



EDITORIAL

Vida después de la muerte: lecciones de fisiopatología de la lesión pulmonar con necropsias de pacientes con infección por H1N1[☆]

Life after death: lessons in lung injury physiopathology with necropsies on H1N1 infected patients

I. López-Alonso^a y G.M. Albaiceta^{a,b,c,*}

^a Departamento de Biología Funcional, IUOPA, Universidad de Oviedo, Oviedo, España

^b Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

^c CIBER-Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, España

La amenaza causada por la epidemia de infecciones respiratorias por el virus de la gripe A (H1N1) ha desencadenado un esfuerzo a escala global cuya repercusión se ha dejado notar en prácticamente todos los aspectos de la medicina respiratoria¹. El estudio de tratamientos antiinflamatorios en la lesión pulmonar² o de técnicas de intercambio gaseoso extracorpóreo³, ensayados durante la pandemia, trasciende la propia infección gripal y repercute en todo el espectro de la lesión pulmonar aguda. El conocimiento generado es común a múltiples aspectos del pulmón lesionado, no solo el infectado por el virus H1N1⁴.

En el presente número de Medicina Intensiva se publica el artículo especial de SEMICYUC actualizando el protocolo de manejo de la infección grave por el virus H1N1⁵ y en el número de enero el trabajo realizado por Nin et al.⁶, documentando, en muestras de parénquima pulmonar de pacientes fallecidos durante la infección por H1N1, tanto la presencia de antígenos virales como la actividad de diferentes mecanismos patogénicos. Los hallazgos de este trabajo sirven para ilustrar diferentes aspectos de la infección viral, pero también de la lesión pulmonar aguda.

Con respecto a las aportaciones del trabajo de Nin et al. al conocimiento de la enfermedad por virus de gripe H1N1, destaca la capacidad del virus para infectar diferentes tipos

celulares en el tejido pulmonar. Por otro lado, destaca la persistencia del virus en muestras de parénquima pulmonar incluso hasta 36 días, lo que hace replantearse la duración del tratamiento antiviral.

Pero gran parte de los hallazgos del presente artículo bien pueden ser comunes a múltiples formas de lesión pulmonar, independientemente de la causa desencadenante. Así, la documentación de un aumento del estrés oxidativo y nitrosilativo, que ya ha sido descrita en otras formas de lesión pulmonar aguda⁷, refuerza la importancia de estos procesos en la patogenia del distrés respiratorio. El empleo de antioxidantes es una de las eternas promesas de tratamiento que no ha demostrado un beneficio significativo a nivel clínico, aunque la evidencia experimental es elevada^{8,9}. La mayor relevancia del estrés oxidativo en modelos murinos en comparación con los humanos¹⁰ podría explicar la discrepancia entre los resultados de laboratorio y la clínica.

Por otro lado, hay que destacar la presencia de mecanismos de reparación tisular actuando desde fases muy precoces de la lesión. Cuatro de los 6 pacientes estudiados tienen tejido de granulación en las muestras, y uno de ellos presenta signos de fibrosis pulmonar. Es posible que la existencia de una adecuada respuesta inflamatoria, con un tejido de granulación que favorezca la remodelación del tejido, sea un paso crítico para limitar la posterior aparición de fibrosis. Es decir, que la actuación coordinada de inflamación, granulación y posterior colagenolisis debe ser preservada para una buena recuperación funcional¹¹. Esta necesidad de una respuesta inflamatoria adecuada justificaría el peor resultado de los pacientes tratados con esteroides².

[☆] GMA es el receptor de una ayuda para la Intensificación de la Actividad Investigadora (Instituto de Salud Carlos III, España).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Guillermo.muniz@sespa.princast.es (G.M. Albaiceta).

El trabajo también comparte los aspectos positivos y las limitaciones de los estudios realizados con muestras de pacientes. El acceso al tejido pulmonar de pacientes con lesión pulmonar aguda está a menudo muy limitado. Disponer de muestras sobre las que realizar este tipo de estudios es esencial para avanzar en el conocimiento y, por tanto, la valiosa información generada debe ser analizada y compartida hasta el último detalle. Por otro lado, los estudios con material de necropsia pueden tener el sesgo que supone analizar material solo de enfermos fallecidos. Sin embargo, la presencia de hallazgos comunes con estudios experimentales disminuye la probabilidad de este sesgo.

Toda la información aportada, junto con su correspondencia y discrepancias con los resultados previos, ilustra perfectamente la relación de interdependencia entre los estudios de laboratorio y los hallazgos clínicos, de tal manera que los primeros muestran los mecanismos patogénicos relevantes, que deben confirmarse en los pacientes; del mismo modo, el circuito se retroalimenta y las discrepancias, o los hallazgos clínicos novedosos, deben estimular el conocimiento de los mecanismos moleculares responsables. Todo ello contribuirá, a corto o largo plazo, a mejoras en el tratamiento de los pacientes. ¿Será esto la investigación traslacional?

Bibliografía

1. Thickett DR, Griffiths M, Perkins GD, McAuley DF. Hot off the breath: The 2009 H1N1 flu pandemic may be gone but should not be forgotten. *Thorax*. 2010;65:855-6.
2. Kim SH, Hong SB, Yun SC, Choi WI, Ahn JJ, Lee YJ, et al. Corticosteroid treatment in critically ill patients with pandemic influenza A/H1N1 2009 infection: Analytic strategy using propensity scores. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:1207-14.
3. Checkley W. Extracorporeal membrane oxygenation as a first-line treatment strategy for ards: Is the evidence sufficiently strong. *JAMA*. 2011;306:1703-4.
4. Mozo-Martin T, Gordo-Vidal F. Strategies against refractory hypoxemia in the cases of severe H1N1 influenza. *Med Intensiva*. 2010;34:431.
5. Rodríguez A, Alvarez-Rocha L, Sirvent JM, Zaragoza R, Nieto A, Arenzana A, et al., por el GETGAG. Recomendaciones del Grupo de Trabajo Enfermedades Infecciosas (GTEI) de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) y el Grupo de Estudio de Infecciones en el Paciente Crítico (GEIPC) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica (SEIMC) para el diagnóstico y tratamiento de la Gripe A/H1N1 en pacientes adultos graves hospitalizados en las Unidades de Cuidados intensivos. *Med Intensiva*. 2012;36:103-37.
6. Nin N, Sanchez-Rodriguez C, Ver LS, Cardinal P, Ferruelo A, Soto L, et al. Lung histopathological findings in fatal pandemic influenza A(H1N1). *Med Intensiva*. 2012;36:24-31.
7. Martinez-Caro L, Lorente JA, Marin-Corral J, Sanchez-Rodriguez C, Sanchez-Ferrer A, Nin N, et al. Role of free radicals in vascular dysfunction induced by high tidal volume ventilation. *Intensive Care Med*. 2009;35:1110-9.
8. Pedreira PR, Garcia-Prieto E, Parra D, Astudillo A, Diaz E, Taboada F, et al. Effects of melatonin in an experimental model of ventilator-induced lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;295:L820-7.
9. Chow CW, Herrera Abreu MT, Suzuki T, Downey GP. Oxidative stress and acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003;29:427-31.
10. Gharib SA, Nguyen E, Altemeier WA, Shaffer SA, Doneanu CE, Goodlett DR, et al. Of mice and men: Comparative proteomics of bronchoalveolar fluid. *Eur Respir J*. 2010;35:1388-95.
11. Gonzalez-Lopez A, Astudillo A, Garcia-Prieto E, Fernandez-Garcia MS, Lopez-Vazquez A, Batalla-Solis E, et al. Inflammation and matrix remodeling during repair of ventilator-induced lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;301:L500-9.