

ARDS PULMONAR VERSUS ARDS EXTRAPULMONAR, ARDS BACTERIAN VERSUS ARDS VIRAL

109

Natalia Hagau, Adriana Slavcovici*

Sindromul de detresa respiratorie acuta (ARDS) este un sindrom comun la pacientul critic, este subdiagnosticat, iar la momentul in care diagnosticul este pus se initiaza o strategie de ventilatie protectiva care, de altfel, este singura terapie specifica dovedita a fi benefica.

ARDS-ul a fost definit in 1994 la Conferinta de Consens americano-europeana pe problema ARDS-ului (1).

Definitia ALI: raportul $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg cu infiltrate bilaterale pe radiografia pulmonara, cu presiuni de ocluzie pulmonara sub 18 mmHg. Definitia ARDS respecta definitia ALI doar ca raportul $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg.

ARDS-ul nu este o boala, ci este consecinta unor boli diferite, ca parte a raspunsului inflamator exagerat dupa o insulta majora pulmonara **directa** (pneumonie, aspiratie de continut gastric, contuzie pulmonara, embolie grasoasa sau aeriana, inec, injurie de inhalare, edem de reperfuzie) sau **indirecta** (sepsis, trauma multipla, pancreatita acuta, transfuzie sanguina, supradozare de droguri, bypass cardiopulmonar) (2).

Definitia ARDS are neajunsuri cand este utilizata pentru diagnostic deoarece se bazeaza pe criterii clinice, lista cauzelor potentiale este foarte lunga, prezenta sau absenta disfunctiilor de organ nu este specificata, prezenta infiltratelor bilaterale este o marca pentru ALI/ARDS, dar imaginea radiologica nu este specifica: infiltrate patate difuze sau dense (posibil CT-ul sa defineasca natura infiltratului).

ARDS-ul pulmonar (prin injurie directa) se deosebeste de ARDS-ul extrapulmonar (prin injurie indirecta) pornind de la etiologie diferita, fiziopato-

* *Universitatea de Medicina si Farmacie "Iuliu-Hatieganu", Cluj-Napoca*

logie diferita, pattern radiologic diferit, mecanism respirator diferit cat si raspuns diferit la strategiile aplicate. (3)

In ARDS-ul pulmonar in stadiu initial injuria este la nivel intra-alveolar : la nivel de epiteliu alveolar cu exudat fibrinos si interleukine produse local. (4)

In ARDS-ul extrapulmonar gasim edem interstitial cu injurie de endoteliu capilar si cu o cantitate mare de agenti inflamatori in sange. (4)

Aspectul radiologic cat si CT-ul pulmonar este si el diferit: in ARDS-ul pulmonar sunt mai frecvente zonele cu consolidare (opacitati in pete), iar in ARDS-ul extrapulmonar avem opacifieri de tip sticla mata, mai ales in zona hilara. (3)

In ceea ce priveste mecanismul respirator, complianta pulmonara este mai scazuta in ARDS-ul pulmonar decat in cel extrapulmonar. In schimb in ARDS-ul extrapulmonar este mai scazuta complianta peretelui toracic, prin cresterea presiunii intra-abdominale (mai accentuat in sepsisul cu punct de plecare abdominal). (5)

Strategia respiratorie este comuna pentru cele doua forme de ARDS, prin ventilatie protectiva conform 2000 NIH ARDS Network first randomized controlled multicenter clinical trial. (6)

Raspunsul la strategia respiratorie este si el usor diferit: recrutarea alveolara (PEEP-ul crescut, pozitia "prone" si oxidul nitric inhalat) are un impact mult mai bun la nivelul oxigenarii in ARDS-ul extrapulmonar decat in cel pulmonar, mai probabil pentru faptul ca scaderea suntului este mai semnificativa acolo unde exista atelectazie decat acolo unde exista zone de consolidare pulmonara. (3,7) Studii recente au aratat ca nivelul de PEEP utilizat in ventilatia din ARDS (mare sau mic) n-a adus beneficiu raportat la mortalitate. (8)

In ceea ce priveste recuperarea functiei pulmonare pe termen lung, aceasta pare a fi identica in cele doua forme de ARDS. S-a aratat ca o proportie semnificativa de supravietuitori cu ARDS au sechele fizice si psihice la un an de la debut. (9) (10)

Recent, o data cu aparitia ARDS-ului pulmonar de origine virala (influenza A(H₁N₁)) s-a ridicat problema diferentei dintre ARDS-ul viral si ARDS-ul bacterian.

Originara din Mexic si raspandindu-se initial in Statele Unite si Canada, influenza A(H₁N₁) de origine porcina s-a raspandit global in primavara lui 2009 pana la jumatatea lui februarie 2010. Printre pacientii spitalizati cu ARDS de origine virala, intre 9 si 31% au fost admisi in unitatile de terapie intensiva.(11-15) In Romania unda de pandemie a fost din septembrie 2009 pana in februarie 2010, atingand un peak in decembrie 2009.

Daca ARDS-ul pulmonar de origine bacteriana apare in general la pacienti cu comorbiditati, ARDS-ul pulmonar de origine virala a aparut si la cei cu comorbiditati dar si in randul tinerilor aparent sanatosi cu un surplus ponderal, cat si in randul gravidelor.(12,16)

Raspunsul imun in controlul si clearance-ul virusului influenza cat si contributia lui la evolutia respiratorie severa nu sunt bine cunoscute.

Intr-un studiu recent facut in spitalul nostru am realizat profilul citokinelor la 32 de pacienti spitalizati cu influenzaA(H₁N₁) (din care 21 internati in terapie intensiva cu ARDS viral si 11 pacienti internati in sectia de infectioase cu infectie virala moderata) si le-am comparat cu profilul citokinelor la pacienti cu ARDS bacterian.(17) Pacientii cu ARDS viral erau mai tineri decat pacientii cu ARDS bacterian. Obezitatea a fost mult mai des intalnita in grupul celor cu ARDS viral, sugerand a fi un factor de risc pentru complicatii si admisia in terapie intensiva. Din probele de laborator, de remarcat limfocitopenia si cresterea enzimatica hepatica in grupul celor cu ARDS viral. De asemenea, nivelul PCT si al PCR era mult mai ridicat in grupul ARDS-ului bacterian. (Tabel 1). La pacientii critici cu ARDS viral am gasit un nivel crescut al citokinelor : IP-10, TNF α , IL-15, IL-12, IL-6, IL-8, si IL-9, mediatori apartinand grupului celular Th1 si Th17. Mediatorii care s-au corelat cu severitatea infectiei virale au fost IL-6, IL-15, IL-8 si TNF α . S-a gasit o corelatie pozitiva a IL-6, IL-15 si IL-8 cu internarea tardiva a pacientilor cu infectie virala. Am gasit de asemenea diferente semnificative in ceea ce priveste nivelul citokinelor cand am comparat ARDS-ul viral cu cel bacterian, nivelul IL-8, IL-17 si TNF α fiind semnificativ mai mare in grupul bacterian, pe cand IL-12 a fost crescut numai in ARDS-ul viral.(17)

Din rezultatele anatomopatologice ale pacientilor decedati in spitalul nostru am constatat ca faza de proliferare fibroasă in ARDS-ul viral apare mai devreme, avand ca rezultat scăderea importantă a complianței și creșterea rezistenței pulmonare. Necrozele bronșiolare cu dezvoltarea bulilor de emfizem si aparitia frecventa a pneumotoracelui ne-a modificat gandirea clinica, mergand pe o "ventilație ultraprotectivă"cu Vt mici (4ml/kg corp), PEEP mic-moderat (uneori în detrimentul oxigenării), cu mentinerea unei presiuni de platou sub 30 cm H₂O (25-26 cm H₂O). In Romania nu am avut posibilitatea ventilatiei cu frecventa inalta sau ECMO pentru pacientii cu ARDS viral. (15) In aceste conditii, mortalitatea in sectia noastra a fost de 33%, comparabila de altfel cu mortalitatea din alte terapii intensive internationale. (11-15)

In concluzie, exista diferente intre ARDS-ul pulmonar si cel extrapulmonar in ceea ce priveste etiologia, fiziopatologia, aspectul radiologic, mecanismul respirator si raspunsul la ventilatie. De asemenea exista diferente intre ARDS-ul pulmonar de origine virala si cel de origine bacteriana atat in ceea

ce privește factorii de risc, răspunsul la ventilatie cât și în ceea ce privește răspunsul inflamator.

Tabel 1. Caracteristicile pacienților cu nvA(H1N1) internați în TI, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj

| Caracteristicile pacienților | Toti pacienții cu infecție nvA(H1N1) n=32 | Grupul ARDS nvA(H1N1) n=21 | Grupul moderat nvA(H1N1) n=11 | p ^a | Grupul ARDS bacterian n=20 | p ^b |
|--|--|-------------------------------|----------------------------------|----------------|-------------------------------|----------------|
| Mediana de vârstă (IQR) | 37 (30.7-52) | 42 (33.5-55.5) | 33 (18-35) | 0.009 | 57 (38.5-66) | 0.12 |
| Raport B/F | 16/16 | 9/12 | 7/4 | 0.4 | 8/12 | 1 |
| Comorbidități asociate | 8 (25%) | 6/21 | 2/11 | 0.6 | 8/20 | 0.5 |
| Boli cardiovasculare | 10 (31.25%) | 8/21 | 2/11 | 0.4 | 12/20 | 0.2 |
| Astm/BPOC | 13 (40.6%) | 12/21 | 1/11 | 0.01 | 3/20 | 0.01 |
| Obezitate (IMC>30) | 2 (6.3%) | 2/21 | 0 | | 1/20 | 1 |
| DZ tip I sau II | 3 (9.3%) | 3/21 | 0 | | 0 | |
| Schizofrenie | 3 (9.3%) | 1/21 | 2/11 | 0.2 | 6/20 | 0.044 |
| Neoplasm | 3 (9.3%) | 1/21 | 2/11 | 0.2 | 6/20 | 0.044 |
| Sarcina | 3 (9.3%) | 3/21 | 0 | | 0 | |
| Intervalul de la debut la admisie, mediana zilelor (IQR) | 4.5 (2-7) | 6 (3.5-8.5) | 2 (2-3) | 0.001 | 2 (0-3) | 0.01 |
| Simptome | | | | | | |
| Febră >38°C | 28 (87.5%) | 18/21 | 10/11 | 1 | 18/20 | |
| Tuse | 32 (100%) | 21/21 | 11/11 | | 2/20 | |
| Dispnee | 25 (78%) | 21/21 | 4/11 | | 20/20 | 1 |
| Mialgie | 24 (75%) | 14/21 | 10/11 | 0.2 | 0 | |
| SOFA, media (DS) | | 6.1 (DS 3.29) | | | 7.2 (DS 4.2) | 0.5 |
| APACHE II media (DS) | 12.6 (DS 6.62) | 15.14 (DS 6.36) | | | 16.3 (DS 6.03) | 0.5 |
| Condiția respiratorie | 23 (71.8%) | 21/21 | 2/11 | | 20/20 | |
| SaO ₂ <94% | | 1.96 (DS 0.83) | | | 1.72 (DS 0.68) | 0.28 |
| PaO ₂ :FiO ₂ | 11(34.3%) | 11/21 | 0 | | 12/20 | 0.7 |
| Ventilație mecanică | 10 (31.3%) | 10/21 | 0 | | 8/20 | 0.7 |
| Ventilație non-invazivă | | | | | | |

| | | | | | | |
|--|-------------|------------|---------|--------|-------------|-------|
| Rx toracic initial Infiltrate multi- lobulare extinse bilateral | 21 (65.6%) | 21/21 | 0 | | 20/20 | |
| Complicatii | | | | | | |
| Pneumonie secundarabacteriana | 3 (9.4%) | 2/21 | 1/11 | | 4/20 | 0.4 |
| Pneumotorace | 3 (9.4%) | 3/21 | 0 | | 2/20 | 1 |
| Encefalita | 1 (3.1%) | 1/21 | 0 | | 0 | |
| IRA cu CHVVF | 4 (12.5%) | 4/21 | 0 | | 3/20 | 1 |
| Durata spitalizarii, mediana zilelor (IQR) | 10 (7-12.7) | 11 (10-14) | 6 (6-9) | <0.001 | 18 (13-41) | 0.005 |
| Durata spitalizarii in TI, mediana zilelor (IQR) | 4.5 (1-7.5) | 7 (5-9) | 0 | | 16.5 (1-33) | 0.3 |
| Mortalitatea intra- spitaliceasca | 7 (21.8%) | 7/21 | 0 | | 3/20 | 0.2 |

Hağău N, Slavcovici A, et al. Critical Care 2010; 14: R203

Bibliografie:

- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-824.
- Eisner M, Thompson T, Hudson L, et al. Efficacy of low tidal volume ventilation in patients with different clinical risk factors for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:231-236.
- Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, Paolo S, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J* 2003; 22: Suppl.42, 48s-56s.
- Capelozzi VL, Negri EM, Menezes SLS, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: inflammatory and ultrastructural morphometric analysis. *Eur Respir J* 2002; 20:P339.
- Pelosi P, Caironi P, Gattioni L. Pulmonary and extrapulmonary forms of acute respiratory distress syndrome. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2001; 22: 254-268.
- The Acute Respiratory Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-1308.
- Rialp G, Betbese AJ, Perez-Marquez M, Mancebo J. Short-term effects of inhaled nitric oxide and prone position in pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 15: 243-249.
- Mercat A, Richard J-C, Vielle B, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and adult distress respiratory syndrome. *JAMA* 2008;299: 646-655.
- Herridge MS, Cheung AM for the Canadian Critical Care Trials Group. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:683-693.
- Cheung AM, Tansey CM, Tomlinson G, et al. Two-year outcomes, health care use, and costs of survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 538-544.
- Louie JK, Acosta M, Winter K, et al. California Pandemic (H1N1) Working Group: Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009, 302:1896-1902.

12. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team: Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009, 361:1935-1944.
13. Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009, 302:1880-1887.
14. The ANZIC Influenza Investigators: Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* 2009, 361:1925-1934.
15. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative, et al.: Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009, 302:1872-1879.
16. Pop-Vicas A, Rello J. Clinical review: primary influenza viral pneumonia. *Crit Care* 2009, 13:235-240.
17. Hagau N, Slavcovici A, Gongonau DN, et al. Clinical aspects and cytokine response in severe H1N1 influenza A virus infection. *Crit Care* 2010; 14:R203.