med* 2011; 37: 880-1.
- Sood M M, Rigatto C, Zarychanski R, Komenda P, Sood A R, Bueti J, et al. Acute



- kidney injury in critically ill patients infected with 2009 pandemic influenza A(H1N1): report from a Canadian province. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 848-55.
- 8.- Lai A S, Lai K N. Viral nephropathy. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 254-62.
- 9.- Sturdivant R L, Self S, Bilic M. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with influenza A infection. *Am J Med Sci* 2012; 344: 234-6.
- 10.- Kute V B, Vanikar A V, Shah P R, Gumber M R, Patel H V, Trivedi H L. Mesangial proliferative glomerulonephritis with acute tubule interstitial nephritis leading to acute kidney injury in influenza A (H1N1) infection. *Indian J Nephrol* 2014; 24:114-6.
- 11.- Arencibia A, Acosta B, Muné M, Valdés O, Fernandez L, Medina I, et al. New genetic variants of influenza A(H1N1)pdm09 detected in Cuba during 2011-2013. *Infect Genet Evol* 2015; 32: 322-6.
- 12.- Le Corre N, Dreyse J, Barrera A, García T, van Bakel H, Tapia K, et al. Influenza A H1 N1 grave: caracterización clínica y virológica de casos hospitalizados durante invierno de 2015, Santiago, Chile. Libro de Resúmenes. XXXII Congreso Chileno de Infectología, Viña del Mar, Chile. P72. Disponible en http://www.sochinf.cl/portal/templates/sochinf2008/documentos/2015/Libro_congreso_2015.pdf. (Fecha de acceso: julio de 2016).
- 13.- Houg H S, Garner J, Zhou Y, Lyons A, Kuschner R, Deye G, et al. Emergent 2009 influenza A(H1N1) viruses containing HA D222N mutation associated with severe clinical outcomes in the Americas. *J Clin Virol* 2012; 53: 12-5.
- 14.- Aboumohamed A, Flechner S M, Chiesa-Vottero A, Srinivas T R, Mossad S B. Disseminated adenoviral infection masquerading as lower urinary tract voiding dysfunction in a kidney transplant recipient. *Clin Nephrol* 2014; 82: 332-6.
- 15.- Kolankiewicz L M, Pullman J, Raffeld M, Kopp J B, Glicklich D. Adenovirus nephritis and obstructive uropathy in a renal transplant recipient: case report and literature review. *NDT Plus* 2010; 3: 388-92.