

## COMENTARIOS SOBRE LA INFECCION POR INFLUENZA A H1N1 DESDE LA PERSPECTIVA DE LA TERAPIA INTENSIVA DE ADULTOS

Dr. Fariña Osvaldo (1), Dr. Pistillo Néstor (1), Dr. Dorfman Bernardo (1), Dra. García María (1), Dr. Vogel Juan (2), Dra Lambert Sandra (3), Dra. Reyes Graciela (4) y Dra. Claudia Penzotti (5).

Comité de Neumonología Crítica.

Unidad de Terapia Intensiva Adultos. Hospital El Cruce

(1)Unidad de Terapia Intensiva Adultos. Hospital El Cruce

(2)Servicio Anatomía Patológica. Hospital El Cruce

(3)Servicio Infectología. Hospital El Cruce

(4)Servicio de Cardiología. Hospital El Cruce

(5)FUNCEI. Servicio Infectología Clínica Monte Grande

A partir del 18 de junio de 2009, con la redefinición de caso sospechoso como “toda persona que presenta enfermedad respiratoria aguda febril (>38° C) en un espectro que va de enfermedad tipo influenza (ETI) a neumonía” y ante el aumento progresivo del ingreso a Terapia Intensiva (TI) de pacientes portadores de neumonía adquirida en la comunidad que desarrollan falla respiratoria aguda con requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica, se implementó un protocolo prospectivo para evaluar pacientes sospechados de estar infectados con Influenza A H1N1 que presentan este perfil evolutivo (tabla 1). El objetivo fue caracterizar el comportamiento de esta nueva afección en el ámbito de Terapia Intensiva.

Tabla 1

### CRITERIOS DE INCLUSION:

- Paciente procedente de la comunidad o de otro hospital con internación menor de 72hs que requiere el ingreso en la Unidad de Terapia Intensiva de Adultos
- Fiebre mayor de 38 °C en las últimas 24 hs.
- Síntomas respiratorios
- Rx / TC con infiltrados bilaterales
- Requerimiento de O2 suplementario para mantener una PaO2 mayor a 60 mmHg (SaO2 mayor a 90%) con/sin una PaCO2 mayor a 50 mmHg o alternativamente una Pa/FIO2 menor a 280.
- Requerimiento de Asistencia Ventilatoria Mecánica ( no invasiva o invasiva )

### CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Antecedente de proceso no infeccioso que pueda generar el cuadro previamente descrito (Ej. SDRA secundario a causa no infecciosa, aspiración pulmonar, etc.
- Infección por gérmenes comunes coexistente al ingreso

### DEFINICION DE CASO CONFIRMADO INFLUENZA A H1N1:

- Paciente que reúne criterios de inclusión en el que se ha confirmado la infección por virus influenza A H1N1 por PCR

Lamentablemente, el escaso número de pacientes incluidos (n: 9) y la falta de confirmación de la infección por el virus de la Influenza A H1N1 (la mayor parte de los pacientes tienen resultados pendientes) limitan las eventuales conclusiones. No obstante, si se considera que las escasas publicaciones realizadas sobre casos clínicos tienen un número limitado de pacientes incluidos (1) y que los resultados pendientes constituyen una circunstancia común a la mayoría de las instituciones de la provincia de Buenos Aires; una evaluación crítica de lo actuado permitirá abordar desde un mejor posicionamiento nuevos pacientes con esta enfermedad.

Para facilitar el análisis resulta de interés buscar respuestas a ciertos interrogantes:

- 1) ¿Cuál es el compromiso inicialmente objetivado en TI?
- 2) ¿Cuáles son las modalidades evolutivas observadas?
- 3) ¿Cuál impresiona ser el abordaje más adecuado?
- 4) ¿Existen otros enfoques terapéuticos?
- 5) ¿Cuál es la secuela en los sobrevivientes?

### 1) ¿Cuál es el compromiso inicialmente objetivado en TI?

Por las características del Hospital El Cruce, los pacientes ingresados a TI fueron intubados y ventilados mecánicamente previamente a su admisión. Se estudiaron 5 pacientes: género femenino 3/5, puerperio 3/3, edad 34 (23-54), antecedentes de tabaquismo 1/5, adicción a PACO 1/5. Al ingreso presentaron SIRS 5/5, APACHE II 18(14-22) y SOFA 7,2 (4-9).

Todos presentaban un cuadro compatible con Síndrome de Dificultad Respiratorio Agudo (SDRA): inicio agudo, evaluación radiológica con infiltrado bilateral, Pa/FIO<sub>2</sub> menor 200 y Presión de oclusión AP menor de 18 mmHg (2). El score de Murray de estos pacientes fue de 3,3 (3-3,5). La mayoría de los pacientes 4/5 requirieron transitoriamente algún grado de apoyo farmacológico por la presencia de hipotensión refractaria a expansión. El monitoreo hemodinámico realizado en este contexto con catéter de Swan Ganz permitió identificar un comportamiento caracterizado por un índice cardíaco próximo al límite inferior de la normalidad coexistente con presión de oclusión de arteria pulmonar e índice de resistencia vascular sistémica "normalizados". Se verificó además un llamativo aumento de las presiones en arteria pulmonar y del índice de resistencia vascular pulmonar. En forma simultánea se realizó seguimiento ecocardiográfico BD transtorácico con efecto doppler corroborando los hallazgos descriptos dentro de las limitaciones del método y agregando información sobre el tamaño y función ventricular.

Resulta llamativo observar que pese a la verificación de SIRS, el perfil hemodinámico hallado se diferencia del habitualmente documentado en la sepsis originada en gérmenes comunes (gasto cardíaco elevado con resistencia vascular sistémica disminuida).

La hipertensión pulmonar en el SDRA ha sido reportada en múltiples trabajos (3) y se ha asociado a anomalías del flujo sanguíneo pulmonar y a progresiva e irreversible obstrucción microvascular (4).

De acuerdo a una variación de la Ley de Ohms:

$$PAP_{media} = (F \times RVP) + PVP_{media}$$

Donde:

PAP<sub>media</sub>= presión media arteria pulmonar

F=flujo sanguíneo (equivalente al gasto cardíaco)

RVP= resistencia vascular pulmonar

PVP<sub>media</sub>=presión venosa pulmonar media

(representada por POAP: presión de oclusión arteria pulmonar)

En nuestros pacientes tanto el flujo sanguíneo por la arteria pulmonar como la POAP se mantuvieron relativamente constantes y dentro de límites normales. Puede concluirse que el aumento de la presión pulmonar fue esencialmente secundario a un aumento de la resistencia del lecho pulmonar. A diferencia de lo reportado previamente, este comportamiento no fue asociado a eventos tromboembólicos (5) ni fue secundario a hipoxemia o acidemia, ya que al momento de ser realizadas las evaluaciones, dichas variables se encontraban dentro de límites normales. El hallazgo anatomopatológico constatado en la paciente fallecida permite inferir que el aumento de la resistencia vascular pulmonar fue básicamente secundario a la disminución de la sección transversal del lecho capilar pulmonar total por lesión y fibrosis más que a la obstrucción trombótica de los mismos.

Otras disfunciones fueron también documentadas siendo llamativa la escasa incidencia de insuficiencia renal aguda con requerimiento dialítico. Las mismas son analizadas en la fig. 1

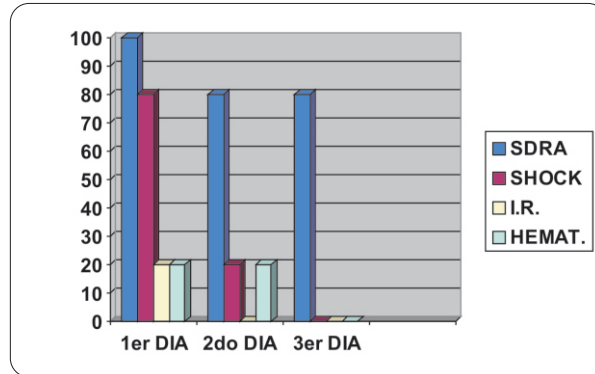


Figura 1: Evaluación de disfunciones en los pacientes incluidos

## 2) ¿Cuáles son las modalidades evolutivas observadas?

Mortalidad observada: 1/5

Los pacientes básicamente han presentado tres modalidades evolutivas

- Resolución satisfactoria de sus disfunciones sin desarrollo de complicaciones que impacten en forma adversa en la morbimortalidad.
- Desarrollo de complicaciones fundamentalmente infecciosas y/o vinculadas con la ventilación mecánica con impacto desfavorable en la morbimortalidad, pudiendo el paciente sobrevivir al evento o finalmente fallecer.
- Desarrollo de hipoxemia refractaria progresiva e irreversible que conduce a la muerte.

Si bien esta situación es conocida desde hace muchos años (6), es actualmente un hecho de presentación poco frecuente en la evolución del SDRA. En un reciente trabajo realizado en el país se menciona que la hipoxemia refractaria como causa de muerte en el SDRA de distintas etiologías, se observa con una frecuencia del 15% (7). Distintas comunicaciones personales parecen indicar que esta modalidad evolutiva parece observarse con mayor frecuencia que lo reportado en otras causas de SDRA.

La evaluación anatomopatológica realizada con el empleo de múltiples técnicas de coloración (Hematoxilina-Eosina, PAS y Tricrómico), permitió caracterizar las lesiones existentes en la paciente fallecida por este mecanismo:

- Membrana hialina asociada a importante proliferación de neumocitos tipo II (daño alveolar difuso).
- Fibrosis organizada con destrucción de capilares.
- Ausencia de microtrombos.

No se encontraron evidencias de infección bacteriana

La magnitud del daño evidenciado (Figura 2 y Figura 3) explica no sólo el desarrollo de hipoxemia refractaria irreversible evidenciado, sino que también fundamenta la falta de respuesta a las distintas estrategias ventilatorias empleadas (Ej. ventilación decúbito prono)

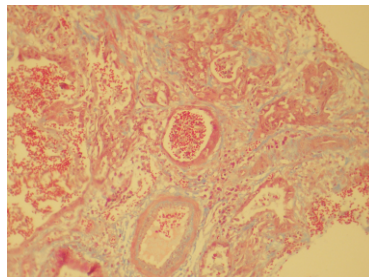


Figura 2 Tinción tricrómico

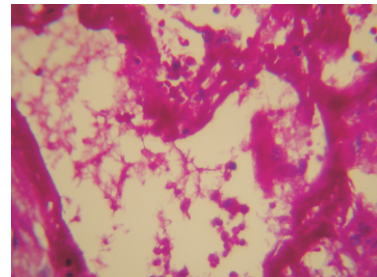


Figura 3 Tinción PAS

### 3) ¿Cuál impresiona ser el abordaje más adecuado?

Si bien la administración de oseltamivir fue implementada en forma inmediata en forma conjunta con ATB de empleo convencional en el contexto de neumonía adquirida en la comunidad (NAC), la mayoría de los pacientes presentaban varios días de evolución sin tratamiento específico desde el comienzo de los síntomas atribuibles a infección por Influenza AH1N1.

Considerando que la afectación principal se vincula al desarrollo del SDRA, las estrategias de ventilación protectora deben ser inmediatamente implementadas y obsesivamente monitoreadas.

Posiblemente deban ser redefinidos los objetivos terapéuticos fijando metas más modestas como lograr una SaO<sub>2</sub> de aproximadamente 88% - 90% sin intentar alcanzar una ventilación eucápnica.

Debido a la frecuente observación de compromiso hemodinámico, la necesidad de un cuidadoso manejo de fluidos y el mal pronóstico que conlleva el desarrollo de insuficiencia renal, la colocación temprana de un catéter de Swan Ganz debe ser considerada. Una indicación adicional surge de la observación de niveles de hipertensión pulmonar moderados o severos frecuentemente constatados en estos pacientes, de forma tal que su monitoreo podría ser de utilidad para evaluar un eventual abordaje terapéutico. El empleo de un diagrama presión/flujo podría evitar el error basado en el cálculo de la resistencia vascular pulmonar aislada (8).

### 4) ¿Existen otros enfoques terapéuticos?

Si bien la falla respiratoria no es la causa primaria de mortalidad en la mayoría de los pacientes no sobrevivientes de SDRA de múltiple etiología, en esta población de pacientes parece jugar un rol determinante ya que los trastornos hemodinámicos suelen tener un carácter transitorio y la DMO fue de observación infrecuente según datos recientemente reportados por el Ministerio de Salud de la provincia de Buenos Aires (16).

La persistente inflamación y desarrollo de fibrosis se correlacionan fuertemente con una mala evolución. Los corticoides sistémicos han sido estudiados extensamente en el SDRA con resultados inciertos (9). Considerando la magnitud de la lesión pulmonar evidenciada y sus fatales consecuencias resulta razonable plantear estrategias que modifiquen esta evolución.

En este contexto, la administración precoz de agentes antiinflamatorios e inmunomoduladores podría ser considerada (10). Puede especularse que a las 72 hs del ingreso ya están disponibles los informes bacteriológicos que permitan excluir infecciones bacterianas y se dispone de un tiempo evolutivo que permite definir el comportamiento del paciente. En este contexto la evaluación del PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (7), el comportamiento del VD/VT (11) y la confirmación de un incremento progresivo de neutrofilos (12) y citoquinas proinflamatorias en el BAL (13) podrían ser de utilidad para establecer un pronóstico desfavorable. Si bien un gran estudio observacional realizado en SDRA severo ha demostrado que la Presión Sistólica de la Arteria Pulmonar elevada al ingreso fue un predictor independiente de mortalidad (14); un estudio recientemente realizado no confirma este hallazgo (15). No obstante, ni la población estudiada (PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> menor 150 vs. PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> menor 300) ni la metodología empleada (Swan Ganz vs. Ecocardiograma) son comparables. En nuestros pacientes la progresión de la hipertensión pulmonar en las primeras 72 hs., más que un valor aislado, parece tener valor pronóstico.

El manejo farmacológico de la hipertensión pulmonar debería implementarse en caso de verificarse repercusión hemodinámica. Intervenciones previas no parecen estar justificadas, El empleo de estrategias no habituales para sostener la oxigenación como Vasodilatadores Inhalados: óxido nítrico, Ventilación de Alta Frecuencia (HFV) u Oxigenación con Membrana Extracorporea (ECMO); tienen escasa disponibilidad en nuestro medio y difícilmente logren impactar en la evolución habida cuenta de la magnitud del daño evidenciado en el estudio anatomopatológico de la paciente fallecida en el contexto de hipoxemia refractaria.

### 5) ¿Cuál es la evolución de los sobrevivientes?

Duración de la ventilación mecánica: 19.2 (6 - 30) días.

Estadía promedio en TI: 24,6 (11\* - 37) días.\*Paciente fallecida

Si bien se ha planificado un seguimiento clínico, espirométrico, tomográfico y gasométrico; actualmente hay pocos datos disponibles. Los hallazgos más significativos son debilidad muscular generalizada de severidad variable y un patrón restrictivo (generalmente leve a moderado) con mala respuesta a broncodilatadores.

Lamentablemente, la gran cantidad de pacientes hisopados con resultados pendientes dificulta la caracterización del impacto de esta enfermedad emergente. En una reciente comunicación se reporta que permanecen como casos sospechosos el 67,04% (n° 293) de los pacientes fallecidos por infecciones respiratorias agudas graves en la provincia de Buenos Aires (16). Independientemente de ello, la gravedad de los casos evaluados obliga a realizar un cuidadoso y crítico análisis de lo actuado para reducir al mínimo posible la necesidad de ingreso a Terapia Intensiva.

#### REFERENCIAS:

- (1) Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. Perez-Padilla R., De la Rosa-Zamboni D., Ponce de Leon S. et al. *N Engl J Med* 2009;361.
- (2) The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Bernard G; Artigas A.; Briham K. et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149; 818-24.
- (3) Cardiovascular alterations the ARDS. Zimmerman G.; Morris A.; Cengiz M. et al. *Am J Med* 1982; 73:25-34.
- (4) Early bedside detection of pulmonary vascular occlusion during acute respiratory failure. Greene R.; Zapol W.; Snider M. et al. *Am Rev Respir Dis* 1981;124: 593-601.
- (5) Intensive-Care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection. Napolitano L.; Park P.; Sibler K. et al. *CDC MMWR* vol. 58 / July 10, 2009.
- (6) Causes of mortality inpatients with the ARDS. Montgomery A.; Stager M.; Carrico C. et al. *Am Rev Respir Dis* 1985; 146: 419-426.
- (7) Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with ARDS. Estenssoro E.; Dubin A.; Laffaire E. et al. *Crit Care Med* 2002 vol.30, N°11 2450-2456
- (8) Pulmonary vascular resistance: A meaningless variable? Naejide R.
- (9) Corticosteroids in the prevention and treatment of ARDS in adults: meta-analysis. Peter J.; John G; Graham P. et al. *BMJ* 2008; 336:1006.
- (10) Methylprednisolona infusion in early severe ARDS. Results of a Randomized Controlled Trial. Meduri G.; Golden E.; Freire A. et al. *Chest* 2007; 131:954.
- (11) Pulmonary dead space fraction as a risk factor for death in the ARDS. Nuckton T.; Alonso J.; Kallet R. et al. *N Engl J Med* 2002; 346: 1281-1286
- (12) Evolution of bronchoalveolar cell populations in the ARDS. Steinberg K.; Milberg J.; Martin T. et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:113.
- (13) Early detection of type III procollagen peptide in acute lung injury. Pathogenetic and prognostic significance. Chesnutt A.; Matthay M.; Tibayan F. et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:840.
- (14) Hemodynamic profile in severe ARDS: results of the European collaborative ARDS study. Squara P.; Dhainaut J.; Artigas A. et al. *Intensive Care Med* 1998; 24:1018-1028.
- (15) Pulmonary dead space fraction and pulmonary artery systolic pressure as early predictors of clinical outcome in acute lung injury. Cepkova M.; Kapur V.; Ben X. et al. *Chest* 2007; 132:836-842.
- (16) Infecciones Respiratorias Agudas: Situación Actual: Agosto 2009. Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud de la Provincia de BS. As.