



Insuficiencia respiratoria grave por gripe H1N1: presentación de un caso fatal

Jorge A. Vázquez, Silvina Borello, Fernando Saldarini, María Cecilia Rodríguez, Daniel N. Chiacchiara y Gabriel G. Carqueijeda-Román

Paciente de sexo masculino de 33 años con antecedentes de obesidad leve, tabaquismo y alergia a las sulfamidas, que ingresa al Servicio de Emergencias por disnea clase funcional IV. El paciente comienza su patología actual 5 días antes de su ingreso con un síndrome gripal caracterizado por tos, fiebre alta y decaimiento general con mialgias y dolores articulares así como con disnea leve que fue progresando hasta llegar a clase funcional IV. Durante esa semana es evaluado por un médico de urgencias quien lo trata con ibuprofeno. Al ingreso en nuestro servicio: GCS (*Glasgow Coma Scale*) 15/15, tensión arterial (TA) 140/60, frecuencia cardíaca (FC) 145/min, frecuencia respiratoria (FR): 56/min, temperatura axilar: 38 °C, saturación periférica de oxígeno (SpO₂): 86%. Se efectúa una radiografía de tórax que revela infiltrados alveolares bilaterales en ambas bases, con broncograma y alveolograma aéreos. El laboratorio muestra hematocrito: 36%, leucocitos: 3400/mm³, glucosa: 151 mg/dL, urea: 0.41 mg/dL, creatinina: 0.97 mg/dL. Durante los primeros 60 minutos del ingreso presentó un rápido deterioro de la función respiratoria caracterizada por severa alteración de la hematosis, respiración paradójica, con deterioro del sensorio (GCS 10/12) por lo que se inicia sedoanalgesia con midazolam/fentanilo y se instaura asistencia respiratoria mecánica (ARM) en modo presión control (PCV), con niveles de presión de fin de espiración (PEEP) elevados y fracción inspirada de oxígeno (FIO₂) creciente desde el 50% al 70% en pocas horas. A pesar de ello la hematosis se agrava progresivamente con valores de la relación presión arterial /fracción inspirada de oxígeno (PAFI) de 103 al ingreso hasta 82 a las 24 horas de estadía. Rápidamente el paciente evoluciona con cuadro de shock caracterizado por hipotensión arterial, requerimientos de infusión de líquidos e inotrópicos, lactacidemia, caída del exceso de base (EB) y una severa falla renal que en 24 horas duplica los niveles de urea y creatinina. Puntajes de gravedad de ingreso: APACHE II: 17, SOFA: 8.

Diagnóstico de ingreso: insuficiencia respiratoria por neumonía grave de la comunidad con shock séptico y falla orgánica múltiple. Se inicia tratamiento antibiótico con vancomicina + claritromicina + ceftriaxone + oseltamivir. A las 24 horas del ingreso el paciente presenta mejoría del

cuadro de hipoperfusión general con mejoría del estado ácido-base pero con dosis altas de dopamina y empeoramiento progresivo de la función respiratoria que requiere niveles crecientes de PEEP y maniobras de reclutamiento de rescate según técnica de Amato¹ a pesar de lo cual la hematosis se deteriora progresivamente evidenciada por las alteraciones de la relación PAFI.

Desde las primeras 24 horas del ingreso se observan alteraciones en distintos parámetros de laboratorio que podrían reflejar la gravedad del daño intracelular (aumento de los niveles de CPK, LDH, TGO y amilasa) pero sin aumento del nivel de leucocitos y linfopenia (376 linfocitos/mm³) los que se mantienen normales hasta el quinto día. En la tabla 1 se observa la variación de laboratorio día por día durante la internación. Desde el punto de vista evolutivo, el paciente progresa con cuadro de síndrome de *distress* respiratorio del adulto (SDRA) refractario a maniobras de reclutamiento y PEEP elevada. Las alteraciones de la hematosis no mejoran en ningún momento (evolución de la mecánica respiratoria y valores del estado ácido-base se consignan en la tabla 2) y el paciente llega a sufrir valores de PAFI tan bajos como 38, pocas horas antes de fallecer. Paralelamente el paciente presenta un cuadro de insuficiencia renal que se acentúa el quinto día de su internación y que se suma a la falla respiratoria y cardiovascular. El cuadro muestra una clara caída ese mismo día en el que aparecen leucocitosis y deterioro de la función renal que agrava su pronóstico. Se repitieron los cultivos (hemocultivo χ 2 y aspirado traqueal [AT]). Durante toda la internación el paciente fue tratado con corticoides (hidrocortisona en dosis de 300 mg/día). El balance hídrico de la internación fue positivo de 12 710 mL. El paciente permaneció internado por espacio de 7 días hasta su fallecimiento, el día 26 de junio de 2009 por paro cardiorrespiratorio. La familia del paciente acepta llevar adelante un procedimiento de necropsia y los resultados de la anatomía patológica (Figs. 1, 2, 3, 4 y 5) informan: severa alteración de la arquitectura pulmonar, distorsionada por la presencia de hematíes y macrófagos intraalveolares, abundantes linfocitos y aislados polimorfonucleares. Se observa proliferación de neumonocitos tipo II que adoptan focalmente un patrón sincicial y con leves atipias nucleares. Se observan

membranas hialinas tapizando los alvéolos y engrosamiento de los tabiques alveolares con elementos inflamatorios e histiocitos.

DISCUSIÓN

Desde el 24 de marzo al 29 de abril del año 2009 el Ministerio de Salud de México informó la presencia de un

pico de casos de neumonía severa asociada al aislamiento de una nueva cepa de virus de influenza A, denominado H1N1 o S-IOV (*swine-influenza origin virus*), también conocido como virus de gripe porcina. Durante ese período dicho Ministerio de Salud comunicó un total de 2155 casos de neumonía severa que incluyeron 821 internaciones y 100 fallecimientos.^{2,3}

Tabla 1. Evolución de laboratorio plasmático durante la internación (año 2009)

Determinación	Fecha				
	20/06	21/06	23/06	24/06	26/06
Hto(%) / Hb (g/dL)	30/9.8	35/11.5	29/ 9.7	32/10.4	30/10
Leucocitos (/mm ³)	4000	5400	7100	13 600	15 400
Glucosa (mg/dL)	111	352	191	207	283
Urea (mg/dL)	0.76	0.68	0.76	1.18	2.41
Creatinina (mg/dL)	2.20	1.62	1.22	3.26	6.19
Sodio/Potasio (mmol/L)	134/4.1	149/5.5	153/4.2	153/5.6	161/4.1
CPK (UI/L)	754	1234	749	429	-----
CPK-MB (UI/L)	18	-----	-----	-----	-----
LDH (UI/L)	1095	-----	1999	1695	-----
TGO (UI/L)	62	119	84	46	-----
TGP (UI/L)	40	53	36	25	-----
BT (mg/dL)	0.56	0.54	0.48	0.49	-----
FAL (UI/L)	147	-----	-----	-----	-----
Amilasa (UI/L)	459	----	360	-----	-----
Proteínas totales (g/dL)	6.7	-----	7.04	7.01	6.26
Albumina (g/dL)	3.0	-----	2.87	2.87	2.49
Calcio (mg/dL)	8.0	-----	8.09	8.05	-----
Plaquetas (/mm ³)	110 000	-----	150 000	192 000	170 000
TP(%) / KPTT(")	-----	100/24	90/32	75/39	64/30

Hto, hematocrito; Hb, hemoglobina; TP, tiempo de protrombina.

Tabla 2. Evolución gasométrica y de la mecánica ventilatoria durante la internación (datos de la mañana)

	20/06	21/06	23/06	24/06	26/06
Modo	PCV	PCV	VCV	VCV	VCV
FR (/min)	20	20	20	32	30
Volumen tidal	450	430	450	400	400
PIP	40	45	40	36	46
Ppl	40	45	40	35	37
PEEP	20	28	28	16	19
Reclutamiento de rescate	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Reclutamiento sistemático	No	No	No	Sí	Sí
FIO ₂ (%)	50	100	100	100	100
pH	7.34	7.29	7.01	6.95	7.20
PaO ₂ mmHg	53	51	54	41	42
PaCO ₂ mmHg	37	49	123	145	86
HCO ₃ mmol/L	19	23	30	31	32
SaO ₂ mmHg	85	82	42	46	63
PAFI	106	51	54	41	42

PCV, presión control; VCV, volumen control; FR, frecuencia respiratoria; PIP, pico de presión inspiratoria; Ppl, presión pleural; PEEP, presión positiva al fin de la espiración.

Hacia fines de mayo comenzaron a diagnosticarse los primeros casos en la Argentina y en particular en nuestro hospital comenzaron las internaciones en los primeros días de junio. Los primeros casos graves generaron una gran controversia en nuestra sala de terapia debido a la agresividad con la que evolucionó el cuadro respiratorio refractario a la mayoría de las maniobras de reclutamiento conocidas y aun a las maniobras de decúbito prono.

El análisis del cuadro clínico del paciente en cuestión nos remite a la mayoría de los datos publicados en distintos medios. En particular, el paciente encaja a la perfección en el grupo de fallecidos publicado por el INER Working

Figura 1. Alteraciones macroscópicas a nivel pulmonar. La macroscopia pulmonar muestra coloración heterogénea mayormente rojiza, consistencia carne de bife y otras áreas de aspecto cerebriforme.

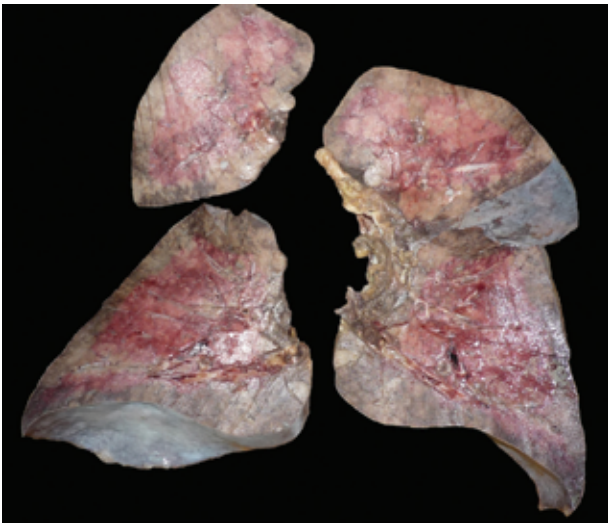


Figura 2. Alteraciones en la microscopia pulmonar I. La microscopia pulmonar muestra material hialino intraalveolar (edema) y la presencia de glóbulos rojos en los espacios alveolares (hemorragia alveolar).

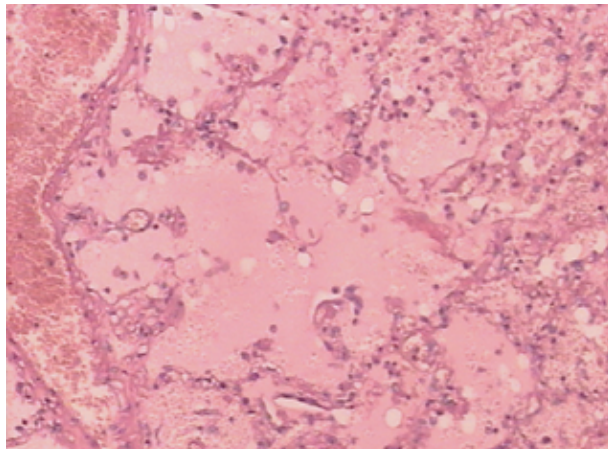


Figura 3. Alteraciones en la microscopia pulmonar II. En la figura se aprecia la disposición de tipo sincicial con áreas de atipias nucleares, característica (pero no patognomónica) de la infección por el virus de la influenza.

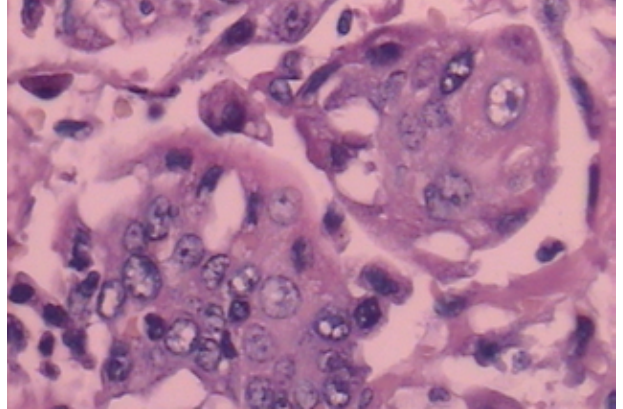


Figura 4. Histología hepática. La histología hepática muestra vacuolas intracitoplasmáticas claras con contenido lipídico correspondiente a una esteatosis hepática.

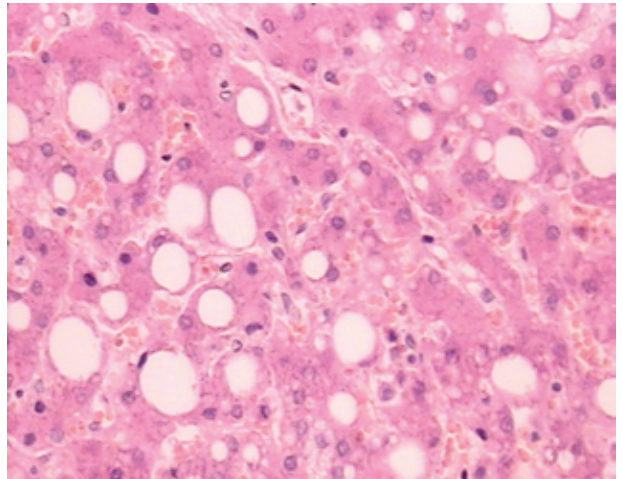
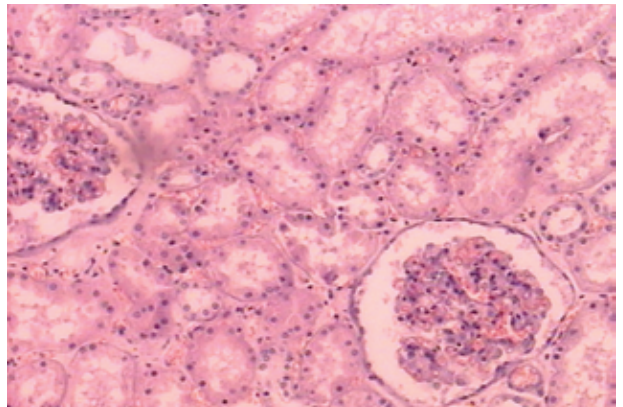


Figura 5. Histología renal. Histológicamente se observa una conservación de los glomérulos renales y de la citoarquitectura de los túbulos aunque estos últimos presentan zonas con ausencia de núcleos que podría corresponder a etapas tempranas de la necrosis tubular aguda.



Group.³ Como ellos, el paciente ingresó con una insuficiencia respiratoria severa que evolucionó rápidamente a un SDRA refractario con recuento de leucocitos normal, linfopenia, aumento de CPK y LDH. La insuficiencia respiratoria requirió el uso de altos niveles de PEEP y maniobras de reclutamiento con una respuesta positiva aunque parcial, por lo que en nuestro caso se recurrió incluso a maniobras de reclutamiento en posición de 90° según el protocolo de Richard, et al.⁴ Tal vez dos de los elementos más importantes en la determinación pronóstica de estos pacientes sean, por un lado, el retraso en el uso de oseltamivir causado principalmente por la falta de consulta temprana y, por el otro, a la presencia de una insuficiencia respiratoria con graves alteraciones de la hematosi que se puede reflejar por la caída de la saturación periférica de oxígeno (SpO₂).^{3,5}

Como hemos visto, la insuficiencia respiratoria es causada por un cuadro inflamatorio severo. Por su rápida evolución, el desarrollo de falla multiorgánica, la presencia de lesiones exudativas, así como el desarrollo de membranas hialinas en la anatomía patológica y el desenlace fatal sin control sobre la enfermedad de base, el SDRA puede corresponder al grupo 1 de la clasificación de Meduri et al.⁶ Llamativamente, dicho cuadro se observa con preferencia en trastornos virales como el síndrome pulmonar por hantavirus, y en el SDRA por el virus de la "gripe aviar" H5N1.^{7,8} Por otro lado, la presencia de lesiones en los neutrófilos características de las infecciones virales

como la presencia del sincicio descamativo y la presencia de glóbulos rojos en los espacios alveolares nos remite al daño citopático directo del virus ya descrito con motivo de la crisis española de 1918, así como en otras comunicaciones relacionadas con casos esporádicos de H1N1 y en casos de SDRA por el virus H5N1.^{7,9}

El desarrollo de un cuadro de SDRA de origen pulmonar que evoluciona con falla multiorgánica pero sin lesiones anatomopatológicas a distintos niveles sugiere la presencia de un daño local asociado a lesión pulmonar directa, causada por el virus. Dado que este no suele ocasionar viremias, la probabilidad de daño directo en otros órganos es menor (aunque ha sido descrita) y ello podría explicar que las alteraciones del resto de los parénquimas sea solo funcional y por lo tanto eventualmente reversible. De acuerdo con las características clinicopatológicas descritas, nuestro grupo cree que el epitelio pulmonar desempeña un papel central en este tipo de cuadros inflamatorios. Lo suponemos en virtud de la presencia de descamación de células epiteliales así como de la formación de sincicios epiteliales en la luz alveolar. De hecho, el epitelio alveolar suele ser el responsable de la imposibilidad de *clearance* de líquido alveolar.¹⁰ Ello está en relación con las alteraciones de las bombas de extrusión de sodio y cloro (canales epiteliales de sodio sensibles a amiloride y canal de cloro transmembrana de la fibrosis quística), cuyo daño se asocia con un mal pronóstico y con mayores requerimientos temporales de asistencia respiratoria mecánica.

REFERENCIAS

1. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338(6):347-54.
2. Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med.* 2009;361(7):674-9.
3. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med.* 2009;361(7):680-9.
4. Richard JC, Maggiore SM, Mancebo J, et al. Effects of vertical positioning on gas exchange and lung volumes in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2006;32(10):1623-6.
5. Rodríguez A, Lisboa T, Díaz E, et al. De la seguridad a la prevención: gripe A (H1N1), un nuevo desafío para los intensivistas. *Med Intensiva.* 2009;33(6):265-6.
6. Meduri GU, Eltorky M, Winer-Muram HT. The fibroproliferative phase of late adult respiratory distress syndrome. *Semin Respir Infect.* 1995;3:154-75.
7. Beigel JH, Farrar J, Han AM, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med.* 2005;353(13):1374-85. Errata en: *N Engl J Med.* 2006;354(8):884.
8. To KF, Chan PK, Chan KF, et al. Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus. *J Med Virol.* 2001;63(3):242-6.
9. Ng WF, To KF, Lam WW, et al. The comparative pathology of severe acute respiratory syndrome and avian influenza A subtype H5N1--a review. *Hum Pathol.* 2006;37(4):381-90.
10. Gropper MA, Wiener-Kronish J. The epithelium in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care.* 2008;14(1):11-5.