

# Insuficiencia respiratoria aguda grave por infección por virus de *Influenza A H1N1*

Eduardo San Román, Sergio Giannasi y Alejandro Midley

## INTRODUCCIÓN

Las epidemias de la gripe (virus *Influenza*) son una causa importante de morbimortalidad en seres humanos. Solo en los Estados Unidos anualmente ingresan más de 200 000 pacientes y se informan alrededor de 36 000 muertes relacionadas con ella.

Los virus de la gripe pertenecen a la familia de los *Orthomyxoviridae*, son partículas virales que poseen una membrana lipídica con dos glucoproteínas de superficie: la hemaglutinina (H), responsable de la unión a los receptores del huésped, y la neuraminidasa (N). Según el genoma de las nucleoproteínas, existen tres tipos de virus *Influenza*, el A, el B y el C; los tipos A y C pueden afectar múltiples especies, en cambio el B infecta casi exclusivamente a seres humanos. Hay más de 100 subtipos de virus de *Influenza A* clasificados según las variaciones en la glucoproteínas H y N. Ya que los cerdos pueden ser infectados por el virus *Influenza A* procedentes de diferentes especies, tienen la capacidad de combinar genes y dar como resultado nuevas variantes a nivel de las glucoproteínas H y N (cambio antigénico). Cuando estas variantes se propagan a las personas no pueden ser reconocidas por el sistema inmunológico y pueden causar epidemias de mayor magnitud que las habituales.

La variación antigénica en los virus de la *Influenza* "humana" es un hecho habitual y previsible, del mismo modo que el comportamiento epidemiológico y clínico de las epidemias estacionales.

Sin embargo y aunque es tema de investigación actual, la variante porcina del virus de la *Influenza A H1N1* parece haber generado un cuadro de manifestaciones clínicas diferentes y más graves que las habituales. Existen varias conjeturas respecto de las causas de la mayor susceptibilidad o afectación más grave (especialmente respiratoria) en algunas poblaciones de pacientes, como los jóvenes, las mujeres embarazadas y los obesos; sin embargo, distan de haber sido comprobadas.

A continuación realizaremos una breve descripción referida a la experiencia con los pacientes afectados por esta patología en la terapia intensiva del Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA).

## EXPERIENCIA EN EL SERVICIO

### DE TERAPIA INTENSIVA DEL HIBA

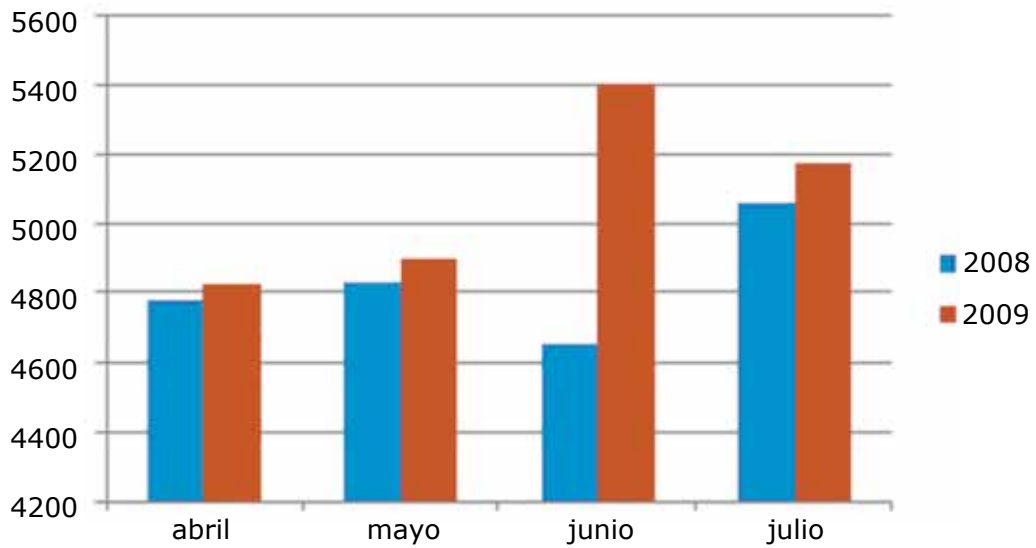
Antes de realizar la descripción, comentaremos algunas peculiaridades de nuestro hospital que lo hacen proclive a atender pacientes con características distintas de los de otros hospitales de la ciudad. Se trata de un hospital universitario de alta complejidad que cuenta con un plan de salud (PS) propio con 148 000 socios, con una pirámide poblacional envejecida similar a la de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) y posiblemente con condiciones socioeconómicas superiores a la media de nuestro país. Además, se reciben pacientes de obras sociales sindicales y provinciales, planes de medicina prepaga, aseguradoras de riesgo laboral, PAMI (sistema no capitado o por autorización) y pacientes privados. Durante la corriente temporada de vacunación, el PS realizó 25 000 aplicaciones de la vacuna antigripal estacional; sin bien los datos no son conocidos, es posible suponer que la tasa de vacunación sea mayor que la referida a la población general.

A partir de la semana del 21 de junio hubo un aumento significativo de las consultas; las semanas 25 y 26 del calendario epidemiológico 2009 fueron las que hasta el momento generaron la mayor demanda en guardias y consultorios ambulatorios, internaciones en piso y terapia intensiva (Figs. 1, 2 y 3).

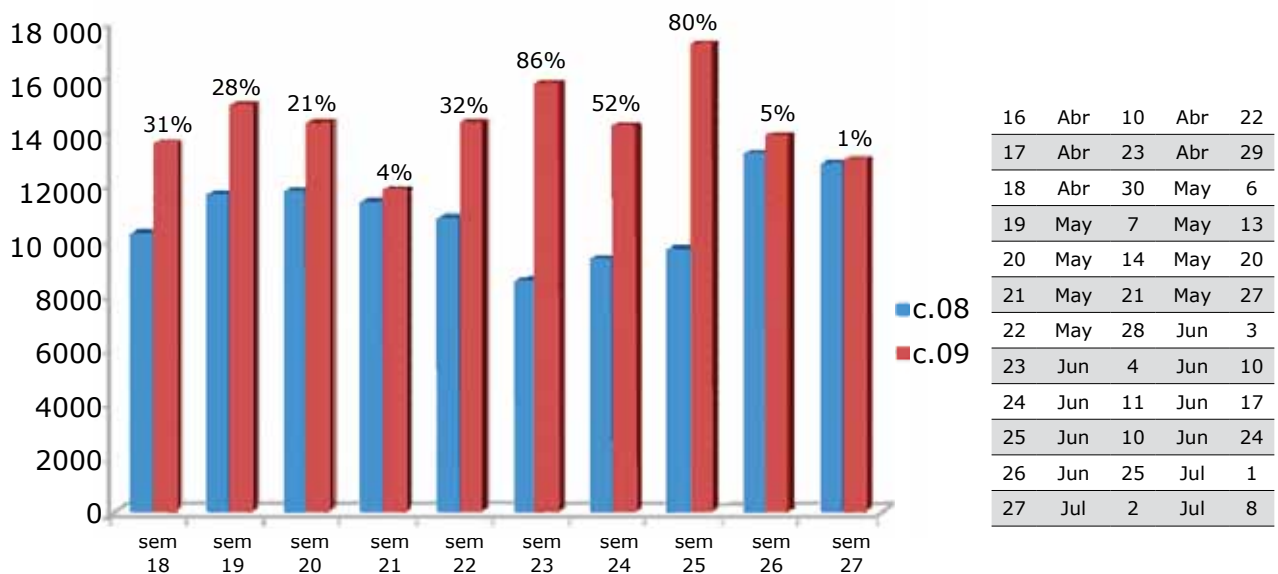
El promedio de edad de la población adulta hisopada en la emergencia fue de  $46.3 \pm 19.1$  años, con un leve predominio del sexo femenino (60% vs. 40%). La cantidad de muestras obtenidas y la distribución según grupos etarios se presenta en las figuras 4 y 5.

Desde el 25 de junio al 30 de julio del corriente año ingresaron en el servicio de terapia intensiva 15 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda severa e infección por gripe A H1N1 porcina confirmada (RT-PCR). En esta descripción se incluyó un paciente con alta sospecha sin confirmación por laboratorio. El promedio de edad fue de 55.5 años (19-86), Apache II de ingreso de 24 ( $\pm 11.6$ ) y en su mayoría con antecedentes médicos de importancia. Las comorbilidades más comunes fueron: inmunocompromiso por antecedentes oncohematológicos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y diabetes (DBT), insuficiencia cardíaca congestiva y obesidad. Los síntomas de presentación más comunes fueron tos,

**Figura 1.** Consultas Emergencia 2008-2009.



**Figura 2.** Consultas en las demandas espontáneas de PS y OS en todas las dependencias del Hospital Italiano de Buenos Aires, 2009.



En el gráfico se observan todas las consultas (por cualquier motivo) en los diferentes sectores de demanda espontánea del Hospital Italiano de Buenos Aires. Desde la semana calendario 18 se observa un aumento de la demanda comparada con la del año anterior, especialmente en las semanas 23 y 25. PS, Plan de Salud del Hospital Italiano; OS, obras sociales.

Figura 3. Internaciones desde Emergencias 2008-2009.

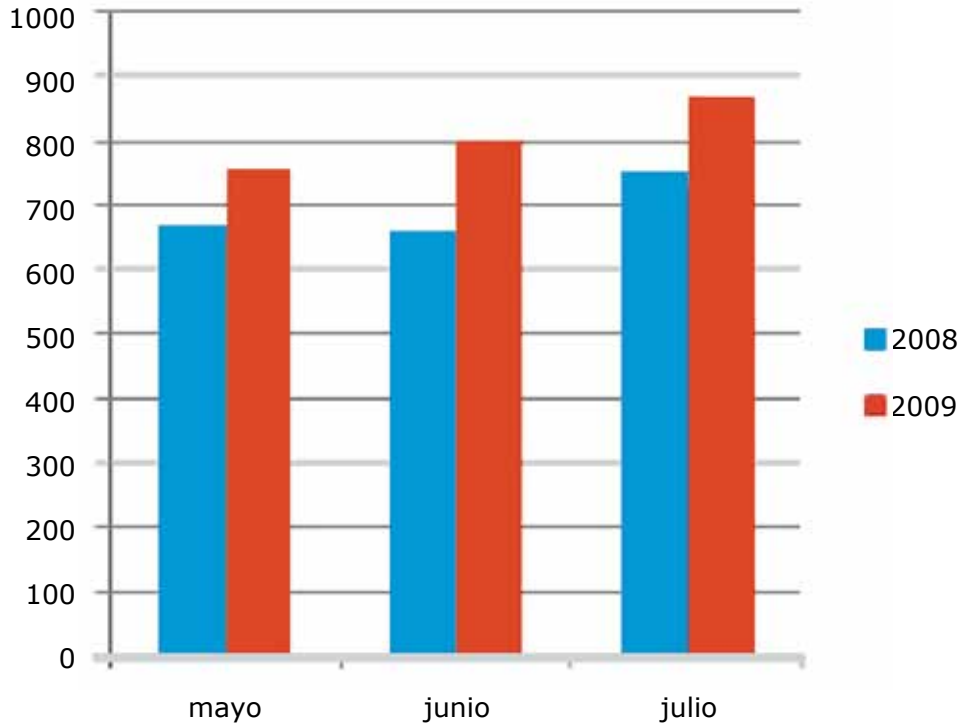
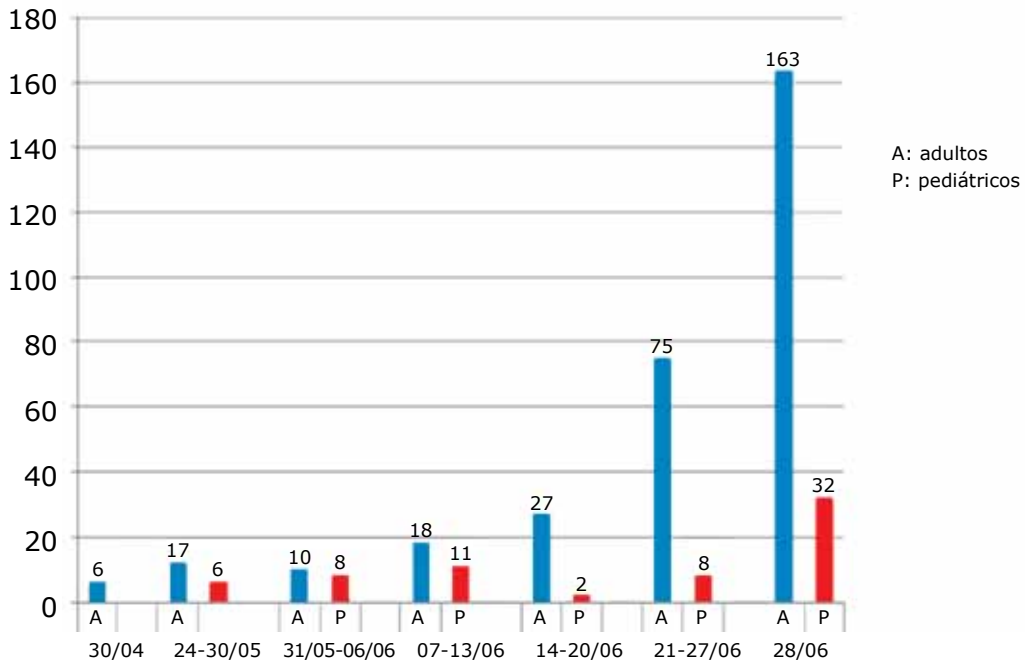


Figura 4. Hisopados para RT-PCR en semanas, desde el 30 de abril al 4 de julio de 2009.



La concurrencia a los consultorios de demanda espontánea sufrió un marcado incremento fundamentalmente en las semanas 23 a 25 del calendario epidemiológico 2009.

fiebre, fatiga, dolor de cabeza, dolor de garganta, escalofríos y dolores musculares; por el contrario, las náuseas, el dolor abdominal y la diarrea no fueron comunes entre nuestros pacientes.

Desde el punto de vista respiratorio, los pacientes se presentaron con neumonías graves con afectación radiológica marcada y bilateral y con patrones alveolares difusos de muy lenta resolución. Entre los pacientes no ventilados fue frecuente el uso de oxigenoterapia con máscara de alto flujo y reservorio. Cuatro pacientes fueron inicialmente ventilados en forma no invasiva, solo uno tuvo éxito luego de 48 horas de tratamiento, los otros tres debieron ser intubados. Doce pacientes (75%) requirieron asistencia ventilatoria mecánica invasiva, fallecieron 9 (75%), entre los no intubados no hubo óbitos. La PaCO<sub>2</sub> promedio de ingreso del total de pacientes ventilados fue de 40 mm Hg con un rango de 28.4 a 60.6 mm Hg. El escaso número de pacientes con ventilación mecánica no invasiva (VMNI) previa no hace posible un análisis particular de esta población.

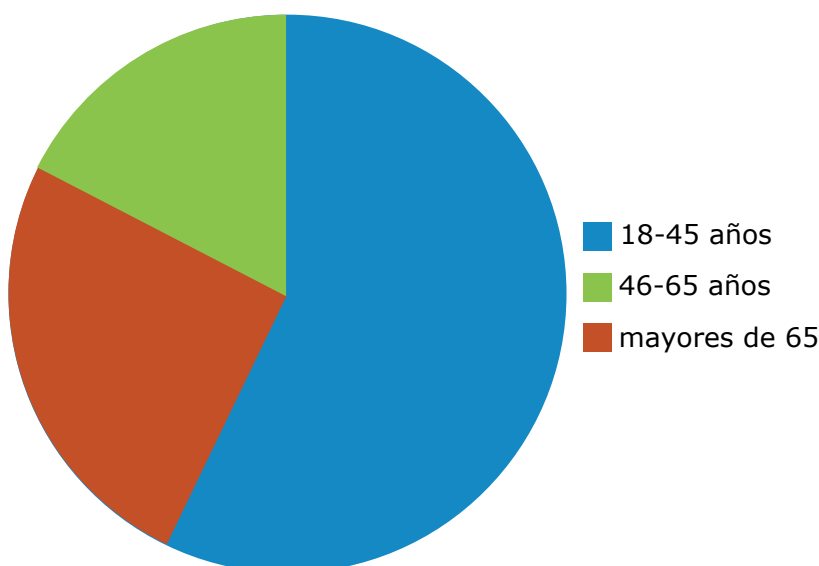
Las manifestaciones radiológicas fueron variadas y no pudo ser definido un patrón específico (alveolar y/o intersticial) y de la cantidad de cuadrantes comprometidos (Tabla 1).

Los pacientes ventilados comparados con los no ventilados tenían valores más elevados de *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) (26.33 vs. 13.5) y del *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) (9.55 vs. 3.25) (Tabla 2). Solo tres de los pacientes intubados sobrevivieron y fueron destetados relativamente rápido del ventilador (3-7 días). Entre los pacientes que fallecie-

ron vimos dos patrones de comportamiento diferente. Los que fallecieron en forma temprana (entre el día 0 y la primera semana) presentaron disfunción orgánica múltiple e hipoxemia severa (seis pacientes) y los tres que lograron sobrellevar la etapa inicial mostraron secuelas pulmonares graves y complicaciones tardías (promedio ventilación mecánica: 30 días), dos fallecieron luego de varios episodios infecciosos y el tercero a consecuencia de infecciones y trastornos cardiológicos secundarios a un tromboembolismo pulmonar.

Siempre utilizamos estrategias ventilatorias protectoras; sin embargo, la hipoxemia fue de muy difícil manejo, y no siempre se pudieron mantener niveles de presión en vía aérea menores de 30 cm H<sub>2</sub>O. En todos los casos se utilizaron elevados niveles de presión positiva al final de la espiración (PEEP) y maniobras de reclutamiento en algún momento de la evolución. La hipercapnia en los casos que se presentaron no fue de difícil manejo (Tablas 2 y 3). Inicialmente, todos los pacientes recibieron 150 mg/día de oseltamivir; más tarde –siguiendo las recomendaciones del Ministerio de Salud de la Nación y del Hospital Muñiz–, en aquellos pacientes con rápida progresión de la insuficiencia respiratoria y necesidad de ventilación mecánica, se utilizó la dosis de 300 mg/día (salvo necesidad de ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal). En todos los casos se instauró tratamiento empírico con antibióticos de espectro ampliado desde el ingreso. Con excepción de los pacientes asmáticos, no se utilizaron corticoesteroides en forma rutinaria. La asociación de disfunciones orgánicas en estos pacientes es casi la regla;

**Figura. 5.** Distribución por edades de los pacientes adultos hisopados en la Emergencia del Hospital Italiano de Buenos Aires.



**Tabla 1.** Cuadrantes ocupados en la radiografía de tórax en relación con el número de pacientes. Pacientes ventilados N=12.

1 cuadrante	2 cuadrantes	3 cuadrantes	4 cuadrantes
1	2	1	8

**Tabla 2.** Población comparada. Pacientes no ventilados y ventilados.

PACIENTE	NO VM (N= 3 )	VM (N= 12 )
Sexo F/M	½	8/4
Edad	24 - 76 (51)	19 - 86 (54.6)
APACHE II	6 - 17 (11.25)	10 - 49 (25.9)
SOFA	3 - 5 (3.75)	2 - 14 (8.1)
LIS (Murray)	---	0.5-3.5 (2.75)
Vac. antigripal	0	1
Inmunocomprometido	0	5
Comorbilidad / F. riesgo	---	---
EPOC	0	1
Asma	2	0
Obesidad	0	4
Embarazo	1	0
ICC	1	2
IR en diálisis	0	0
Lapso comienzo de síntomas hasta ingreso a UTI (días)	7	2 - 8 (3.42)
PAFi ingreso	95 - 298 (169)	68 - 478 (223.75)
PEEP ingreso		5 - 12 (10.14)
PaCO <sub>2</sub> ingreso	32.3 - 46.3 (38.53)	28.4 - 60.6 (40)
Otras infecciones comprobadas	0	2 neumococo
Evolución	---	---
Vivo	3	3
Muerto	0	9

VM, ventilación mecánica; APACHE, acute physiology and chronic health evaluation; SOFA, sequential organ failure assessment; LIS, lung injury score; ICC, insuficiencia cardíaca congestiva; IR, insuficiencia renal.

**Tabla 3.** Datos de pacientes que requirieron ventilación. N=12.

Peor valor PA/Fi	55 - 306 (164.42)
Valor PEEP máx. utilizado	5 - 18 (13.2)
PaCO <sub>2</sub> ingreso	28.4 - 60.6 (40)
VMNI falla	3
Maniobras reclutamiento (Nº de pacientes)	4
Días VM	1 - 10 (4.57)
Extubados	3

VMNI, ventilación mecánica no invasiva; VM, ventilación mecánica.

las más frecuentes son la hemodinámica, la renal y la hematológica.

Según informes de otros centros de nuestro país (comunicaciones orales o presentaciones virtuales en la Sociedad Argentina de Terapia intensiva (SATI) y en comunicaciones de otros países, el cuadro clínico es de similar gravedad al referido por nosotros. En casi todos los casos se describe la hipoxemia grave de muy difícil manejo y en muchos casos refractaria a las diferentes estrategias ventilatorias y maniobras de reclutamiento. También es muy frecuente la hipercapnia a pesar de adecuados niveles de ventilación alveolar, lo que nos habla de un porcentaje muy significativo de cortocircuito (*shunt*) como el responsable de la insuficiencia respiratoria.

### RECOMENDACIONES

Múltiples publicaciones impresas y de actualización *online* están centradas en las medidas sanitarias de control de infecciones y en tratamientos médicos generales; sin embargo, no hay suficiente información que avale hacer recomendaciones basadas en la evidencia, específicas para los cuidados en terapia intensiva.

La VMNI en la insuficiencia respiratoria aguda ha mostrado ser una herramienta muy útil, con beneficios evidentes para evitar la intubación translaríngea y la ventilación mecánica convencional en poblaciones especiales de pacientes. Sin embargo, en el marco de una pandemia de infección respiratoria su utilización acarrea dudas que no han sido aclaradas hasta el momento. Por otra parte consideramos que las recomendaciones son aún más necesarias en el caso del síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA), ya que a la complejidad habitual de esta patología se suman la escasa frecuencia de presentación (solo de un 5% según el trabajo cooperativo de Esteban y col.) y las controversias respecto al soporte ventilatorio, sea este convencional o no. Esta pandemia produjo múltiples casos de SDRA en un corto período de tiempo con ciertas características que ya han sido mencionadas.

Por lo anterior, creemos oportuno hacer un resumen de los puntos fundamentales de las recomendaciones del comité de expertos en neumonología crítica de la SATI (véase [www.sati.org.ar](http://www.sati.org.ar)) y recomendaciones del equipo médico-kinesiológico del Servicio de Terapia Intensiva del HIBA:

1. Ventilación mecánica no invasiva (VMNI): la VMNI es una estrategia controvertida para cualquier paciente con falla respiratoria hipoxémica. Específicamente en el caso de pacientes infectados por *Influenza A H1N1* la situación es aún menos clara. En caso de realizar una prueba con VMNI, hacerlo bajo estrecha vigilancia y por un breve período de tiempo (los síntomas deben revertir entre 30 minutos y dos horas). Se deben utilizar ventiladores de área crítica con circuito de doble rama con filtros inspiratorio y espiratorio.

Minimizar la fuga de gases adaptando adecuadamente la interfaz a la cara.

Debe tenerse en cuenta que en aquellos pacientes con sospecha de H1N1, o confirmados que tengan comorbilidades asociadas (EPOC, insuficiencia cardíaca congestiva, inmunosupresión) en las cuales esté indicada la VMNI, esta podría ser más beneficiosa que en la población general.

Los autores de este artículo, si bien adherimos en general a las medidas propuestas para la VMNI, consideramos que en aquellos pacientes sin las comorbilidades asociadas antes referidas, en situaciones de insuficiencia respiratoria hipoxémica grave y en especial en sujetos jóvenes, en quienes se puede sospechar una capacidad de respuesta inflamatoria mayor, la intubación translaríngea y la ventilación invasiva deben ser la indicación de primera instancia.

2. La maniobra de intubación debe ser realizada por el operador más experimentado y bajo hipnoanalgesia y relajación muscular.
3. Monitorear en forma frecuente la presión del manguito del tubo orotraqueal evitando tanto las presiones elevadas como las fugas y aspiraciones de secreciones.
4. Utilizar estrategias ventilatorias convencionales de protección pulmonar. En los modos controlados por volumen, utilizar volúmenes corrientes (VT) entre 5-7 mL/kg según peso teórico, siempre que la presión meseta sea inferior a los 30 cm de H<sub>2</sub>O. Si esas presiones son superadas se debe disminuir progresivamente el VT manteniendo un pH  $\geq$  7.20. Si se utiliza ventilación controlada por presión (PCV), la sumatoria de la presión fijada más la PEEP (presión máxima) debe ser menor que los 30 cm de H<sub>2</sub>O. En pacientes con disminución de la *compliance* torácica (obesos, embarazo avanzado, etc.) se pueden tolerar presiones meseta (o máxima en el caso de PCV) de hasta 35-40 cm H<sub>2</sub>O.
5. Los niveles de PEEP necesarios en estos pacientes parecen ser elevados, pueden ser fijados de acuerdo con la mejor *compliance* u oxigenación (PaO<sub>2</sub>) obtenidos luego de una maniobra de reclutamiento. O según las recomendaciones de la *ARDS network* (FiO<sub>2</sub>/PEEP en cm H<sub>2</sub>O) como sigue: 0.30/5, 0.40/5-8, 0.50/8-10, 0.60/10, 0.70/10-14, 0.80/14, 0.90/14-18, 1.0/18-24.
6. Mantener en lo posible una saturación arterial de oxígeno superior a 90%, idealmente 92%; sin embargo, en muchos pacientes, este objetivo es muy difícil de lograr por lo que se toleran valores cercanos al 88%.
7. En pacientes con hipoxemia refractaria (con hipercapnia o sin ella) se sugiere realizar maniobra de reclutamiento (incluido el decúbito prono), insuflación de gas traqueal u óxido nítrico (en los lugares disponibles). De acceso más restringido se encuentra el uso de ECMO (o membranas de oxigenación extracorpórea) y venti-

- lación con oscilación de alta frecuencia (disponible en nuestro país solo para pacientes pediátricos).
8. Utilizar filtros de alta eficacia en ambas ramas del circuito. Inicialmente utilizar intercambiadores pasivos de calor y humedad (HME), (si es posible utilizar dispositivos con sistema de *bypass* para evitar la desconexión del circuito al retirar el HME cuando se deban entregar los aerosoles). Cuando el paciente presenta hipercapnia grave y bajos VT, utilizar sistemas activos de humidificación.
  9. Aspirar solo ante la presencia documentada de secreciones con sistemas cerrados de aspiración (en estos casos es imperativo evitar la desconexión del circuito para evitar la dispersión de aerosoles). Se puede usar como alternativa un dispositivo tipo *swivel*, como los utilizados para los procedimientos endoscópicos, con el fin de minimizar el tiempo de desconexión. Considerar el uso de maniobras de reclutamiento luego de las aspiraciones.
  10. No utilizar en forma rutinaria aerosoles en pacientes ventilados. En caso de necesidad, usar inhaladores de dosis medidas y cámaras espaciadoras. De no contar con HME con *bypass*, la cámara espaciadora que se

coloca habitualmente en la rama inspiratoria del circuito, debe ir (como excepción) entre el dispositivo de humidificación y el paciente, por desconexión para evitar dispersión de aerosoles.

11. En todos los pacientes mantener la estabilidad hemodinámica con la menor cantidad posible de expansiones, intentar mantener el balance hídrico diario cercano a neutro.

Es evidente que esta epidemia de gripe se presentó con un comportamiento epidemiológico y clínico de mayor gravedad que la de años anteriores y exigió al sistema sanitario mostrar lo mejor de sí. A medida que pasan las semanas estamos aprendiendo respecto de sus manifestaciones y a utilizar estrategias de tratamiento acordes a cada caso, al mismo tiempo que prevenimos y cuidamos a nuestro personal de salud expuesto a situaciones de peligro físico y emocional.

Por lo anterior, la dirección de nuestro servicio agradece el apoyo que hemos recibido de los diferentes sectores del hospital (Dirección Médica, Emergencias, Administración, Plan de Salud, Infectología, Enfermería, etc.) para poder hacer frente a esta difícil situación por la que debimos atravesar.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

-Cheung TM, Yam LY, So LK, et al. Effectiveness of noninvasive positive pressure ventilation in the treatment of acute respiratory failure in severe acute respiratory syndrome. *Chest*. 2004;126(3):845-50.

-Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection - Michigan, June 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58(27):749-52.

-Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Influenza H1N1 (gripe porcina) [Internet]. [Actualizado el 24 de Julio del 2009; citado: 5 agosto 2009]. Disponible en <http://www.cdc.gov/H1N1flu/espanol>.

-Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al.

Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *Mechanical Ventilation International Study Group. JAJA*. 2002;2873:345-55.

-Hui DS, Hall SD, Chan MT, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation: An experimental model to assess air and particle dispersion. *Chest*. 2006;130(3):730-40.

-Mossad SB. The resurgence of swine-origin influenza A (H1N1). *Cleve Clin J Med*. 2009;76(6):337-43.

-Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*.

2009;360(25):2605-15. Errata en: *N Engl J Med*. 2009;361(1):102.

-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.

-Simonds AK, Sokol DK. Lives on the line? Ethics and practicalities of duty of care in pandemics and disasters. *Eur Respir J*. 2009;34(2):303-9.

-Thorner AR. Treatment of pandemic H1N1 influenza ("swine influenza"). [Última actualización: 27 Julio 2009; citado: 5 agosto 2009]. En: *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2009. Disponible en: <http://www.uptodate.com>.