

## ARTÍCULO ESPECIAL

# 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

A. Rodríguez<sup>a,\*</sup>, L. Álvarez-Rocha<sup>b</sup>, J.M. Sirvent<sup>c</sup>, R. Zaragoza<sup>d</sup>, M. Nieto<sup>e</sup>, A. Arenzana<sup>f</sup>, P. Luque<sup>g</sup>, L. Socías<sup>h</sup>, M. Martín<sup>i</sup>, D. Navarro<sup>j</sup>, J. Camarena<sup>k</sup>, L. Lorente<sup>l</sup>, S. Trefler<sup>a</sup>, L. Vidaur<sup>m</sup>, J. Solé-Violán<sup>n</sup>, F. Barcenilla<sup>o</sup>, A. Pobo<sup>a</sup>, J. Vallés<sup>p</sup>, C. Ferri<sup>c</sup>, I. Martín-Loeches<sup>p</sup>, E. Díaz<sup>q</sup>, D. López<sup>r</sup>, M.J. López-Pueyo<sup>s</sup>, F. Gordo<sup>t</sup>, F. del Nogal<sup>u</sup>, A. Marqués<sup>v</sup>, S. Tormo<sup>v</sup>, M.P. Fuset<sup>w</sup>, F. Pérez<sup>w</sup>, J. Bonastre<sup>w</sup>, B. Suberviola<sup>x</sup>, E. Navas<sup>y</sup>, C. León<sup>z</sup> y GETGAG<sup>◇</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII, IISPV – URV – CIBER Enfermedades Respiratorias, Tarragona, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Complejo Hospitalario Universitario de A'Coruña, A'Coruña, España

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, CIBER Enfermedades Respiratorias, Girona, España

<sup>d</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

<sup>e</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>f</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla, España

<sup>g</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Lozano Blesa, Zaragoza, España

<sup>h</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Son Llatzer, Palma de Mallorca, España

<sup>i</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de la Candelaria, Tenerife, España

<sup>j</sup> Servicio de Microbiología clínica, Hospital Clínico de Valencia, España

<sup>k</sup> Servicio de Microbiología clínica, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

<sup>l</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España

<sup>m</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España

<sup>n</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

<sup>o</sup> Unidad de Infección Nosocomial, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida, España

Disponible en Internet el 13 de enero de 2012

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: ahr1161@yahoo.es, arodri.hj23.ics@gencat.cat (A. Rodríguez).

◇ El listado aparece en el Anexo 1 al final del texto.

<sup>p</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Corporació Sanitària del Parc Taulí-Hospital de Sabadell, CIBER Enfermedades Respiratorias, Sabadell, España

<sup>q</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Moises Broggi, San Joan Despí, España

<sup>r</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Fundación Jimenez Díaz, Madrid, España

<sup>s</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital General Yague, Burgos, España

<sup>t</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de Henares, Madrid, España

<sup>u</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Severo Ochoa, Madrid, España

<sup>v</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital la Ribera, Alzira, España

<sup>w</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

<sup>x</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Marques de Valdecilla, Santander, España

<sup>y</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>z</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Ntra. Sra. de Valme, Sevilla, España

Recibido el 10 de noviembre de 2011; aceptado el 20 de noviembre de 2011

Disponible en Internet el 13 de enero de 2012

## PALABRAS CLAVE

Gripe A/H1N1;  
Gold standard;  
Síndrome de distrés  
respiratorio agudo

**Resumen** El diagnóstico de gripe A/H1N1 es fundamentalmente clínico sobre todo durante los picos de la gripe estacional o en brotes epidémicos. Se recomienda realizar un test diagnóstico a todos los pacientes con fiebre y cuadro gripal que requieran hospitalización. La muestra respiratoria (exudado nasal, faríngeo o muestra profunda en pacientes intubados) se debe obtener lo antes posible e iniciar inmediatamente tratamiento antiviral empírico.

Los métodos moleculares basados en técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (rt-PCR) son el «gold standard» para el diagnóstico de la gripe A/H1N1. Los métodos inmunocromatográficos son poco sensibles, por lo cual un resultado negativo no excluye la infección activa. El cultivo clásico en células es poco sensible y lento. La inmunofluorescencia directa tiene una sensibilidad del 90%, pero requiere una muestra de calidad. Los métodos indirectos de detección de anticuerpos tienen solo interés epidemiológico.

Los pacientes afectados de gripe A/H1N1 pueden presentar leucopenia relativa, con elevación de LDH, CPK y PCR, aunque estas variables del laboratorio no se asocian de forma independiente con el pronóstico. Sin embargo, niveles plasmáticos de LDH >1.500 U/L y la presencia de plaquetopenia <150 x 10<sup>9</sup>/L podrían definir una población de pacientes con riesgo de complicaciones graves.

La administración del antiviral (oseltamivir) debe ser precoz (<48 h desde el inicio de los síntomas), en una dosis de 75 mg cada 12 h, con una duración de al menos 7 días o hasta la mejoría clínica evidente. La administración precoz se asocia a mejor supervivencia en pacientes críticos. Nuevos antivirales, en especial aquellos formulados para administración intravenosa, podrían ser los de elección en futuras epidemias.

Los pacientes con alta sospecha de gripe A/H1N1 deben continuar con tratamiento, independientemente de los resultados negativos de las pruebas iniciales, a menos que se pueda establecer un diagnóstico alternativo o los criterios clínicos sugieran una baja probabilidad de influenza

En pacientes con neumonía por gripe A/H1N1 y dada la posibilidad de coinfección bacteriana, se recomienda cobertura antibiótica empírica (asociando un betalactámico con un macrólido) administrada lo antes posible. Los resultados de los cultivos y las variables clínicas o de laboratorio decidirán la retirada o no de los antibióticos. Como medida de prevención se recomienda la vacunación antineumocócica en la población de riesgo.

A pesar de que se ha propuesto el uso de corticosteroides en dosis moderadas-bajas para el tratamiento de la neumonía por gripe A/H1N, con la finalidad de mejorar la lesión pulmonar aguda, hasta el presente no existe evidencia científica suficiente que permita recomendar el uso de esteroides en estos pacientes.

El tratamiento del síndrome de distrés respiratorio agudo en pacientes con gripe A/H1N1 debe basarse en el empleo de estrategias ventilatorias protectoras del pulmón (volumen tidal <10 ml/kg y presión *plateau* <35 mmHg) y utilización de presión positiva al final de la espiración alta ajustada a la mecánica pulmonar del paciente, combinadas con el empleo de ventilación en decúbito prono, relajación muscular y maniobras de reclutamiento. La ventilación mecánica no invasiva no puede ser considerada una técnica de elección en los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo, aunque podría ser útil en centros de gran experiencia y en casos de insuficiencia respiratoria asociados a reagudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o insuficiencia cardíaca.

La oxigenación por membrana extracorpórea es una técnica de rescate en la gripe A/H1N1 con síndrome de distrés respiratorio agudo refractario. La evidencia científica es débil y no es la técnica de primera elección. Se instaurará si todas las otras medidas para mejorar la oxigenación han fracasado. Es recomendable la centralización de la técnica en hospitales de referencia. Los resultados clínicos muestran una supervivencia entre el 50-60% de los pacientes.

La afectación cardiovascular de la gripe A/H1N1 es frecuente y secundaria a la inestabilización de miocardiopatías preexistentes, miocarditis, cardiopatía isquémica y disfunción del ventrículo derecho. El diagnóstico precoz y la monitorización adecuada permiten iniciar un tratamiento efectivo y valorar, en los casos más graves, la necesidad de instaurar sistemas de soporte circulatorio.

Se recomienda la vacunación antigripal a todos los pacientes con riesgo, aunque podría ser necesario ampliar esta indicación a todos los mayores de 6 meses, salvo contraindicaciones. Los niños deben recibir 2 dosis con 1 mes de diferencia. Los inmunodeprimidos y la población con riesgo han de recibir una dosis con revacunación anual. La frecuencia de efectos adversos de la vacuna contra la gripe A/H1N1 es similar a la de la gripe estacional. La quimioprofilaxis siempre ha de ser considerada un complemento de la vacunación y está indicada en personas con alto riesgo de complicaciones así como en el personal sanitario que ha sufrido exposición.

© 2011 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Influenza A/H1N1;  
Gold standard;  
Acute respiratory  
distress syndrome

## Recommendations of the Infectious Diseases Work Group (GTEI) of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC) and the Infections in Critically Ill Patients Study Group (GEIPC) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) for the diagnosis and treatment of influenza A/H1N1 in seriously ill adults admitted to the Intensive Care Unit

**Abstract** The diagnosis of influenza A/H1N1 is mainly clinical, particularly during peak or seasonal flu outbreaks. A diagnostic test should be performed in all patients with fever and flu symptoms that require hospitalization. The respiratory sample (nasal or pharyngeal exudate or deeper sample in intubated patients) should be obtained as soon as possible, with the immediate start of empirical antiviral treatment.

Molecular methods based on nucleic acid amplification techniques (RT-PCR) are the gold standard for the diagnosis of influenza A/H1N1. Immunochromatographic methods have low sensitivity; a negative result therefore does not rule out active infection. Classical culture is slow and has low sensitivity. Direct immunofluorescence offers a sensitivity of 90%, but requires a sample of high quality. Indirect methods for detecting antibodies are only of epidemiological interest.

Patients with A/H1N1 flu may have relative leukopenia and elevated serum levels of LDH, CPK and CRP, but none of these variables are independently associated to the prognosis. However, plasma LDH > 1500 IU/L, and the presence of thrombocytopenia <math>150 \times 10^9/L</math>, could define a patient population at risk of suffering serious complications.

Antiviral administration (oseltamivir) should start early (<math><48</math> h from the onset of symptoms), with a dose of 75 mg every 12 h, and with a duration of at least 7 days or until clinical improvement is observed. Early antiviral administration is associated to improved survival in critically ill patients. New antiviral drugs, especially those formulated for intravenous administration, may be the best choice in future epidemics.

Patients with a high suspicion of influenza A/H1N1 infection must continue with antiviral treatment, regardless of the negative results of initial tests, unless an alternative diagnosis can be established or clinical criteria suggest a low probability of influenza.

In patients with influenza A/H1N1 pneumonia, empirical antibiotic therapy should be provided due to the possibility of bacterial coinfection. A beta-lactam plus a macrolide should be administered as soon as possible. The microbiological findings and clinical or laboratory test variables may decide withdrawal or not of antibiotic treatment. Pneumococcal vaccination is recommended as a preventive measure in the population at risk of suffering severe complications.

Although the use of moderate- or low-dose corticosteroids has been proposed for the treatment of influenza A/H1N1 pneumonia, the existing scientific evidence is not sufficient to recommend the use of corticosteroids in these patients.

The treatment of acute respiratory distress syndrome in patients with influenza A/H1N1 must be based on the use of a protective ventilatory strategy (tidal volume <math><10</math> ml / kg and plateau pressure <math><35</math> mmHg) and positive end-expiratory pressure set to high patient lung mechanics,

combined with the use of prone ventilation, muscle relaxation and recruitment maneuvers. Noninvasive mechanical ventilation cannot be considered a technique of choice in patients with acute respiratory distress syndrome, though it may be useful in experienced centers and in cases of respiratory failure associated with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation or heart failure.

Extracorporeal membrane oxygenation is a rescue technique in refractory acute respiratory distress syndrome due to influenza A/H1N1 infection. The scientific evidence is weak, however, and extracorporeal membrane oxygenation is not the technique of choice. Extracorporeal membrane oxygenation will be advisable if all other options have failed to improve oxygenation. The centralization of extracorporeal membrane oxygenation in referral hospitals is recommended. Clinical findings show 50-60% survival rates in patients treated with this technique.

Cardiovascular complications of influenza A/H1N1 are common. Such problems may appear due to the deterioration of pre-existing cardiomyopathy, myocarditis, ischemic heart disease and right ventricular dysfunction. Early diagnosis and adequate monitoring allow the start of effective treatment, and in severe cases help decide the use of circulatory support systems.

Influenza vaccination is recommended for all patients at risk. This indication in turn could be extended to all subjects over 6 months of age, unless contraindicated. Children should receive two doses (one per month). Immunocompromised patients and the population at risk should receive one dose and another dose annually. The frequency of adverse effects of the vaccine against A/H1N1 flu is similar to that of seasonal flu. Chemoprophylaxis must always be considered a supplement to vaccination, and is indicated in people at high risk of complications, as well in healthcare personnel who have been exposed.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

## Introducción

Durante el verano y en los primeros meses del otoño del año 2009, la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), en colaboración con sus Grupos de Trabajo de Enfermedades Infecciosas (GTEI), Insuficiencia Respiratoria Aguda y Organización y Gestión, llevó a cabo una revisión exhaustiva de la literatura sobre esta nueva enfermedad, la gripe A/H1N1, y organizó una reunión científica en el mes de octubre de ese mismo año con la idea de conocer la experiencia de otros investigadores de otros países (Canadá y Sudamérica), y también para presentar un proyecto de recogida de información sobre esta nueva enfermedad a través de su red de hospitales. En ese periodo, en colaboración con el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, se elaboraron una serie de documentos que podrían servir de referencia a los intensivistas de nuestro país para el manejo de las complicaciones graves que pudiera presentar en su evolución la pandemia de gripe A/H1N1, cuando se presentara en el invierno de ese mismo año, tomando como base toda la información científica disponible en aquellos momentos. Era la primera vez que una pandemia se desarrollaba en nuestro medio contando con la posibilidad de dar respuesta desde la propias Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) tras más de 30 años de desarrollo organizado en nuestro país.

Además, poder contar con datos en tiempo real sobre la evolución de pacientes con formas graves de gripe A/H1N1, mediante una gran base de datos, resultó de vital importancia para definir el curso clínico de esta nueva enfermedad y modificar conductas de prevención, diagnóstico y tratamiento que pudieran impactar favorablemente en su pronóstico, sobre todo en los efectos esencialmente de fracaso respiratorio grave. Para ello, el propio GTEI creó una red de hospitales e investigadores (Grupo Español

de Trabajo Gripe A Grave [GETGAG]) que aportaron sus casos al registro nacional, lo que permitió recoger en la fase epidemia 2009/2010, 965 casos de gripe A/H1N1 grave en 148 hospitales, y en la fase estacional 2010/2011, 517 pacientes en 58 hospitales, con un protocolo en esta fase más amplio y que recogía mayor número de variables y de información epidemiológica, pronóstica y terapéutica.

Este proyecto, además, facilitó por primera vez dentro de la SEMICYUC la cooperación multidisciplinar con otros importantes grupos de investigación nacionales, como el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERes), y la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI), con los que se estableció un convenio de colaboración para el estudio de la caracterización clínica, etiológica y molecular de la gripe pandémica A/H1N1 en España.

Todo este excelente trabajo coordinado y dirigido por el GTEI ha permitido, por una parte, obtener una información importante acerca de las formas graves de la gripe A/H1N1, con la publicación de más de 20 trabajos en diferentes revistas nacionales e internacionales, y por otra, haber podido operativizar en tiempo récord una red de investigación que ha dado la respuesta adecuada en todos los sentidos, organizativa, mediática y científica, a una situación de pandemia con la alarma social que ello conlleva.

El presente documento de consenso es un resumen de la amplia experiencia anteriormente reseñada, en el que se desarrolla de manera concreta y detallada, las recomendaciones para el tratamiento de la gripe A/H1N1 en pacientes adultos graves hospitalizados en UCI, realizado por un gran número de autores, y que incluye diferentes aspectos: diagnósticos, terapéuticos (uso de antivirales, manejo de la neumonía viral grave, del distrés asociado, de las complicaciones cardiovasculares), influencia de los factores de riesgo y pronósticos, y un apartado específico sobre la

prevención, con referencia a la vacunación, sobre todo en los grupos de riesgo. El decálogo de recomendaciones que se resume en las primeras páginas permite hacerse una idea clara y concisa de cómo todo lo aprendido con el manejo de esta nueva enfermedad puede condensarse en unas líneas, y puede servir como referencia para futuras crisis sanitarias relacionadas con epidemias y pandemias. Aprender de lo vivido es una experiencia útil y provechosa, y sobre todo tener la oportunidad de difundirlo, como hace este documento de consenso, para mejora del conocimiento de los profesionales que manejamos a pacientes graves.

Agradecemos desde la SEMICYUC el trabajo desarrollado por centenares de intensivistas que han aportado, durante la fase epidémica y estacional de esta enfermedad con su compromiso y tiempo, información para ayudar a obtener un mejor conocimiento de las características y evolución de la gripe A/H1N1, sobre todo en sus manifestaciones graves.

## Objetivo general y metodología de las recomendaciones

El objetivo general de este documento de consenso es ayudar a todos los profesionales sanitarios que asisten a pacientes con gripe A/H1N1 con pautas claras para el diagnóstico precoz y el tratamiento de esta entidad. Desde el GTEI/SEMICYUC y el Grupo de Estudio de Infecciones en el Paciente Crítico/Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica (GEIPC/SEIMC) nos hemos propuesto realizar este documento de consenso para brindar a los profesionales de la salud una información depurada sobre diversos aspectos, muchos de ellos controvertidos, del diagnóstico y el tratamiento de pacientes graves con gripe A/H1N1, con vistas a la próxima temporada invernal y a la probable recirculación del virus pandémico H1N1.

Este documento de consenso está realizado de forma libre por representantes de cada uno de los grupos participantes, sin conflictos de interés. Los grupos de trabajo se formaron con especialistas de reconocida experiencia en el tema, los cuales han sido seleccionados por los coordinadores del GTEI y el GEIPC. Cada grupo de trabajo estuvo conformado por 4 miembros, los cuales elaboraron un manuscrito de recomendaciones para cada tema. Para la revisión y la realización de estas recomendaciones, cada grupo se basó en la bibliografía publicada, guías disponibles y en la experiencia relacionada con la asistencia de los pacientes con gripe A/H1N1 en España. Una vez elaborados los manuscritos, estos fueron remitidos al secretario del documento de consenso, quien realizó el manuscrito final incorporando y homogeneizando cada uno de los enviados por los diversos grupos de trabajo. El manuscrito final fue posteriormente enviado a la totalidad de los participantes para que efectuaran sus comentarios y consideraciones. Una vez incorporados todos los comentarios, el manuscrito final fue consensuado por todos los participantes y enviado para su valoración y publicación.

## Epidemiología – ¿Cuándo iniciar la detección del virus de la gripe A/H1N1 en pacientes críticos con insuficiencia respiratoria?

La aparición del brote por el virus de la gripe A/H1N1 en la pandemia del 2009 representó un reto sanitario para los cuidados intensivos, en función de la aparición frecuente de complicaciones graves, sobre todo respiratorias, con necesidad de ventilación mecánica. Si bien la mayoría de los pacientes con gripe A/H1N1 tuvo un curso clínico benigno, sin necesidad de ingreso hospitalario, un grupo significativo de pacientes precisó ingreso hospitalario (0,3-0,5%) y eventual ingreso en cuidados intensivos (10-30%), con una mortalidad hospitalaria global del 4,5%<sup>1</sup> y con un 30-50% de pacientes fallecidos sin comorbilidades previas.

El diagnóstico de gripe es fundamentalmente clínico para la mayoría de los pacientes, sobre todo durante los picos de la gripe estacional y en brotes epidémicos. La combinación de fiebre y tos en las 48 h previas al inicio del resto de los síntomas respiratorios tiene un valor predictivo positivo del 79%, con buena correlación con los resultados de la reacción en cadena de la polimerasa en transcripción reversa (rt-PCR) en tiempo real<sup>2,3</sup>. Incluso en estos periodos es frecuente la aparición de presentaciones atípicas (ancianos, niños pequeños, inmunocomprometidos y alguna otra condición crónica previa) en las que puede faltar el cuadro febril, predominar los síntomas digestivos o carecer de síntomas respiratorios.

Fuera del periodo de gripe estacional o brote epidémico, los criterios clínicos difícilmente pueden diferenciar la gripe de otras infecciones virales respiratorias. Si bien el diagnóstico de gripe puede ser clínico, como hemos referido anteriormente, en determinadas circunstancias es muy importante establecer el diagnóstico mediante pruebas de laboratorio como, por ejemplo, en: a) pacientes hospitalizados con presunto diagnóstico de gripe, y b) pacientes en los que la confirmación del diagnóstico comportará cambios en su manejo clínico (como la decisión de usar antibióticos y/o antivirales), influencia en otras pruebas diagnósticas, recomendaciones para convivientes con condiciones de alto riesgo y el establecimiento de medidas de control de la infección intrahospitalaria.

En las guías de la *Infectious Diseases Society of America* de 2009<sup>4</sup> y en referencia a la temporada de gripe, se recomienda la realización de tests diagnósticos a todos los pacientes (de cualquier edad, inmunocompetentes e inmunocomprometidos), con cuadro de fiebre y síntomas respiratorios que requieran ingreso en el hospital, incluyendo a aquellos con un diagnóstico de neumonía comunitaria, con independencia del tiempo transcurrido desde la aparición de la enfermedad.

Asimismo no debemos olvidar que la gripe puede ser transmitida en el propio hospital a un paciente a través de otro paciente, de familiares o del personal sanitario, por vía inhalatoria y a través de las manos contaminadas con secreciones respiratorias. En el análisis de los 131 primeros pacientes fallecidos en los Servicios de Medicina Intensiva de nuestro país por gripe A/H1N1 en la pandemia 2009-2010 el 6,1% fueron casos de adquisición nosocomial<sup>5</sup>. En el mismo periodo, en el Reino Unido, el 2% de todos los casos de gripe ingresados en el hospital fueron también de origen

nosocomial, con una estancia media desde el ingreso hasta la aparición de los síntomas de 11 días. Es preocupante el hecho de que un tercio de ellos no recibieron terapia antiviral y de los restantes solo la mitad la recibieron en las primeras 48 h tras el inicio del cuadro<sup>6</sup>. Por ello, a todo paciente ingresado en el hospital que, en temporada estacional de gripe, comienza con fiebre y clínica respiratoria hay que realizarle los tests diagnósticos apropiados.

En un reciente estudio<sup>7</sup> en pacientes de UCI se recomienda realizar tests diagnósticos e iniciar tratamiento antiviral empírico y medidas de control de la infección en aquellos pacientes admitidos durante el periodo de gripe estacional con el diagnóstico de neumonía o infección respiratoria, y en aquellos que presenten fiebre o sean admitidos en las semanas con mayor incidencia de casos de gripe. Además, en cualquier momento del año, las pruebas deben realizarse al personal sanitario, residentes o visitantes, con una enfermedad respiratoria febril que estén en relación con una institución donde existe un brote de gripe y a las personas que estén vinculadas epidemiológicamente con un brote de gripe.

### En qué momento y qué muestras se deben tomar

Las muestras para el diagnóstico deben ser tomadas en cuanto se establezca el diagnóstico clínico de sospecha de gripe, en pacientes que requieran hospitalización o ingreso en UCI. Las muestras respiratorias deben ser tomadas lo más precozmente posible después del inicio de los síntomas (idealmente en las primeras 48-72 h), para maximizar la sensibilidad de las técnicas. En pacientes hospitalizados, las muestras pueden ser tomadas de distintos puntos del tracto respiratorio superior (TRS) o inferior (TRI). En los pacientes ventilados se deben tomar muestras respiratorias del tracto superior, mediante frotis o aspirado nasofaríngeo, y del tracto inferior (broncoaspirado [BAS], lavado broncoalveolar [BAL] o miniBAL). Hasta en el 20% (1 de cada 6 en la serie española) de los pacientes con neumonía viral, que tienen muestras respiratorias altas negativas, pueden detectarse virus en las muestras obtenidas de las vías respiratorias inferiores<sup>8,9</sup>. Por ello se deben realizar BAS o BAL, siempre que sea posible, en aquellos pacientes graves con sospecha de neumonía viral<sup>10,11</sup> y, en caso de negatividad, repetir la prueba en las 48-72 h siguientes. Ocasionalmente algunos pacientes precisaron más de 3 muestras para alcanzar un test positivo<sup>9</sup>.

### Monitorización del aclaramiento viral

La identificación del periodo de eliminación del virus ayudará a establecer la duración de las medidas de control de la infección, con lo que se evitan posibles brotes intrahospitalarios<sup>12</sup>, especialmente en UCI, donde pueden ser fatales. Las medidas de aislamiento y control de la infección son un elemento primordial para controlar la transmisión de la gripe y por ello se deben continuar hasta la negativización de los tests diagnósticos. El virus de la gripe persiste en las secreciones de pacientes inmunocompetentes de 5 a 7 días de media, pero este periodo de eliminación puede prolongarse en los mismos y sobre todo en ancianos, niños pequeños, pacientes crónicos, inmunocomprometidos,

los pacientes más graves y los que desarrollan síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)<sup>13,14</sup>.

El uso precoz de oseltamivir puede disminuir el periodo de aclaramiento viral<sup>15</sup>. Por estas razones creemos necesaria la toma de nuevas muestras respiratorias, a partir de los 7-10 días del inicio del cuadro, para confirmar la negatividad de la rt-PCR y poder retirar las medidas de aislamiento y control de la infección, facilitando la vigilancia y asistencia de los pacientes críticos ventilados mecánicamente en habitaciones de aislamiento. Ningún estudio ha comparado el riesgo de transmisión de la gripe en aquellos pacientes en los que la PCR o los cultivos siguen siendo positivos durante periodos prolongados de tiempo, aunque en teoría podrían transmitir la infección. Con estas premisas, habrá que hacer valoraciones individuales para establecer la duración de las medidas de aislamiento.

### Conclusión

El diagnóstico de gripe A/H1N1 es fundamentalmente clínico sobre todo durante los picos de la gripe estacional o en brotes epidémicos. Se recomienda realizar un test diagnóstico a todos los pacientes con fiebre y cuadro gripal que requieran hospitalización. La muestra respiratoria (exudado nasal, faríngeo o muestra profunda en pacientes intubados) se debe obtener lo antes posible e iniciar inmediatamente tratamiento antiviral empírico.

### Factores de riesgo - ¿Qué pacientes deben ser considerados de riesgo y que mortalidad debemos esperar?

En los últimos 100 años ha habido 4 pandemias de influenza: H1N1 en 1918, H2N2 en 1957, H3N2 en 1962, y H1N1 en 2009. Después de las pandemias de 1918, 1957 y 1962, la tasa de hospitalización y muerte por influenza disminuyó, aunque existe una variación de año a año; el patrón de quienes presentan mayor gravedad es: los más jóvenes, mayores de 65 años, mujeres gestantes y pacientes con patología previa<sup>14</sup>. Con el virus del 2009 A/H1N1 este patrón parece ser diferente, la mayoría de los casos graves causados por el virus pandémico han ocurrido entre niños y adultos jóvenes, y alrededor del 90% de las muertes han sucedido en menores de 65 años<sup>8</sup>.

Los factores de riesgo para presentar complicaciones son: edad menor de 5 años, embarazo, obesidad mórbida y enfermedad crónica. Los pacientes mayores de 65 años, aunque tienen un riesgo de infección más bajo, cuando son infectados tienen mayor gravedad. En casi el 50% de los pacientes con enfermedad grave no se ha podido identificar ningún factor de riesgo<sup>16</sup>.

La tasa de hospitalización varía ampliamente de un país a otro y generalmente es más alta en menores de 5 años, especialmente en los menores de 1 año. Entre un 9 y un 31% de los pacientes hospitalizados requieren ingreso en UCI, y entre el 14 y el 46% de los que requieren ingreso en UCI fallecen<sup>16-18</sup>. En cuanto a las comorbilidades, el 46% de los pacientes que ingresan en UCI no tienen ninguna comorbilidad asociada, comorbilidad que tampoco se encontró en el 42,1% de los pacientes que fallecieron<sup>19</sup>.

En los registros españoles, la mortalidad de los pacientes ingresados en intensivistas es del 22-25%<sup>20,21</sup>, observándose un aumento de la misma con la edad (el 12,8% en menores de 15 años; 22,3% entre 15-64 años y 32,3% en mayores de 64 años). Según el Registro Español del Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) del Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS), de los pacientes ingresados en UCI el 76,3% presentaba algún factor de riesgo subyacente<sup>20</sup>. Destaca que en los mayores de 64 años el 93,9% de los pacientes que se recuperaron y el 100% de los fallecidos tenía patología de base. En los menores de 15 años el 13% de los pacientes que fallecieron no tenían ninguna condición de riesgo para complicación de gripe.

El índice global de mortalidad por gripe A/H1N1 ha sido menor del 0,5%, con un amplio rango de estimación (0,0004% a 1,47%)<sup>22,23</sup>. En Estados Unidos la tasa de mortalidad alcanzó el 0,048%<sup>24</sup> y en Reino Unido el 0,026%<sup>25</sup>. En España durante la pandemia 2009-2010 se estimó la tasa de letalidad global en 0,43 defunciones por 1.000 casos. La menor tasa de letalidad se observó en el grupo de 5 a 14 años (0,05 por 1.000 casos), grupo de mayor incidencia confirmada por el virus pandémico, mientras que la mayor tasa de letalidad se registró en los mayores de 64 años con 4 defunciones por 1.000 casos<sup>26</sup>. Cuando se compara la distribución por edad de las defunciones de la temporada pandémica con anteriores temporadas de gripe estacional, llama la atención la existencia de un patrón diferente en la gripe A/H1N1, ya que frente al elevado porcentaje que suponen las defunciones por gripe en los mayores de 60 años en las temporadas de gripe estacional (98%), en la temporada pandémica solo un 28% de las muertes se registraron en ese grupo de edad<sup>26</sup>.

En cuanto a la mortalidad por grupos de riesgo, la patología respiratoria (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC] y otras enfermedades pulmonares) es la notificada con más frecuencia entre los pacientes ingresados en las UCI españolas por gripe A/H1N1 según el registro CCAES<sup>20</sup>, con una mortalidad del 16,8% en la serie publicada por Martín-Loeches et al.<sup>5</sup>. Entre los pacientes hospitalizados por gripe A/H1N1, en el 24-50% de los niños se ha encontrado antecedente de asma, y en el 36% de los adultos criterios de EPOC<sup>10</sup>.

La obesidad se asocia a un estado proinflamatorio y resistencia a la insulina que podría aumentar la morbimortalidad en los pacientes infectados por gripe A/H1N1, además de la frecuente asociación entre obesidad y otras enfermedades crónicas. En las primeras series publicadas de pacientes infectados por gripe A/H1N1, los pacientes con índice de masa corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> representaban un alto porcentaje de los que requirieron hospitalización e ingreso en UCI, y muerte<sup>11,17,27</sup>. En series posteriores, y tras el avance de la pandemia, la presencia de obesidad sigue siendo el factor de riesgo más frecuentemente descrito, y la segunda en los pacientes adultos ingresados en UCI, con una prevalencia significativamente superior en los pacientes fallecidos (27,6%) en el registro español CCAES<sup>20</sup>. Sin embargo, otros estudios no han podido encontrar una asociación entre mortalidad y obesidad<sup>28-30</sup>.

En las mujeres gestantes se ha documentado un aumento de la morbimortalidad durante las pandemias de influenza<sup>31</sup>. Los cambios inmunológicos que se producen durante el embarazo, el aumento de los requerimientos ventilatorios, la disminución de la capacidad residual funcional y de la

presión oncótica predisponen a las gestantes y púerperas a enfermedad pulmonar grave por virus de la gripe<sup>32</sup>. Su asociación con la mortalidad es controvertida. En anteriores pandemias, la mortalidad de las gestantes ha sido más alta que la de la población general; durante la pandemia de gripe de 1918 la tasa de mortalidad en mujeres gestantes fue superior al 27%; en la epidemia de 1957, el 50% de las mujeres en edad fértil que fallecieron fueron gestantes<sup>33,34</sup>. En la reciente pandemia por gripe A/H1N1, entre los pacientes que ingresaron en UCI las mujeres gestantes representaron alrededor de un 5,4% en España<sup>35</sup>, cifras similares a las que se produjeron en Australia y Nueva Zelanda (9,1%)<sup>17</sup> o Canadá (7,7%)<sup>11</sup>. La mortalidad de las mujeres gestantes infectadas por gripe A/H1N1 varía de unos estudios a otros, y mientras en algunos la mortalidad alcanza cifras del 20%, en nuestro país se cifra alrededor del 14%, similar a la observada en otros registros como el ANZIC<sup>34</sup> o en el llevado a cabo por Louie en California<sup>36</sup>. La mortalidad de las gestantes se asoció a una mayor gravedad al ingreso valorada por el *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation score* y a la obesidad<sup>34</sup>.

Las inmunodeficiencias y el cáncer son variables que han sido asociadas de forma independiente con la mortalidad en los pacientes ingresados en UCI españolas por gripe A/H1N1<sup>20,37,38</sup>. En algunos estudios la diabetes se considera asociada a gravedad de la infección<sup>39,40</sup>. Otros factores de riesgo son las enfermedades cardiovasculares, enfermedad hepática crónica, hemoglobinopatías, insuficiencia renal crónica, asplenia, enfermedad neuromuscular, disfunción cognitiva y trastornos convulsivos. En los niños, las patologías notificadas con más frecuencia son la respiratoria (principalmente el asma), la disfunción cognitiva, y los trastornos convulsivos<sup>20</sup>. La disfunción cognitiva y los trastornos convulsivos se habían descrito asociados a gravedad en niños con grave pandemia en Estados Unidos<sup>3</sup>. En la [tabla 1](#) se describen la incidencia de comorbilidades asociadas a la gripe A en series de pacientes críticos. En cuanto a las complicaciones que presentaron los pacientes ingresados en UCI que fallecieron, las más frecuentes según el registro CCAES fueron: SDRA, shock, sepsis, fracaso multiorgánico y fracaso renal agudo.

## Conclusión

En nuestro país, en esta epidemia de gripe A/H1N1, los factores de riesgo asociados al desarrollo de enfermedad grave e ingreso en UCI, fueron: la patología respiratoria y la obesidad mórbida; y las complicaciones más frecuentemente observadas, el distrés respiratorio relacionado con el desarrollo de neumonía viral primaria, la inestabilidad hemodinámica, el fallo renal agudo y el fracaso multiorgánico. La mortalidad en los enfermos ingresados en las UCI españolas es del 22-25% y la tasa global de mortalidad es del 0,43 defunciones por 1.000 casos.

## Diagnóstico virológico - ¿Cómo y cuándo realizarlo?

La emergencia y rápida difusión global del nuevo virus de la gripe A/H1N1 durante el segundo semestre de 2009 ha impulsado el desarrollo de nuevos métodos moleculares para

**Tabla 1** Características demográficas y comorbilidades y/o factores de riesgo en pacientes afectados de gripe A/H1N1 según diferentes autores

	Edad	Nº total casos	No Comorb	Exitus	Enfermedad pulmonar	Obesidad	Immunosupresión	Diabetes	Gestación posparto
Kumar <sup>11</sup>	32,3±21,4	168	3/168 (1%)	29/168 (17%)	69/168 (41%)	56/168 (33%)	39/168 (23%)	35/168 (20%)	13/168 (7%)
Miller <sup>41</sup>	34(15-62)	47	5/47 (10%)	8/47 (17%)	NA	35/47 (74%)	NA	8/47 (17%)	4/47 (8%)
Tabarsi <sup>42</sup>	36,9(21-66)	20	11/20 (55%)	6/20 (30%)	5/20 (25%)	NA	3/20 (15%)	0	NA
Estenssoro <sup>43</sup>	47±17	337	121/336 (36%)	156/337 (46%)	79/337 (23%)	80/337 (23%)	50/332 (15%)	41/337 (12%)	22/337 (6%)
Santa Olalla <sup>20</sup>	40 (0-90)	1048	208/932 (22%)	246/1048 (23%)	71/886 (8%)	164/872 (18%)	120/916 (13%)	141/916 (15%)	50/239 (20%)
Domínguez - Chent <sup>44</sup>	44,0 (10-83)	58	9/58 (15%)	24/58 (41%)	4/58 (6%)	21/58 (36%)	2/58 (3%)	10/58 (17%)	NA
González-Vélez <sup>39</sup>	46 (1-72)	19	4/19 (21%)	2/19 (10%)	4/19 (21%)	2/19 (10%)	3/19 (15%)	8/19 (42%)	NA
Rello <sup>27</sup>	36 (31-52)	32	15/32 (46%)	8/32 (25%)	9/32 (28%)	10/32 (31%)	2/32 (6%)	1/32 (3%)	2/32 (6%)
ANZIC <sup>17</sup>	40 (26-54)	722	229/722 (31%)	103/722 (14%)	231/707 (32%)	172/601 (28%)	NA	112/700 (16%)	66/722 (9%)
Nin <sup>45</sup>	45±14	96	17/96 (17%)	48/96 (50%)	30/96 (31%)	37/96 (38%)	8/96 (8%)	14/96 (14%)	6/96 (6%)
Liu <sup>46</sup>	40 (18-75)	62	28/62 (45%)	4/62 (6%)	3/62 (4,8%)	14/62 (22%)	2/62 (3%)	3/62 (4%)	3/62 (4%)
Sertogullarindan <sup>47</sup>	36 (15-72)	20	3/20 (15%)	9/20 (45%)	3/20 (15%)	1/20 (5%)	2/20 (10%)	NA	2/20 (10%)
Chacko <sup>48</sup>	35 (28,2-42,8)	31	11/31 (35%)	6/31 (19%)	3/31 (9%)	9/31 (29%)	1/31 (3%)	3/31 (9%)	3/31 (9%)
Teke <sup>49</sup>	41,52±15,7	61	11/61 (18%)	31/61 (50%)	14/61 (22%)	17/61 (27%)	10/61 (16%)	8/61 (13%)	3/61 (4%)

NA: dato no aportado.

Immunosupresión: cáncer + inmunosupresión + virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Obesidad: índice de masa corporal &gt;30.

Patología respiratoria previa: asma + enfermedad pulmonar obstructiva crónica+ otras).

Edad expresada en media ± desviación estándar o mediana (percentiles 25-75).

el diagnóstico de la infección por virus gripales basados en técnicas de amplificación genómica, propiciando además la evaluación exhaustiva de la eficacia diagnóstica de aquellos procedimientos microbiológicos de diagnóstico rápido disponibles con anterioridad a la eclosión del virus pandémico, así como la implantación de algoritmos diagnósticos de gripe en la mayoría de los hospitales terciarios de nuestro país. A continuación resumimos la información acumulada al respecto durante la pandemia por el nuevo virus de la gripe A/H1N1

### Técnicas de diagnóstico

- El diagnóstico rápido y precoz de la infección por el nuevo virus pandémico, en especial en pacientes con criterios de ingreso en UCI, permite optimizar el manejo terapéutico de esta y resulta determinante en la toma de medidas epidemiológicas de control y prevención eficaces<sup>50,51</sup>.
- Los métodos moleculares basados en técnicas de amplificación de ácidos nucleicos se han erigido en el «gold standard» en el diagnóstico de la infección por el virus de la gripe A/H1N1 en detrimento del cultivo celular clásico<sup>50,51</sup> e incluidos por el *Center for Disease Control* (CDC) en la definición de caso «confirmado». La sensibilidad y especificidad extremas de estos métodos permiten obtener un diagnóstico precoz, preciso y rápido (en pocas horas) de la infección. Se han diseñado y evaluado clínicamente múltiples protocolos de rt-PCR en tiempo real, algunos de los cuales han sido comercializados y aprobados por la *Food and Drug Administration* para uso diagnóstico. Estos ensayos detectan secuencias específicas del virus pandémico pertenecientes a los genes que codifican la hemaglutinina (la mayoría), neuraminidasa o la proteína M. Asimismo se han desarrollado métodos de PCR multiplex en los que las dianas se detectan mediante técnicas de hibridación (ResPlex II, Luminex X-TAG, entre otros), que permiten escrutar simultáneamente la presencia de múltiples patógenos respiratorios además de varios subtipos de virus gripales<sup>52</sup>.
- Los métodos inmunocromatográficos comercializados disponibles con anterioridad a la eclosión del virus pandémico son en general poco sensibles en el diagnóstico de la nueva gripe A/H1N1 (11-80%) y no permiten diferenciar entre los distintos subtipos del virus de la gripe A<sup>53</sup>. El límite de detección analítico de estas pruebas es aproximadamente de  $1,0 \times 10^5$  TCID<sub>50</sub>/ml<sup>54-56</sup>. La sensibilidad de estos métodos depende críticamente del tipo y de la calidad de la muestra (número de células epiteliales presentes), de la edad del paciente (son más útiles en niños que en adultos, particularmente cuando la toma de muestras se realiza en las primeras 24-48 h tras la infección, por cuanto aquellos excretan una mayor cantidad de virus a través del TRS), del tiempo de demora en la obtención de la muestra tras la infección y de la rapidez en el transporte y el cuidado en el procesamiento de la muestra<sup>53</sup>. Por consiguiente, un resultado negativo de estas pruebas no excluye la posibilidad de infección activa. Se han desarrollado y comercializado nuevos métodos inmunocromatográficos que permiten diagnosticar específicamente la infección por el virus pandémico, cuya sensibilidad está en torno al 30% en

exudados nasofaríngeos, con límite de detección entre  $2,6 \times 10^4 - 1,0 \times 10^5$  TCID<sub>50</sub>/ml<sup>57,58</sup>, si bien presentan en general un elevado valor predictivo positivo.

- d) El cultivo clásico en células MDCK es poco sensible y lento. La aparición de efecto citopático puede demorarse entre 2-14 días. El uso combinado de un método de *shell vial* (con células A549 y Mv1Lu cells) y un *pool* de anticuerpos monoclonales frente a distintos subtipos de virus gripales (y otros virus respiratorios) permite obtener un diagnóstico en 24-48 h con una sensibilidad comparable a la del cultivo clásico<sup>59,60</sup>.
- e) La inmunofluorescencia directa con muestras del TRS o del TRI es una alternativa adecuada a las pruebas inmunocromatográficas, con la variable además de que sí nos permite evaluar la calidad de la muestra obtenida. Su sensibilidad es aproximadamente del 90% en comparación con los métodos moleculares cuando la muestra es de calidad (>30 células epiteliales columnares por pocillo) y los portaobjetos se preparan en una citocentrífuga, pudiendo descartar aquellas tomas inadecuadas<sup>59,60</sup>.
- f) Los métodos indirectos de detección de anticuerpos específicos que nos permiten diagnósticos de confirmación tras niveles iniciales elevados o confirmación de seroconversiones frente al virus pandémico se realizan a partir de las distintas muestras de suero del paciente que serán remitidas y conservadas para su procesamiento en paralelo, mostrando realmente interés únicamente en estudios epidemiológicos.

### ¿Cuándo se debe realizar la toma de muestras?

La carga viral en el TRS alcanza su pico durante los 2 primeros días después del comienzo de los síntomas y decrece rápidamente con el tiempo, en relación directa con el incremento de anticuerpos neutralizantes locales y sistémicos, cuantificables mediante procedimientos de seroneutralización. En los casos no complicados lo habitual es que no se detecte ARN viral en el TRS al final de la primera semana después del inicio de los síntomas<sup>50,51</sup>. Los niños y los pacientes inmunodeprimidos pueden sin embargo excretar virus infectivo durante un periodo de tiempo más prolongado. Teniendo presente estas variables se deberá así realizar la toma de muestra respiratoria lo más precozmente posible a partir de la aparición de los síntomas, sin descartar muestras en momentos posteriores en función del tipo de paciente, como ocurre en los casos complicados con sintomatología grave respiratoria en pacientes con ingreso en UCI.

### ¿Qué muestras serían las más adecuadas y cómo obtenerlas?

El aspirado nasofaríngeo ofrece un mayor rendimiento diagnóstico que el exudado nasofaríngeo, orofaríngeo o nasal<sup>50,51</sup>, si bien un estudio reciente demuestra que el uso combinado del exudado nasal y el faríngeo permite alcanzar la misma rentabilidad diagnóstica que cuando se emplea el aspirado nasofaríngeo<sup>61</sup>. Siguiendo la metodología recomendada, el uso de escobillones de nailon en cepillo («*flocked swabs*») es preferible al de hisopos convencionales, por cuanto aquellos arrastran células epiteliales con

mayor eficacia<sup>62</sup>. En los casos de pacientes intubados en UCI puede resultar ventajoso, por su mayor carga viral, el procesar especímenes del TRI<sup>27</sup>, siempre tomando las precauciones necesarias ante aerosoles en BAL o BAS. Incluso ante la habitual imposibilidad de intubación por la gravedad del cuadro en ingresos en UCI se podría combinar el exudado o aspirado nasofaríngeo inicial con resultado negativo con el procesamiento de muestras de aspirado traqueal, para así llegar a un diagnóstico de confirmación en su caso<sup>63</sup>. Sin embargo, la eficacia diagnóstica de las pruebas moleculares e inmunocromatográficas cuando se emplean estas muestras comentadas de TRI no ha sido suficientemente evaluada hasta el momento.

### ¿Qué pacientes son tributarios de diagnóstico?

Ante una situación de sospecha clínica, la obtención de muestras clínicas de origen respiratorio para el diagnóstico etiológico de gripe A/H1N1 debe realizarse siguiendo la pautas previamente reseñadas, siendo recomendable limitar en general la toma y el procesamiento microbiológico a aquellos casos de infección por el virus pandémico que requieran hospitalización. Las pruebas de diagnóstico que se han de realizar deben practicarse en el Servicio de Microbiología, dependiendo al final su elección tanto de las características y posibilidades de actuación según el tipo de paciente y/o muestra obtenida, como de la disponibilidad de las técnicas ya comentadas en cada caso particular según el hospital. Si su práctica es factible, los métodos moleculares de rt-PCR en tiempo real son los recomendados de primera elección, y los resultados deberán estar disponibles en las 24 h siguientes a la recepción de la muestra. Alternativamente puede considerarse, por su rapidez, valor predictivo positivo elevado y facilidad de ejecución, la posibilidad de practicar en primera instancia una prueba inmunocromatográfica capaz de detectar específicamente el virus pandémico. Ante este último planteamiento se deberá tener presente que, por su menor sensibilidad, un resultado negativo de estas pruebas no excluye la posibilidad de infección activa, por lo que se deben mantener las muestras en condiciones adecuadas para poder realizar sobre ellas una técnica molecular de amplificación de ácidos nucleicos, que al final nos podrá confirmar el diagnóstico. Queda claro que ante la negatividad inicial del estudio microbiológico, incluyendo métodos de rt-PCR en tiempo real, en aquellos pacientes graves ingresados en UCI con elevada sospecha clínica, se deberá intentar el diagnóstico etiológico mediante el procesamiento de más muestras, incluyendo si es posible las de TRI, siendo al final la clínica y la evolución del paciente la que marque su adecuado manejo<sup>27,63</sup>.

Finalmente, la prevalencia de cepas del virus de la gripe A/H1N1 en 2009 resistentes a oseltamivir<sup>64</sup> (mutación H275Y) fue menor del 1%. Los métodos genotípicos de detección de resistencia a oseltamivir son de elección en detrimento de los métodos funcionales de inhibición de la neuraminidasa viral (fenotípicos), estos últimos solo al alcance de centros especializados. Así, no se recomienda incluir los estudios de resistencia en la rutina microbiológica diagnóstica de este tipo de procesos.

## Conclusión

Los métodos moleculares basados en técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (rt-PCR) son el «gold standard» para el diagnóstico de la gripe A/H1N1. Los métodos inmunocromatográficos son poco sensibles, por lo cual un resultado negativo no excluye la infección activa. El cultivo clásico en células es poco sensible y lento. La inmunofluorescencia directa tiene una sensibilidad del 90%, pero requiere una muestra de calidad. Los métodos indirectos de detección de anticuerpos tienen únicamente interés epidemiológico.

## Valor de la analítica para evaluar la gravedad y el pronóstico

La pandemia de gripe A/H1N1 ha supuesto un importante reto para los profesionales de la salud. El cuadro clínico inicial de la infección por gripe A/H1N1 resulta poco distinguible del que aparece en el curso de los cuadros de gripe estacional o incluso de cuadros virales inespecíficos (*influenza-like*)<sup>65,66</sup>. Su rápida evolución con graves complicaciones respiratorias obligaron a investigar, entre otras cosas, qué variables del laboratorio podrían indentificar precozmente a los pacientes que presentan una peor evolución clínica<sup>67-69</sup>. Los primeros estudios realizados evidenciaron que valores elevados de láctico deshidrogenasa (LDH) y de creatin-fosfocinasa (CPK) fueron más frecuentes en pacientes con confirmación de gripe A/H1N1 respecto de quienes, aún presentando un cuadro clínico similar, tuvieron un diagnóstico negativo. Incrementos marcados de la PCR<sup>67</sup> así como una leucopenia relativa<sup>68</sup> también han sido variables relacionadas con la presencia de enfermedad por virus de la gripe A/H1N1. Sin embargo, existe poca información sobre el impacto que estas alteraciones puedan tener sobre la valoración de la gravedad y el pronóstico de los pacientes críticos.

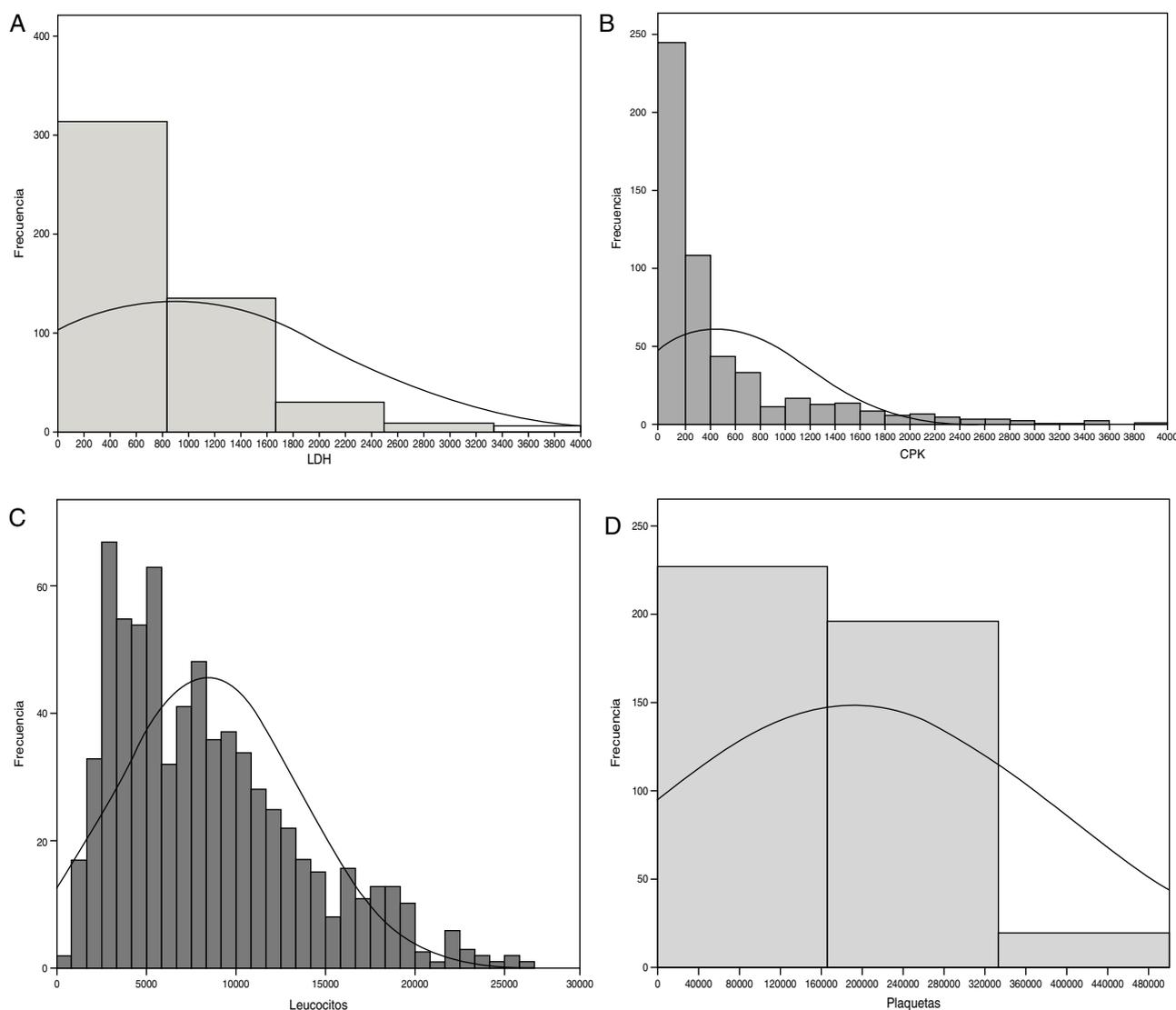
Diversos estudios (tabla 2) han comunicado el perfil de laboratorio que aparece en los pacientes afectados por gripe A/H1N1. Chan et al.<sup>68</sup> estudiaron a 50 pacientes afectados de gripe A/H1N1 y evidenciaron que la mayoría de ellos (82%) presentaron un recuento de leucocitos dentro de valores normales, mientras que solo 3 de ellos tuvieron valores superiores a los  $11,1 \times 10^9/L$ . Los autores remarcan que si bien la linfopenia ( $\leq 21\%$  del total de leucocitos) fue una presentación frecuente, la misma no fue severa. Por otra parte, la plaquetopenia fue infrecuente, ya que solo 4 pacientes (8%) presentaron recuentos inferiores a  $150 \times 10^9/L$ . Sin embargo, una comunicación<sup>69</sup> sobre 25 pacientes evidenció una frecuencia sustancialmente mayor de linfopenia relativa en pacientes con gripe A/H1N1, ya que la misma se presentó en el 92% (23/25) de los pacientes a pesar de que no se registraron pacientes con leucopenia inferior a  $3,9 \times 10^9/L$ .

La experiencia española durante la pandemia 2009 y posterior epidemia 2010-2011 de gripe A/H1N1 es algo diferente (datos no publicados obtenidos de la base de datos del GETGAG/SEMICYUC). En más de 1.400 pacientes incluidos y a pesar del severo compromiso pulmonar observado en la mayoría de ellos, el 72% de los mismos presentaron niveles de LDH inferiores a 1.000 U/L (fig. 1A). Solo un 4% de los pacientes presentaron valores de LDH > 1.500 U/L; en

**Tabla 2** Valores de laboratorio hallados en pacientes con gripe A/H1N1 según diferentes autores

Variables	GETGAG	Chan <sup>68</sup>	Zarogoutidis <sup>65</sup>	Shtlomat <sup>70</sup>	Cao <sup>71</sup>	Kumar <sup>11</sup>	Pérez-Padilla <sup>72</sup>	Domínguez-Cherit <sup>44</sup>
Leucocitos ( $\times 10^9/L$ )	8,3 (5,2)	7,1 (5,2-8,8)	7,1 (4,7)	14,9 (10,5-22,0)	3,4 (0,2)	9,4 (10,0)	6,0 (3,1-22,2)	9,9 (5,9)
Plaquetas ( $\times 10^9/L$ )	190,0 (19,0)	239,0 (186-284)	NI	458 (262-724)	201,2 (59,0)	189,0(87,0)	NI	222,0 (112,0)
LDH (U/L)	870 (1200)	NI	NI	833 (607-1096)	184,8(47,7)	NI	1226 (594-3874)	NI
CPK (U/L)	483 (660)	NI	NI	922 (90-1945)	NI	243 (99 -922)	366 (58-2156)	NI
Creatinina (mg/dL)	1,15 (1,73)	0,89 (0,73-1,05)	NI	NI	0,75(0,22)	0,73 (0,5-1,1)	NI	1,0 (0,8-1,8)
PCR (mg/dL)	29,3 (32,2)	17,1 (6,4-18,1)	5,7(4,5)	16,5 (10,5-19,6)	NI	NI	NI	NI

CPK: creatin-fosfocinasa; GETGAG: Grupo Español de Trabajo Gripe A Grave; LDH: láctico deshidrogenasa; NI: valores no informados; PCR: proteína C reactiva. Los valores están expresados como medias con su desviación estándar, o bien, con el intercuartil 25-75%.



**Figura 1** Histogramas con la frecuencia de pacientes con Gripe A (H1N1) y los diferentes niveles plasmáticos de los biomarcadores considerados en el análisis. A: láctico deshidrogenasa. B: creatinin-fosfocinasa. C: leucocitos. D: plaquetas. CPK: creatinin-fosfocinasa; LDH: láctico deshidrogenasa. Todos los valores son considerados al ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos.

estos se registró una mortalidad del 33,3% que fue significativamente superior respecto a los pacientes con valores de LDH al ingreso < 1.500 U/L (15,3%;  $p=0,001$ ; *odds ratio* [OR] =2,76; intervalo de confianza al 95% [IC95%] 1,45-5,20).

Por otra parte, un 28% de los pacientes presentaron niveles plasmáticos de CPK superiores a 500 U/L (fig. 1B), pero únicamente un 3% alcanzaron valores superiores a 1.000 U/L. La mortalidad de los pacientes no fue diferente considerando

**Tabla 3** Variables asociadas de forma independiente con la mortalidad en los 758 pacientes críticos no inmunocomprometidos con gripe A/H1N1 incluidos en el estudio

Variable	OR	IC95%	Valor de p
APACHE II al ingreso (por punto)	1,08	1,01 – 1,15	0,023
SOFA al ingreso (por punto)	1,20	1,06–1,37	0,005
Edad (por año)	0,99	0,96 – 1,02	0,81
LDH basal	1,00	1,00 – 1,001	0,19
Plaquetas basal	1,00	1,00–1,00	0,81
Creatinina basal	0,64	0,38 – 1,06	0,08

APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; IC: intervalo de confianza del 95%; LDH: láctico-deshidrogenasa; OR: *odds ratio*.

este valor como punto de corte (19,5% vs 16,8%;  $p=0,15$ ). La leucopenia, definida como un recuento de leucocitos  $\leq 3.000 \times 10^9/L$  se presentó en solo el 14% de los pacientes (fig. 1C). La mortalidad de los pacientes con leucopenia (24,8%) fue superior respecto de quienes no la presentaron (16,4%), pero esta diferencia se encontró en el límite de la significación ( $p=0,058$ ; OR=1,67; IC95% 0,98-2,83). Finalmente, un 10% de los pacientes presentaron cifras de plaquetas inferiores a  $100 \times 10^9/L$  (fig. 1D). La mortalidad de estos pacientes (31,9%) fue significativamente superior a la que se observó en pacientes sin plaquetopenia (14,8;  $p=0,003$ ; OR= 2,70; IC95% 1,30 – 5,54). En el estudio presentado por Pérez-Padilla et al.<sup>72</sup> 11 de los 18 pacientes (61%) presentaron linfopenia ( $<1,0 \times 10^9/L$ ). En este grupo pequeño de pacientes se evidenciaron además niveles muy elevados de LDH ( $> 1.000 U/L$ ) en 10 pacientes (62,5%) y de CPK en 5 (31,2%). Es posible que los datos de este estudio estén fuertemente influenciados por el pequeño número de pacientes (posiblemente los más graves, ya que fueron los primeros hospitalizados) por lo cual deben ser tomados con precaución. Además, en todos los estudios se evalúa la totalidad de los pacientes incluyendo a aquellos con enfermedades hematológicas o inmunodeprimidos, situaciones que hacen difícil interpretar adecuadamente los resultados. Un estudio reciente<sup>73</sup> en niños sugiere que así como la linfopenia parece ser frecuente en adultos, el hecho de que los niños afectados de gripe A/H1N1 presentan leucopenia con relativa frecuencia y cuando esta es marcada ( $< 2,5 \times 10^9/L$ ) puede ayudar a discriminar a aquellos niños con alto riesgo de infección con una sensibilidad de más del 80%. El análisis multivariado realizado dentro de la población española de pacientes críticos afectados por gripe A/H1N1, para intentar determinar qué biomarcadores se relacionan de forma independiente con la mortalidad, evidenció que ninguno de ellos se asoció con una mayor mortalidad (datos no publicados)(tabla 3).

## Conclusión

De los datos disponibles podemos concluir que si bien los pacientes afectados de gripe A/H1N1 pueden presentar una leucopenia relativa, con valores elevados de LDH, CPK y PCR, estas variables de laboratorio no se relacionan de forma independiente con el pronóstico. Sin embargo, niveles plasmáticos de LDH  $> 1.500 U/L$  y la presencia de plaquetopenia podrían definir una población de pacientes con riesgo de complicaciones graves.

## Tratamiento antiviral - ¿cuándo, cuál, qué dosis y qué impacto tiene sobre la mortalidad?

La mayoría de los datos disponibles sobre la eficacia de los antivirales que inhiben la neuraminidasa (NA) se han obtenido a partir de estudios realizados en pacientes con cuadros leves o moderados<sup>70-80</sup>. En esta población, la administración de oseltamivir se asoció con una reducción del tiempo de eliminación del virus<sup>78</sup>, con una menor duración de la enfermedad y de la fiebre<sup>79</sup> así como con menores complicaciones secundarias<sup>80</sup>. Sin embargo, el verdadero impacto del tratamiento antiviral en pacientes críticos es difícil de valorar. Ante la falta de estudios con un diseño aleatorio en estos pacientes, los datos obtenidos

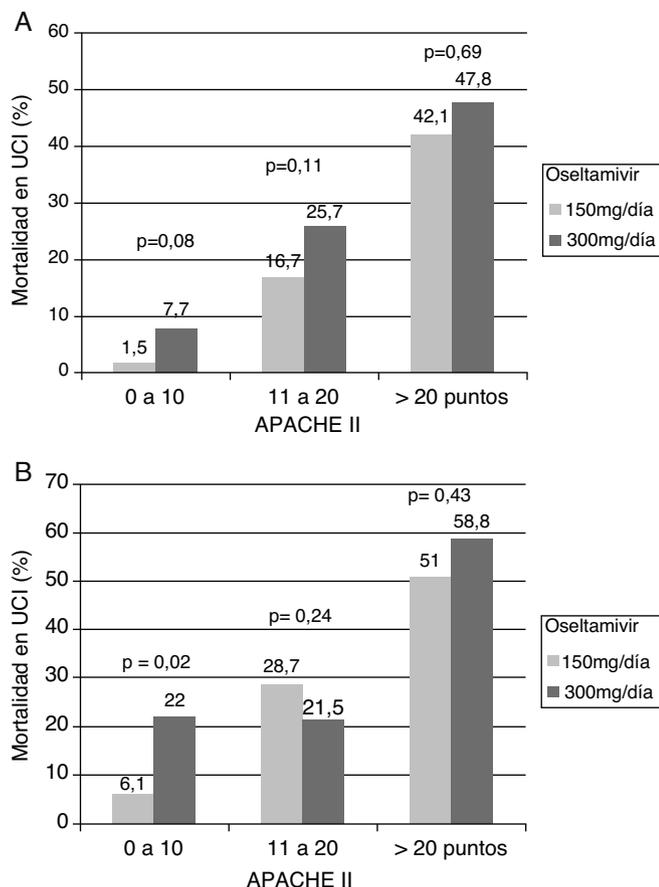
de estudios observacionales durante la pandemia de gripe A/H1N1 aportan la mejor evidencia disponible hasta el momento y es la que tomaremos en consideración. Estas recomendaciones solo hacen referencia a pacientes ingresados en UCI, excluyendo a los pacientes ingresados en otras áreas del hospital así como a la población pediátrica.

## ¿Cuándo administrar oseltamivir?

Distintas organizaciones de salud<sup>4,10,81</sup> concuerdan que se debe administrar tratamiento antiviral lo antes posible a todas las personas con un caso «posible» o «confirmado» de gripe A/H1N1 que requieran hospitalización, que tengan una enfermedad progresiva grave o que curse con complicaciones, y esto debe hacerse con independencia del estado de salud previo o del antecedente de vacunación. Sin embargo, el tiempo medio de administración del antiviral desde el comienzo de los síntomas en España fue de 4,3 días durante la pandemia de gripe A/H1N1<sup>82</sup>, sin diferencias entre pacientes que sobreviven (4,1 días) o fallecen (4 días). Este lapso de tiempo fue algo inferior al comunicado por Domínguez-Cherit et al.<sup>44</sup> de 6 días en México, pero superior al observado por Jain et al.<sup>83</sup> en Estados Unidos (3 días) y Cao et al.<sup>71</sup> en China (1 día). Sorprendentemente, durante la epidemia de influenza en el invierno del 2010, el tiempo medio de retraso en iniciar la terapia antiviral fue aún mayor, con una media de 5 días<sup>37</sup>.

## ¿Qué antiviral, a qué dosis y por cuánto tiempo?

Según la información disponible sobre vigilancia epidemiológica y control de la resistencia en los últimos años, oseltamivir y zanamivir siguen siendo los antivirales recomendados para el tratamiento de la infección por gripe A/H1N1, ya que más del 99% de los virus circulantes en la actualidad son sensibles a esos fármacos<sup>84,85</sup>. Amantadina y rimantadina, otros antivirales que han sido asociados al tratamiento con oseltamivir durante la pandemia, no deben utilizarse debido a la elevada tasa de resistencia que presentan las cepas circulantes del virus de la gripe A/H1N1 frente a estos agentes. Oseltamivir es un inhibidor de la NA que tras su absorción en el tubo digestivo, rápidamente se convierte en su forma activa, oseltamivir carboxilato (OC), con una biodisponibilidad superior al 80% y gran penetración pulmonar<sup>86</sup>. La dosis recomendada para adultos es de 75 mg 2 veces al día, vía oral o enteral. Debido a que OC es excretado principalmente por el riñón, la dosis debe ajustarse a la función renal. De forma práctica, en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 10 y 30 ml/min, la dosis debe ser de solo 75 mg /día. Existe una limitada experiencia sobre la efectividad del oseltamivir administrado por vía enteral en pacientes críticos, los cuales pueden tener alteración de la motilidad gástrica y una menor absorción intestinal del medicamento. Esta situación podría verse agravada por el incremento en el volumen de distribución observado en los pacientes mencionados, especialmente cuando requieren ventilación mecánica, lo cual podría ocasionar menores niveles plasmáticos del fármaco y por ende menor efectividad antiviral. Algunos autores<sup>87,88</sup> han sugerido la necesidad de mantener elevadas concentraciones plasmáticas o lograr valores del área bajo



**Figura 2** Mortalidad en UCI en relación con la dosis de oseltamivir administrada y la gravedad según la puntuación APACHE II en 661 pacientes durante la pandemia 2009 (2A) y 430 pacientes del periodo post-pandemia (2B). UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

la curva concentración-tiempo superiores al 50% de la concentración inhibitoria máxima para el virus de la gripe, a fin de asegurar la supresión óptima de la replicación viral. Siguiendo las recomendaciones de la OMS<sup>89</sup> más del 70% de los pacientes ingresados en las UCI españolas durante la pandemia de gripe A/H1N1 recibieron una dosis elevada de oseltamivir (300 mg/día). Sin embargo, la administración de dosis mayores de oseltamivir no se asoció a menor mortalidad<sup>82</sup> (fig. 2A y B). Estos hallazgos son concordantes con un reciente estudio que analizó la absorción entérica de oseltamivir en pacientes críticos<sup>90</sup>. Los autores hallaron que las dosis habituales de 150 mg/día obtenían niveles plasmáticos similares en pacientes críticos respecto de los ambulatorios, por lo cual concluyen que la dosis estándar resulta suficiente para alcanzar las concentraciones deseadas en pacientes críticos. Sin embargo, algunos pacientes en los que se observa una falta de respuesta al tratamiento con oseltamivir o resulta imposible administrar la medicación por vía enteral por intolerancia, pueden ser tributarios de un antiviral alternativo. Zanamivir es el otro inhibidor de la NA aprobado para el tratamiento de la gripe A/H1N1. A diferencia del oseltamivir, no se absorbe por vía enteral, por lo cual se debe administrar como un polvo inhalado. Esta formulación farmacéutica, si bien es apta para pacientes

con enfermedad menos grave, imposibilita su uso en los pacientes críticos ventilados. Solo se absorbe un 10-20% de la dosis inhalada y la distribución extrapulmonar del fármaco es mínima<sup>86</sup>. La dosis para adultos es de 10 mg cada 12 h y, aunque no hay datos claros, debería reducirse en pacientes con severa afectación de la función renal. Zanamivir no puede ser nebulizado en pacientes intubados, pues puede provocar obstrucción de los circuitos del respirador, broncospasmo severo y muerte<sup>91</sup>. Se ha sugerido zanamivir por vía intravenosa como alternativa en pacientes que no responden a oseltamivir o han desarrollado resistencia; esta formulación ha recibido un tratamiento especial con motivo de la emergencia sanitaria y ha sido utilizado como uso compasivo. Pocas conclusiones pueden obtenerse de los pocos casos publicados, ya que en todos la utilización fue como tratamiento de rescate. Un reciente informe sobre 6.216 casos documentados y hospitalizados durante la pandemia en Estados Unidos comunica que solamente 8 pacientes recibieron zanamivir por vía intravenosa. En nuestro país, el uso de zanamivir por vía intravenosa fue anecdótico durante la pandemia (0,7%), mientras que se incrementó hasta el 6,4% (33 pacientes) durante la epidemia pospandemia de 2010. Este incremento en el uso no responde a la aparición de resistencias durante esta etapa, sino a la realización de un estudio de seguridad con zanamivir llevado a cabo durante ese periodo. Hasta disponer de más datos, zanamivir por vía intravenosa solo estaría indicado en pacientes con alta sospecha o confirmación de infección por virus de gripe A/H1N1 resistentes a oseltamivir. Finalmente, peramivir, un antiviral en fase de investigación que ha recibido la aprobación excepcional durante la fase de pandemia, ha sido utilizado con aparente buenos resultados en Estados Unidos<sup>92</sup> y China<sup>93</sup>. Desarrollado como una preparación intravenosa, permite administrarlo a pacientes críticos sin las posibles complicaciones de la vía digestiva. Una dosis diaria de 300 a 600 mg ha demostrado ser segura y disminuir los síntomas de la enfermedad, aunque el impacto sobre la mortalidad es aún difícil de valorar. Teóricamente, si nuevos resultados lo confirman, este sería el antiviral de elección en los pacientes críticos por la posibilidad de su administración intravenosa.

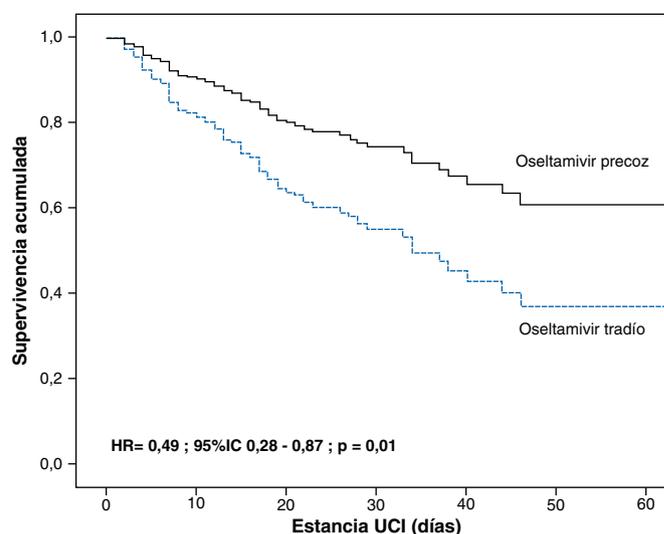
La duración del tratamiento antiviral en pacientes críticos es otro tema de controversia. En pacientes con enfermedad leve o moderada las recomendaciones sugieren una duración no mayor de 5 días<sup>4,81,84,85</sup>. Esto se relaciona con el tiempo de eliminación del virus por vías aéreas, que ronda los 4-5 días desde el inicio de los síntomas. Sin embargo, en pacientes inmunodeprimidos o con comorbilidades mayores, así como en los pacientes críticos, este periodo de eliminación viral puede prolongarse de forma significativa. Leekha et al.<sup>94</sup> observaron que más de la mitad (54%) de los pacientes con influenza A continuaban con detección del virus por PCR a los 7 días del tratamiento. No hay un estudio que permita concluir cuándo suspender el tratamiento antiviral en pacientes graves, pero la experiencia local indica que en las UCI españolas los pacientes recibieron una mediana de tratamiento de 10 días<sup>44,71,82,83,95</sup>. Recientes estudios han demostrado una positividad de la PCR mucho más prolongada para el virus en pacientes críticos, especialmente en aquellos con neumonía. Ling et al.<sup>15</sup> observaron que el tiempo medio de eliminación fue de 6 días, aunque en un 37% de los pacientes fue detectado aún al séptimo día, sin aparente relación con

el tratamiento precoz. Por su parte Meschi et al.<sup>96</sup> evidenciaron que la presencia de neumonía se asoció a un mayor tiempo de eliminación del virus. Los autores observaron que la PCR continuaba siendo positiva en el 100% de los pacientes con neumonía al día 9 de tratamiento y en el 67% seguía positiva durante más de 10 días. Aunque, la persistencia de la eliminación viral no tiene por qué significar necesariamente actividad infecciosa, desde un punto de vista de seguridad sanitaria, sugerimos que el tratamiento se prolongue al menos 10 días en los pacientes críticos que evolucionan favorablemente o hasta la negativización de la PCR. Si la evolución es tórpida y la PCR persiste positiva, se debería obtener cultivo viral de muestra respiratoria para confirmar la no viabilidad del virus y suspender o no el tratamiento, y descartar asimismo la aparición de resistencia durante el tratamiento.

### Impacto del tratamiento antiviral sobre la mortalidad y otros parámetros de evolución

Como hemos comentado, pocos estudios han evaluado el impacto del tratamiento antiviral sobre la mortalidad durante la pandemia de 2009. El uso de antivirales durante la pandemia se basó en la experiencia acumulada con la gripe estacional (1970-2008), donde se demostró que el tratamiento precoz con inhibidores de la NA, es decir dentro de las 48 h de inicio de los síntomas, puede reducir la severidad y la duración del cuadro y posiblemente el riesgo de complicaciones<sup>79,80</sup>. Sin embargo, a diferencia de la gripe estacional, los casos graves de gripe A/H1N1 tienen un comportamiento diferente, no solo porque afecta a personas más jóvenes, sino porque ha demostrado su capacidad para producir una afectación rápida y grave del pulmón, con desarrollo de SDRA y muerte por insuficiencia respiratoria refractaria. En este contexto especial, se hace difícil trasladar el impacto del tratamiento antiviral desde estudios donde los pacientes incluidos tienen una afectación leve o moderada por el virus de la gripe.

Una reciente revisión<sup>95</sup> sobre 11 estudios publicados, evidenció, aunque con importantes limitaciones metodológicas, que las complicaciones de la gripe A/H1N1 se reducen por el uso de antivirales en pacientes tanto de bajo como de elevado riesgo. Por su parte Jain et al.<sup>83</sup> observaron que la única variable asociada de forma independiente con la mortalidad fue la administración de oseltamivir dentro de las primeras 48 h, mientras que Domínguez-Cherit et al.<sup>44</sup> vieron que los pacientes que recibieron antivirales tenían una mayor posibilidad de supervivencia (OR=7,4). Recientemente, 3 estudios retrospectivos<sup>97-99</sup> han evaluado el impacto del tratamiento durante la pandemia. Hiba et al.<sup>97</sup> estudiaron a 506 pacientes hospitalizados y encontraron que el tratamiento precoz se asoció con menor incidencia de complicaciones y una menor mortalidad hospitalaria. Sin embargo, este estudio solo incluyó a un número mínimo de pacientes críticos (n=30; 12,4%). Por su parte, Higuera Iglesias et al.<sup>98</sup> han analizado el curso clínico de 442 pacientes que recibieron oseltamivir durante la pandemia en Méjico. Los autores encontraron que tanto la probabilidad de desarrollar neumonía como la de sufrir una neumonía grave se incrementaba con el retraso en la administración del antiviral. Sin embargo, solo algo más de la mitad de los pacientes (54,4%) fueron hospitalizados y no se comunicó



**Figura 3** Análisis de la supervivencia ajustada (regresión de Cox) en 397 pacientes críticos ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos en la epidemia pospandemia según recibieran oseltamivir de forma precoz ( $\leq 48$  h) o tardía ( $>48$  h). Se observa en el análisis censurado a los 60 días que la supervivencia fue significativamente superior en pacientes con administración precoz del antiviral. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

cuántos de estos debieron ingresar en UCI. Finalmente, Yu et al.<sup>99</sup> evidenciaron en más de 1.200 pacientes hospitalizados pero no críticos que el tratamiento precoz se asoció con un menor desarrollo de infiltrados radiológicos y con la reducción del tiempo de eliminación del virus.

El GETGAG /SEMICYUC ha publicado el único estudio prospectivo que evalúa, en un número elevado de pacientes críticos (n= 657), el impacto del tratamiento precoz con oseltamivir durante la pandemia<sup>82</sup>. En dicho estudio se evidenció que el tratamiento precoz con oseltamivir se asoció a una mayor supervivencia, pero solo en aquellos pacientes más graves, es decir aquellos con ventilación mecánica invasiva que habían recibido tratamiento antiviral efectivo (al menos 4 dosis) y que el impacto es tan marcado que podría salvarse una vida por cada 8 pacientes tratados de forma precoz con oseltamivir. Estos datos obtenidos por análisis multivariado fueron confirmados también mediante *propensity score*, un modelo estadístico que calcula la probabilidad de que un paciente reciba una terapia precoz o tardía y ajusta que las diferencias observadas en la evolución sean debidas a diferencias entre los grupos y no a una mayor eficacia del tratamiento precoz (tabla 4). Sin embargo, el impacto del tratamiento antiviral en pacientes menos graves (por ejemplo, en no ventilados) es difícil de valorar, ya que la mortalidad registrada en este grupo es baja. Por ello, la mayoría de los estudios centran sus objetivos primarios en el tiempo de resolución de los síntomas respiratorios o la fiebre, en lugar de la mortalidad. En el periodo pospandemia durante el invierno de 2010-2011, y a pesar de observarse un mayor retraso en la administración del antiviral<sup>37,74</sup>, el tratamiento precoz con oseltamivir también se asoció con una mejor evolución y una reducción del 50% del riesgo de muerte (HR = 0,49; IC95% 0,28 - 0,87; p=0,01) (fig. 3) (datos no publicados).

**Tabla 4** Mortalidad al alta de Unidad de Cuidados Intensivos según la población de estudio considerada

Población estudio	Tratamiento antiviral		Diferencia de mortalidad	OR	IC95%	Valor de p
	Precoz	Tardío				
Global	15,9%	23,1%	7,2%	1,45	0,96–2,21	0,06
No ventilados	1,6%	2,6%	1,0%	1,65	0,19–13,9	0,62
Ventilación invasiva	25,1%	34,6%	9,5%	1,34	0,90–1,97	0,08
Grupo estudio <sup>a</sup>	21,5%	34,3%	12,8%	1,90	1,06–3,41	0,04

IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

<sup>a</sup> Pacientes con ventilación mecánica y terapia antiviral efectiva.

Fuente: Jain S et al<sup>83</sup>.

Finalmente, estamos de acuerdo con el CDC (81) en que los pacientes con alta sospecha de gripe A/H1N1 deben continuar con tratamiento, independientemente de los resultados negativos de las pruebas iniciales, a menos que se pueda establecer un diagnóstico alternativo o los criterios clínicos sugieran una baja probabilidad de influenza.

## Conclusión

A falta de estudios aleatorios y controlados sobre el efecto del tratamiento antiviral en pacientes críticos con una infección severa por el virus A/H1N1, la experiencia acumulada durante estos últimos 2 años nos permite recomendar que la administración del antiviral (oseltamivir) debe ser precoz (< 48 h desde el inicio de los síntomas), en una dosis de 75 mg cada 12 h y con una duración de al menos 7 días o hasta la mejoría clínica evidente. Nuevos antivirales, en especial aquellos formulados para su administración intravenosa, podrían ser los de elección en futuras epidemias.

## Tratamiento antimicrobiano para la coinfección bacteriana. ¿Cuándo, cuál y qué impacto tiene sobre la mortalidad?

Entre un 3 y un 30% de los pacientes con neumonía viral por gripe A/H1N1 presentaron al ingreso una coinfección bacteriana<sup>27,75,100,101</sup>. Varios estudios han demostrado la existencia de una relación temporal entre el comienzo de la gripe y la neumonía bacteriana, atribuyéndose a la existencia de una posible sinergia entre el virus de la gripe y algunos patógenos respiratorios (especialmente *Streptococcus pneumoniae* [*S. pneumoniae*]), que favorece la presencia de coinfecciones o sobreinfecciones bacterianas<sup>102–105</sup>. En este apartado se analizará la importancia de la coinfección bacteriana en los pacientes críticos infectados con gripe A/H1N1 ingresados por insuficiencia respiratoria con el fin de conocer: 1) la epidemiología de la coinfección bacteriana, 2) cómo diagnosticarla y qué tratamiento antibiótico utilizar y 3) influencia en el pronóstico.

## Epidemiología

Se define como neumonía viral primaria la aparición, durante la fase aguda de infección viral por gripe, de infiltrados pulmonares que afecta a 2 lóbulos o más y con cultivos de muestras respiratorias y de hemocultivos negativos para

crecimiento bacteriano. Se considerará un caso confirmado de neumonía viral por gripe A, si además de lo expuesto anteriormente, se confirma la identificación del virus A/H1N1 por técnicas de PCR en tiempo real o por cultivo virológico.

Se define como coinfección respiratoria adquirida en la comunidad o relacionada con la asistencia sanitaria cualquier infección bacteriana respiratoria diagnosticada en un paciente con gripe A/H1N1 dentro de las primeras 48 h de hospitalización. Pasadas dichas 48 h la coinfección bacteriana se consideraría nosocomial<sup>75</sup>.

La coinfección bacteriana ha sido asociada a la infección viral. La misma puede manifestarse como una infección simultánea (coinfección) o como complicación secundaria a la infección gripal, la cual aparece cuando la infección viral está en resolución. Clásicamente se ha involucrado al *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) en la coinfección bacteriana que suele evolucionar de forma tórpida, con infiltrados pulmonares que se cavitan precozmente (<72 h) y que conlleva una elevada mortalidad. Por contrapartida, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) y otros estreptococos suelen ser los responsables de los cuadros más tardíos, en aquellos pacientes que mejoran inicialmente de su infección gripal y que al cabo de una semana aproximadamente presentan empeoramiento clínico (reascenso de la fiebre) con aparición de un nuevo infiltrado en la radiografía de tórax. En estos pacientes el pronóstico suele ser más favorable<sup>101</sup>.

La detección de coinfección durante la pandemia de gripe A/H1N1 ha sido variable según los países. En Canadá y en Australia fue del 32 y 20% respectivamente, mientras que en España esta cifra llegó al 17,5%, una incidencia notablemente inferior al 28,6% observado en un estudio de autopsias realizado en Estados Unidos. Sin embargo, este estudio que incluyó a 77 pacientes tiene importantes limitaciones de diseño, ya que los casos incluidos no fueron de un análisis sistemático y por lo tanto, esta muestra puede no ser representativa de los pacientes con gripe A/H1N1. Por ello, la frecuencia observada de coinfección no puede considerarse como una medida de la prevalencia de esta complicación, aunque sí confirma su participación en los pacientes fallecidos<sup>27,29,75,100</sup>.

*S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *S. aureus* fueron los patógenos aislados con más frecuencia en pacientes con coinfección bacteriana. Concretamente, en España, en el 54,8% de los casos *S. pneumoniae* fue el responsable de la

co infección, seguido de *S. aureus* sensible a meticilina (8%) y *Streptococcus pyogenes* (5,3%).

### Cómo diagnosticarla y qué tratamiento antibiótico utilizar

Durante las situaciones de pandemia o en el periodo de gripe estacional, los pacientes con síndrome gripal e insuficiencia respiratoria aguda que presentan infiltrados pulmonares y clínica de infección pulmonar y que precisan hospitalización o ingreso en la UCI, deberán recibir tratamiento antibiótico (ATB) empírico concomitante con el antiviral. Para que esta actitud ocasione con la menor frecuencia posible una sobreutilización de los ATB, es necesario confirmar o no la presencia de coinfección mediante la obtención de muestras respiratorias (profundas si es posible) de buena calidad obtenidas inmediatamente después de la intubación orotraqueal y siempre se realizarán hemocultivos y determinación de antígenos urinarios para *S. pneumoniae* y *Legionella* sp.

No se cuenta con datos clínicos ni epidemiológicos que puedan ser de utilidad para distinguir a aquellos pacientes que presentan coinfección bacteriana. La radiografía de tórax, aunque inespecífica, podrá en ocasiones orientarnos sobre si existe una coinfección bacteriana. Si junto a los infiltrados pulmonares de aspecto intersticial se observan imágenes de relleno alveolar (nodulares o seudonodulares) o cavitaciones, hay que sospechar la presencia de coinfección bacteriana, especialmente *S. aureus*. Si bien la presencia de infiltrados lobares o segmentarios, aunque poco específicos, hace sospechar la presencia de infección bacteriana, se han descrito condensaciones lobares debidas únicamente a neumonía viral por gripe A/H1N1<sup>101,106</sup>.

Algunos biomarcadores, especialmente la procalcitonina, podrían ser de ayuda para decidir el comienzo o la retirada precoz del tratamiento antibiótico en el caso de cultivos bacterianos y antigenuria negativos. Recientemente un estudio multicéntrico francés ha propuesto que un nivel de procalcitonina < 0,8 µg/l tenía una sensibilidad del 91% y una especificidad del 68% con un valor predictivo negativo del 91% para coinfección bacteriana. Por tanto, la ausencia de condensaciones lobares y un nivel <0,8 µg/l de procalcitonina, junto a la evolución clínica del paciente puede ser utilizado para decidir una retirada precoz de los ATB ante la presencia de resultados microbiológicos negativos<sup>107</sup>.

Para los pacientes adultos, el tratamiento antibiótico empírico sería el recomendado por las Guías Nacionales SEIMC/SEMICYUC/SEPAR<sup>108,109</sup>. En el caso del paciente con neumonía comunitaria ingresado en UCI, se recomendaría una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxone o cefotaxima) más un macrólido (algunos datos sugieren que el uso de macrólidos tiene un efecto inmunomodulador, con incremento en la secreción de Ig A antiviral en la mucosa respiratoria) o una fluoroquinolona. En el caso de imágenes sugestivas de cavitación o que en la tinción de Gram predominen cocos grampositivos tipo estafilococo, sería recomendable el cambio a cloxacilina. En nuestro país no sería necesario la cobertura empírica de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) excepto cuando el paciente resida en una residencia de ancianos/centro sociosanitario o se conozca que está colonizado por SARM previamente, en cuyo caso se recomendaría añadir al tratamiento empírico

linezolid. En el caso de que se tratara de un paciente con EPOC, bronquiectasias, con fibrosis quística o colonizado previamente con *Pseudomonas aeruginosa* se debería utilizar un betalactámico antiseudomónico (cefepime o piperacilina-tazobactam) en lugar de una cefalosporina de tercera generación, asociado a otro ATB con acción contra *Pseudomonas aeruginosa* más el macrólido.

### Influencia en el pronóstico

La mortalidad de los pacientes afectados por gripe A/H1N1 que precisan ingreso en el hospital está en torno al 6-7% y de aquellos que requieren ingreso en la UCI entre el 18-41%. Concretamente en la serie de pacientes ingresados en UCI en España, la mortalidad media de los que requirieron soporte ventilatorio fue del 30%<sup>11,21,27,72</sup>.

Existe cierta controversia sobre el impacto de la coinfección bacteriana en el pronóstico de los pacientes afectados por gripe A/H1N1. Los estudios posmórtem realizados en pacientes afectados por otras pandemias, así como el publicado recientemente en pacientes con gripe A/H1N1<sup>100</sup>, mostraron que un número importante de muertes atribuidas a la infección viral presentaron simultáneamente infecciones bacterianas. Sin embargo, en estudios epidemiológicos, como el multicéntrico español que analizó el impacto de la coinfección sobre la mortalidad en UCI durante la reciente pandemia, en el análisis multivariante no observó que la presencia de coinfección fuera un factor asociado de forma independiente con la mortalidad, aunque se asoció a un aumento significativo de días de estancia en UCI así como a un mayor consumo de recursos (días de ventilación mecánica y utilización de fármacos vasoactivos)<sup>75</sup>. Palacios et al.<sup>110</sup> han encontrado resultados similares. Los autores observaron que la coinfección con *S. pneumoniae* se asociaba a mayor gravedad. Esta aparente discrepancia podría estar relacionada con la limitación que tienen los estudios de autopsias para estudiar el impacto de una enfermedad, ya que solo expresan la frecuencia de presentación de una patología en muestras que no suelen ser representativas de la población en estudio.

### Conclusión

En pacientes con neumonía por gripe A/H1N1 y dada la posibilidad de coinfección bacteriana, se recomienda cobertura antibiótica empírica (asociando un betalactámico con un macrólido) administrada lo antes posible. Los resultados de los cultivos y variables clínicas o de laboratorio decidirán la retirada o no de los antibióticos. Se recomienda como medida de prevención, la vacunación antineumocócica en la población de riesgo.

### Tratamiento coadyuvante con corticoides para el manejo del síndrome de distrés respiratorio agudo secundario a neumonía viral por gripe A/H1N1. ¿Cuándo, por qué, qué dosis y su impacto sobre la mortalidad?

Los corticosteroides exógenos son agentes con poderosos efectos antiinflamatorios utilizados para la modulación de la

respuesta del huésped durante décadas. Si bien han estado clásicamente aceptados como tratamiento del shock séptico refractario en los paquetes de medidas de la sepsis grave<sup>111</sup>, estudios recientes cuestionan su beneficio en la supervivencia incluso a dosis bajas<sup>112</sup>. Por otro lado, la eficacia de los corticoides sistémicos ha sido ampliamente estudiada en el SDRA. Mientras que tienen un papel claro en las situaciones en las que el SDRA se ha precipitado por un proceso de respuesta a corticosteroides (por ejemplo, la neumonía eosinofílica aguda), el valor de la terapia con corticosteroides en la mayoría de los casos sigue siendo incierto<sup>113</sup>. En la década de 1970 y principios de 1980, los corticosteroides empíricos se utilizaron ampliamente para tratar el SDRA, sin embargo, posteriormente la terapia con corticosteroides en este contexto se hizo menos frecuente después de que varios estudios encontraron que no tenían ningún beneficio y podían llegar a causar daño<sup>114,115</sup>. Desde entonces, varios metaanálisis y revisiones han sido publicados, ofreciendo perspectivas en conflicto en relación con el tratamiento con corticosteroides para el SDRA<sup>116-119</sup>.

La presentación pulmonar más frecuente de los pacientes afectados por gripe A/H1N1 es una neumonía viral rápidamente progresiva con infiltrados alveolares bilaterales en la radiografía de tórax y el SDRA<sup>120</sup>. La presentación de SDRA con hipoxemia refractaria grave ha sido particularmente común en pacientes con este proceso de la enfermedad y podría estar ligada a una respuesta inmune anormal<sup>121</sup>. Varios informes publicados de la pandemia de gripe A/H1N1<sup>44</sup> han reportado el uso de terapia empírica con corticosteroides en más de la mitad de estos pacientes, tanto como terapia primaria, como terapia de rescate para los pacientes con SDRA grave. Las recientes directrices para el tratamiento de la infección humana por el virus pandémico A/H1N1 recomiendan que la terapia con corticosteroides no debe usarse de forma rutinaria, a pesar de que las dosis bajas pueden ser consideradas en pacientes con shock séptico que requieren vasopresores y sospecha de insuficiencia suprarrenal<sup>10,89</sup>. Los datos que apoyan esta orientación, sin embargo, siguen siendo escasos y controvertidos<sup>122</sup>.

Un estudio reciente<sup>123</sup> proponía el uso de corticosteroides a dosis moderadas-bajas debido a una mejoría significativa en la lesión pulmonar. Sin embargo, estos resultados son muy difíciles de interpretar por sus importantes limitaciones y el bajo número de pacientes incluidos. A partir de ese momento diferentes grupos llevaron a cabo análisis multicéntricos para estudiar el efecto del uso de corticoides en pacientes con gripe A/H1N1. El primero de ellos<sup>124</sup> se llevó a cabo en 220 pacientes ingresados en Servicios de Medicina Intensiva de todo el mundo por medio del registro de la Sociedad Europea de Medicina Intensiva y demostró que el uso de corticoides no solo resultaba no ser beneficioso para la evolución de los pacientes (HR = 1,3; IC95% 0,7-2,4; p = 0,4), sino que aumentaba la tasa de neumonía intrahospitalaria (OR = 2,2; IC95% 1,0 - 4,8) en aquellos que los habían recibido. Cuando se realizó el análisis en el subgrupo de pacientes que presentaban SDRA tampoco se observó un efecto beneficioso. Posteriormente cabe destacar 2 trabajos publicados que van en la misma línea. Brun-Buisson et al.<sup>125</sup> analizaron a 208 pacientes que presentaban SDRA sin administración de corticoides previa y observaron que el uso de corticosteroides se asociaba con un aumento de mortalidad

(HR= 2,82; IC95% 1,5-5,4; p= 0,004) y del riesgo de neumonía intrahospitalaria. Asimismo, el uso de corticoides de manera precoz (<3 días desde el inicio de la ventilación mecánica) se asoció con una mayor mortalidad. Por su parte, Kim et al.<sup>126</sup> al valorar a 245 pacientes críticos observaron una mayor prevalencia de infecciones bacterianas y fúngicas invasivas, así como de estancia en UCI y un aumento de la mortalidad cruda en pacientes que recibían corticoides (58% vs 27%; p<0,001). Este impacto sobre la mortalidad fue confirmado al realizar el análisis estadístico multivariado por medio de un *propensity score*, corrigiendo el modelo por factores de confusión, (entre los que incluyen su estado de inmunosupresión), ya que los autores observaron un aumento significativo de la mortalidad a los 90 días (OR= 2,63; IC95% 1,43-4,82) en quienes recibieron corticoides.

Los artículos citados tienen algunas limitaciones relevantes que es necesario remarcar. Primero, las poblaciones no eran comparables en cuanto a su gravedad, ya que los pacientes tratados con corticoides presentaban un nivel de severidad mayor y por lo tanto, la falta de beneficio del tratamiento con corticoides puede estar influenciada por esta situación. Sin embargo, en los análisis multivariados y *propensity scores* realizados se ajustó por este y otros factores de confusión. En segundo lugar, es importante remarcar que tanto la dosis de corticoides como el momento de inicio, no fue estandarizado y ha sido motivo de debate por la heterogeneidad de los estudios. Este punto ha sido objeto de un reciente estudio realizado por el GETGAG en el que únicamente se analizó el impacto del tratamiento con corticoides para neumonía viral y se excluyen pacientes que reciben corticoides como parte del tratamiento del shock por una posible insuficiencia suprarrenal relativa del paciente crítico. Este estudio tampoco ha mostrado beneficio en el tratamiento con corticoides (datos en fase de publicación).

## Conclusión

Con los datos actualmente disponibles no existe evidencia científica suficiente que recomiende el uso de corticoides en los pacientes con neumonía viral por gripe A/H1N1; al menos hasta que existan datos concluyentes que provengan de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego que evite los citados factores de confusión. Sin embargo el único que se estaba realizando (*Low Doses Corticosteroids as Adjunct Therapy for the Treatment of Severe H1N1 Flu*) ha sido suspendido por su bajo reclutamiento.

## Manejo respiratorio de los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda por gripe A/H1N1

La lesión pulmonar aguda y el SDRA son entidades clínicas caracterizadas en su fase precoz por una importante respuesta inflamatoria local, producida por estímulos intra y extrapulmonares que condicionan una elevada mortalidad, la cual ha descendido en las últimas décadas<sup>127</sup> debido al mejor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y a la mejora global de las medidas de soporte, aunque se mantiene entre un 30 y un 50%<sup>128</sup>. La mortalidad en estos pacientes es debida fundamentalmente al síndrome de

disfunción multiorgánica<sup>127,129</sup>, que representa el 90% de la misma; únicamente un 10% de los casos fallecen por hipoxemia refractaria<sup>130</sup>. Así, la mortalidad de este síndrome está fuertemente asociada con la aparición de disfunción orgánica diferente de la pulmonar y fundamentalmente por la aparición de fracaso renal agudo<sup>127,130</sup>.

La afectación respiratoria durante la pandemia tuvo 5 formas principales de presentación con: 1) neumonitis viral o neumonía viral primaria con SDRA grave; 2) episodios de reagudización asmática; 3) episodios de reagudización de EPOC; 4) coinfección bacteriana asociada a infección viral y 5) episodios de bronquiolitis en pacientes pediátricos.

En nuestro país el cuadro de neumonitis viral con SDRA estuvo presente en el 72,5% de los pacientes ingresados en UCI. La mortalidad fue del 33% en los pacientes que precisaron intubación y soporte ventilatorio<sup>131</sup>. Además, en un importante porcentaje de los casos la mortalidad se pudo atribuir directamente a la hipoxemia refractaria. Una característica especial de este SDRA fue que un elevado porcentaje de casos se presentó en pacientes jóvenes, con una mediana global de edad de 35 años y sin comorbilidades asociadas (entre el 30 y 65% en las diferentes series), especialmente en embarazadas y en pacientes con obesidad definida por un índice de masa corporal superior a 30. En un 40% de los casos el cuadro clínico de SDRA presentó afectación radiológica con opacidades que afectaron a los 4 cuadrantes pulmonares (fig. 4) en general asociado con un cuadro de fracaso multiorgánico precoz, con shock séptico y fracaso renal agudo así como también con otras manifestaciones extrapulmonares (miocarditis, rabdomiólisis y encefalitis) de la enfermedad.

La lesión histológica del pulmón normalmente consiste en la aparición de daño alveolar difuso que se asocia con bronquiolitis necrotizante y zonas extensas de hemorragia. También se aprecian alteraciones consistentes en daño citopático y necrosis de células del epitelio alveolar y bronquial, así como necrosis, hiperplasia epitelial y metaplasia escamosa de las grandes vías aéreas. Asimismo, en estudios de tejido pulmonar se aprecia el desarrollo de respuestas pulmonares inmunes aberrantes con una marcada expresión de TLR-3 y IFN-gamma e invasión de células T CD8 y B+<sup>132</sup>.

Considerando la aparición de un elevado número de pacientes con SDRA grave y necesidad de soporte ventilatorio prolongado en UCI, se diseñaron diferentes planes de contingencia y se analizaron las diferentes posibilidades terapéuticas en estos pacientes. El plan de contingencia de SEMICYUC ([www.semicyuc.org/sites/default/files/plan\\_de\\_contingencia\\_gripe\\_a\\_semicyuc.pdf](http://www.semicyuc.org/sites/default/files/plan_de_contingencia_gripe_a_semicyuc.pdf)) publicado en 2009 planteaba las siguientes normas de manejo de estos pacientes. De este Plan que debería ser actualizado a la luz de los diferentes estudios publicados en relación con la pandemia y en lo referente al manejo respiratorio de estos pacientes podemos describir los siguientes apartados:

### Ventilación no invasiva

El papel de la ventilación no invasiva (VNI) en estos pacientes ha sido motivo de controversia. La recomendación del plan de contingencia de la SEMICYUC en función de la evidencia disponible en ese momento fue la no recomendación del uso de VNI en pacientes con fallo respiratorio

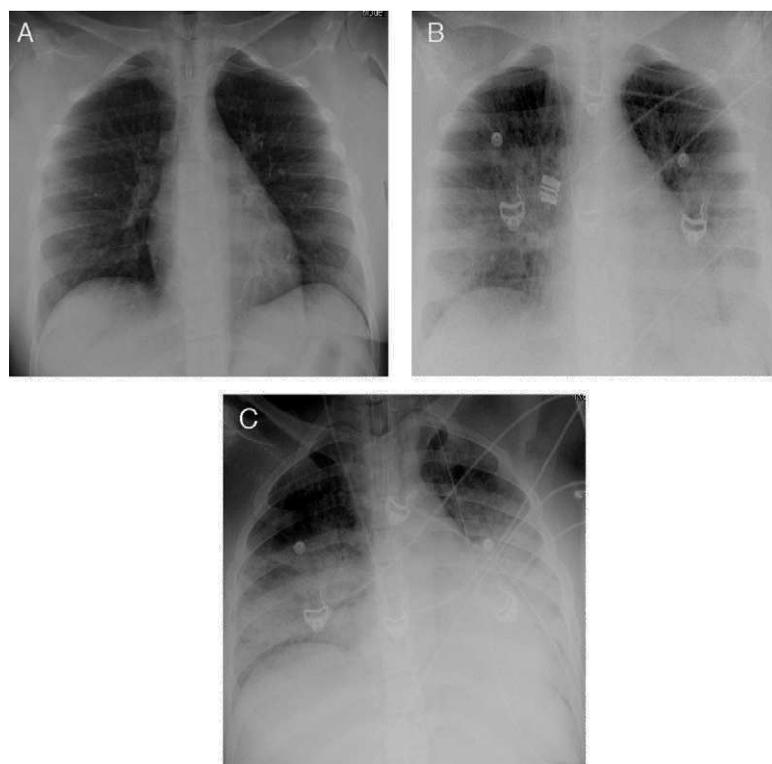
**Tabla 5** Principales mecanismos implicados en la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica

Toxicidad pulmonar por oxígeno
Volutrauma
Atelectrauma
Barotrauma
Disfunción muscular (diafragmática) inducida por el respirador
Neumonía asociada a la ventilación mecánica
Interacción cardiopulmonar (repercusión sobre el ventrículo derecho)

agudo secundario a SDRA por el virus de la gripe A/H1N1, salvo en casos aislados. Aproximadamente un 30% de estos pacientes fueron manejados inicialmente con VNI, observándose una alta tasa de fracaso (75%). La mortalidad entre los pacientes en los que fracasó la VNI fue del 38%, asociándose el retraso en la intubación a un mayor riesgo de muerte (OR=1,23; IC95%=0,8-2,0)<sup>133</sup>. Tras analizar los resultados detenidamente, se puede afirmar que posiblemente la VNI no pueda ser considerada una técnica de elección en estos pacientes con SDRA, aunque sí es posible su utilización en centros con gran experiencia en la técnica y posiblemente utilizando interfaces tipo «helmet»<sup>134</sup> con los que se han descrito algunos buenos resultados aunque en un número muy limitado de pacientes (n=5). En todo caso, debe tenerse en cuenta la recomendación general de intubar de forma precoz a este grupo de pacientes ante el mínimo dato de fracaso de la VNI. Distinta consideración merece esta manera de soporte si la forma de presentación es diferente del SDRA.

### Estrategias ventilatorias protectoras

Hay un consenso generalizado en el uso de «estrategias ventilatorias protectoras del pulmón» cuando la ventilación mecánica es invasiva. El principio general de estas estrategias es optimizar los parámetros ventilatorios de modo que se evite en la medida de lo posible el colapso y reapertura cíclica de las unidades alveolares cerradas y así se impida también el excesivo estiramiento o sobredistensión del parénquima pulmonar sano. Los mecanismos lesivos se muestran en la tabla 5 y los principios básicos de la ventilación protectora, encaminados a minimizar todos estos mecanismos, se muestran en la tabla 6. Estas estrategias, se deben utilizar de forma precoz en todos los pacientes en riesgo de lesión pulmonar aguda para evitar el daño por propagación pulmonar. La estrategia empleada de ventilación mecánica en los pacientes con SDRA en la pandemia por gripe A/H1N1 fue el empleo de bajo volumen circulante asociada al empleo de niveles altos de PEEP manteniendo «abierto el pulmón»<sup>135</sup>. En series de Canadá y Estados Unidos<sup>11,41</sup> entre el 68 y el 80% de estos pacientes fueron ventilados con modos controlados, con un volumen circulante de aproximadamente 6 ml/kg, y un objetivo de presión pausa inferior a 35 cmH<sub>2</sub>O; aunque algunos autores describen que en algunos casos tuvieron que aumentar el volumen circulante hasta 8 ml/kg, especialmente en casos con severa hipoxemia. También se emplearon niveles altos de PEEP



**Figura 4** Evolución radiológica de un paciente tipo con neumonitis viral y síndrome de distrés agudo secundario a virus de la gripe A/H1N1. A: ingreso en urgencias. B: ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos. C: a las 6 h de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos.

de hasta 30 cmH<sub>2</sub>O, los cuales se mantuvieron durante un tiempo muy prolongado, dado que se observó, incluso en las fases de desconexión del respirador, que los pacientes eran muy sensibles (en términos de hipoxemia) a descensos incluso pequeños de los niveles de PEEP. Una característica especial de esta población fue la elevada demanda ventilatoria con grandes dificultades para mantener a los pacientes adaptados al respirador de forma adecuada, con necesidad de dosis anormalmente alta y durante un tiempo prolongado de fármacos sedantes y bloqueadores neuromusculares.

### Empleo de estrategias no convencionales para el manejo de la hipoxemia refractaria

Las maniobras de reclutamiento pulmonar y la ventilación en posición de decúbito prono (que combina el reclutamiento del pulmón con una mejor eliminación del líquido inflamatorio pulmonar evitando el daño por propagación) forman parte del tratamiento habitual de los pacientes con hipoxemia refractaria. Las maniobras de reclutamiento pulmonar, en aquellos pulmones que son reclutables, producen reexpansión de zonas pulmonares previamente colapsadas, mediante un incremento breve y controlado de la presión transpulmonar. El problema es que tiene una respuesta variable, que depende de diferentes factores como son el tipo de lesión, la fase evolutiva de la lesión pulmonar, la severidad de la lesión, de la historia previa de volumen pulmonar y de la maniobra de reclutamiento aplicada<sup>136</sup>. Recientemente se han publicado revisiones sistemáticas<sup>137,138</sup> realizadas sobre estudios que suman 1.170 pacientes con SDRA, en las que se demuestra una mejoría significativa de la oxigenación con el uso de maniobras de reclutamiento, pero no muestran una reducción de la mortalidad (RR = 0,73; IC95%= 0,46-1,7) y no hay datos suficientes para analizar su efecto sobre el tiempo de ventilación mecánica o el tiempo de estancia hospitalaria. Por lo tanto, se puede afirmar que realizadas de forma adecuada y con presión transpulmonar suficiente, las maniobras de reclutamiento pulmonar pueden ser eficaces para mejorar la PaO<sub>2</sub> en pacientes severamente hipoxémicos, pero no se puede recomendar su uso generalizado en pacientes con

**Tabla 6** Normas generales para la ventilación protectora

Possible superioridad de los métodos ventilatorios controlados por presión
Volumen circulante < 10 ml/kg de peso ideal
Presión pausa < 30 cmH <sub>2</sub> O
Frecuencia respiratoria pautada entre 15 y 25 rpm
FiO <sub>2</sub> <0,7 si saturación de O <sub>2</sub> >90%
PEEP superior a 10-12 cmH <sub>2</sub> O (ajustada a la mecánica pulmonar y según respuesta clínica)
Emplear la mínima sedación posible
Minimizar la posibilidad de desreclutamiento en las desconexiones y las aspiraciones endotraqueales
Emplear estrategias para disminuir la incidencia de neumonía asociada a la ventilación mecánica
PEEP: presión positiva al final de la espiración.

SDRA. En el caso del SDRA por gripe A/H1N1, se han publicado casos individuales documentando el éxito del empleo de esta maniobra para mejorar la oxigenación, pero no se pueden extraer conclusiones sobre el beneficio de su uso en esta población de pacientes. Por las características de esta entidad, se puede afirmar que el SDRA por gripe A/H1N1 se asocia con importante *flooding* alveolar, con el consiguiente aumento del peso del pulmón, dando lugar a modelos de distrés fácilmente reclutables y que por tanto pueden beneficiarse de maniobras de reclutamiento y empleo de niveles altos de PEEP.

En cuanto a la ventilación en posición de decúbito prono, en este momento podemos concluir que existe suficiente evidencia a favor de su eficacia en pacientes con SDRA grave, tanto en términos de mejora de la oxigenación como en la producción de una disminución significativa de su mortalidad, sin aumentar el riesgo de complicaciones graves<sup>139</sup>. Durante la pandemia de gripe A/H1N1 se han descrito múltiples casos y series tratados con esta técnica con resultados positivos<sup>140</sup>. Actualmente, la utilización de la ventilación de alta frecuencia requiere mayor información para mejorar el nivel de evidencia disponible y poder sacar conclusiones. Si bien un reciente metaanálisis publicado por Sud et al.<sup>141</sup> que utilizan 6 estudios e incluyen a unos 190 pacientes por rama evidencia una reducción significativa de la mortalidad a los 30 días (RR=0,77; IC95%=0,61-0,98), se necesita más evidencia ya que este metaanálisis se ha realizado sobre estudios en centros de referencia, no ciegos y con un pequeño número de pacientes. En este momento está pendiente de publicación un ensayo clínico con mayor tamaño muestral que podrá aportar nuevos datos que permitan emitir recomendaciones.

Otra medida terapéutica a considerar en situación de hipoxemia refractaria, cuando se detecte además una hipertensión arterial pulmonar, puede ser el óxido nítrico inhalado que se asocia a una mejoría transitoria de la oxigenación. Sin embargo, ningún grupo investigador ha demostrado de manera clara que su utilización mejore el pronóstico de los pacientes<sup>142</sup>.

## Conclusión

El tratamiento del SDRA en pacientes con gripe A/H1N1 debe basarse en el empleo de estrategias ventilatorias protectoras del pulmón (volumen tidal < 10 ml/kg y presión *plateau* < 35 mmHg) y utilización de PEEP alta ajustada a la mecánica pulmonar del paciente, combinadas con el empleo de ventilación en decúbito prono, relajación muscular y maniobras de reclutamiento. La VNI no puede ser considerada una técnica de elección en los pacientes con SDRA, aunque podría ser útil en centros con gran experiencia y en casos de insuficiencia respiratoria asociados a reagudización EPOC o insuficiencia cardíaca. Así pues, siguen en vigor las recomendaciones publicadas en el plan de contingencia de la SEMICYUC de 2009.

## Manejo de las complicaciones cardiovasculares en la gripe A/H1N1

Entre el 24,3 y el 62,5% de los pacientes con gripe A/H1N1 que ingresan en UCI presentan un cuadro de shock<sup>11,21,27</sup>. Aunque su etiología es mayoritariamente séptica, la

afectación cardíaca concomitante se evidencia hasta en un 12% de los pacientes y en algunos de ellos es el motivo de ingreso en UCI e incluso de su fallecimiento<sup>143</sup>.

## Etiología

Se han descrito diversas causas de afección cardíaca:

- Disfunción cardíaca secundaria al SDRA: la hipoxemia e hipertensión pulmonar inducen la dilatación del ventrículo derecho y en algunos casos la disfunción biventricular. Denominada por algunos autores *cor pulmonale agudo*<sup>144,145</sup>, se presenta hasta en un 25% de los pacientes y suele ser reversible al mejorar el cuadro de SDRA.
- Miopericarditis: esta entidad surge por afectación miocárdica directa del virus. La prevalencia de miocarditis en las infecciones gripales oscila entre 0 - 11% dependiendo de la definiciones utilizadas<sup>146</sup>. En la infección por gripe A/H1N1 hay descritos numerosos casos de miopericarditis fulminantes en pacientes jóvenes sin factores de riesgo, que requirieron inotrópicos y vasopresores e incluso sistemas de asistencia ventricular. El cuadro clínico no se diferencia del de las miocarditis de otras etiologías. Tras el cuadro viral aparecen signos clínicos de insuficiencia cardíaca, junto con hipotensión y taquicardia. En los casos más graves puede evolucionar a un cuadro de shock cardiogénico refractario y muerte<sup>147</sup>. La afectación miocárdica suele ser reversible si se instauran medidas de soporte cardiocirculatorio junto al tratamiento antiviral precoz con oseltamivir.
- Reagudización de enfermedades cardiovasculares previas: los virus de la gripe pueden provocar alteración de la función endotelial secundaria al proceso inflamatorio sistémico induciendo una situación procoagulante. La infección viral también se asocia al desarrollo e inestabilidad de las placas de arterioesclerosis, lo que puede desembocar en la aparición de cuadros de isquemia coronaria<sup>148</sup>. El antecedente de cardiopatía previa estuvo presente entre el 6 y el 15% de los pacientes con gripe A/H1N1 en la pandemia del 2009<sup>21</sup>. Estos pueden inestabilizarse con la infección gripal y sufrir un deterioro de la función ventricular tanto sistólica como diastólica.

## Diagnóstico

Se basa tanto en la clínica como en las exploraciones complementarias. El cuadro clínico es debido a la afectación cardíaca con manifestaciones muy diversas, siendo la disnea el síntoma más frecuente. Los edemas en miembros inferiores o la ascitis son raros y suelen aparecer en pacientes con cardiopatía previa. La aparición o reagudización de la disnea así como la presencia de signos de fallo cardíaco debe hacernos sospechar disfunción miocárdica concomitante.

## Pruebas complementarias

Electrocardiograma: se han descrito alteraciones electrocardiográficas en un porcentaje elevado de pacientes. Las más habituales son inversión de las ondas T y depresión del segmento ST. Estas alteraciones suelen ser transitorias y no

se correlacionan siempre con elevación de enzimas miocárdicas y/o alteraciones ecocardiográficas. También pueden detectarse taquiarritmias (más frecuentes las supraventriculares) y con menor frecuencia bradiarritmias<sup>149</sup>.

### Alteraciones bioquímicas

Enzimas miocárdicas: la troponina se encuentra elevada hasta en un 46% de los pacientes ingresados en UCI. Sin embargo, no en todos ellos se observa una repercusión a nivel de la función contráctil evaluada por ecocardiografía. El pro-factor natriurético tipo B se eleva en presencia de disfunción ventricular tanto derecha como izquierda de cualquier etiología. Su determinación es útil para realizar una estratificación del pronóstico, valorar la eficacia del tratamiento y detectar decompensaciones cardíacas subclínicas o reconocer la necesidad de monitorización hemodinámica invasiva.

### Ecocardiografía

Es la técnica de elección para el diagnóstico precoz y el manejo de los pacientes con disfunción miocárdica. Los parámetros más utilizados son la fracción eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), el *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE) para valorar función ventricular derecha y el doppler tisular para valorar simultáneamente la función sistólica y diastólica. Con el doppler tisular el 54% de pacientes con elevación de troponina o con necesidad de fármacos vasoactivos presentaron alteraciones de la función ventricular izquierda<sup>150</sup>. La disfunción derecha asociada al SDRA está presente en el 8% de los pacientes<sup>146</sup>. La presencia de derrame pericárdico no es frecuente y cuando aparece suele ser en escasa cuantía. La ecocardiografía seriada permite valorar la persistencia o recuperación de las alteraciones funcionales cardíacas de forma segura y no invasiva y, por tanto, ajustar el tratamiento farmacológico y si se considera adecuado el soporte circulatorio y/o respiratorio.

### Manejo y tratamiento

Considerando que no hay recomendaciones basadas en una evidencia científica adecuada, la valoración y la instauración de medidas terapéuticas pueden realizarse siguiendo las indicaciones descritas en la figura 5. Aunque no se conoce bien la acción directa de los antivirales sobre el miocardio, el inicio precoz del tratamiento antiviral con oseltamivir se asocia a una mayor tasa de supervivencia. Es esencial que todo paciente con sospecha de cuadro gripal por gripe A/H1N1 sea tratado inmediatamente.

Es recomendable valorar la función cardíaca inicial mediante una ecocardiografía, la cual se repetirá si hay deterioro clínico brusco o progresivo. Se debe valorar la función del ventrículo izquierdo estimando la FEVI, la del ventrículo derecho mediante el TAPSE y la función sistólica y diastólica mediante el doppler tisular. Dependiendo del contexto clínico del paciente y tras una adecuada monitorización hemodinámica, se iniciará el tratamiento más adecuado con inotrópicos y/o vasopresores. Solo en el caso de refractariedad al tratamiento convencional, se valorará

la colocación de un balón de contrapulsación intraaórtico (BCIA) y si fracasa, la de un dispositivo de asistencia circulatoria y/o respiratoria como la oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO). El empleo del BCIA así como el de dispositivos de asistencia circulatoria y/o respiratoria ECMO dificultan la adecuada monitorización hemodinámica de los pacientes y no se recomienda utilizar sistemas de monitorización basados en análisis del contorno del pulso por la alteración que comportará en sus determinaciones el empleo de estas técnicas de asistencia circulatoria. La mayor parte de los pacientes evidencian con el tratamiento convencional una recuperación de la función cardíaca y respiratoria sin precisar de dispositivos de asistencia.

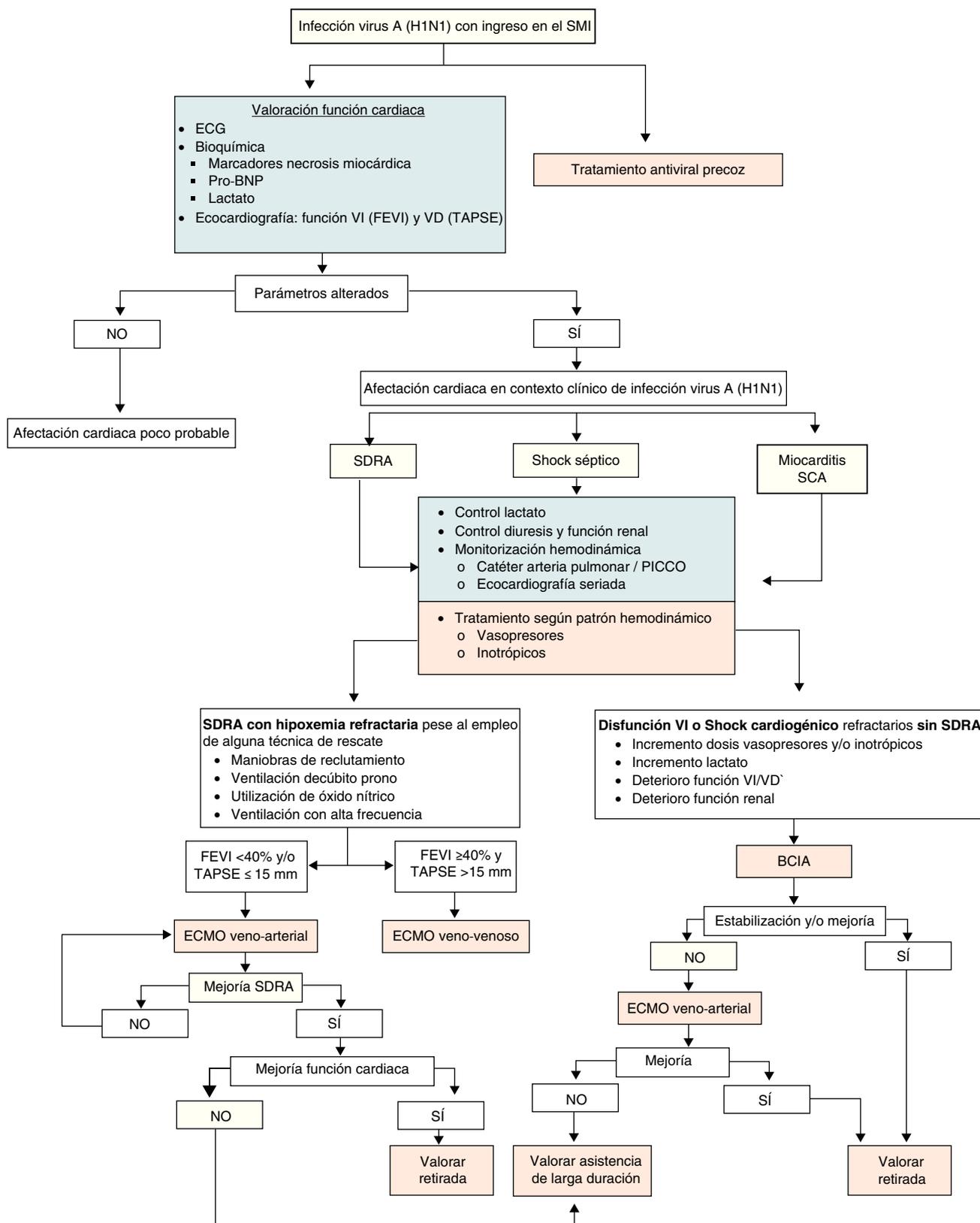
### Conclusión

La afectación cardiovascular en la gripe A/H1N1 es frecuente y secundaria a la inestabilización de miocardiopatías preexistentes, miocarditis, cardiopatía isquémica y disfunción del ventrículo derecho. El diagnóstico precoz y la monitorización adecuada permiten iniciar un tratamiento efectivo y valorar, en los casos más graves, la necesidad de instaurar sistemas de soporte circulatorio.

### Indicaciones para oxigenación de membrana extracorpórea en el síndrome de distrés respiratorio agudo por gripe A/H1N1

Una de las características más reseñable de la pandemia causada por el virus de la gripe A/H1N1 es la frecuente aparición de episodios de SDRA con elevadas tasas de mortalidad. La gravedad de los pacientes, en muchas ocasiones, con hipoxemia refractaria a las medidas terapéuticas convencionales ha favorecido la utilización de tratamientos «de rescate», tanto con medidas farmacológicas, como el uso de corticoides o prostaglandinas, como no farmacológicas como la utilización de diferentes soportes y estrategias ventilatorias (maniobras de reclutamiento alveolar, ventilación en decúbito prono, óxido nítrico, ventilación de alta frecuencia). La ECMO se encuadra dentro de estas últimas medidas de soporte y ha sido utilizada con frecuencia en los pacientes con hipoxemia refractaria durante la pandemia de gripe A/H1N1<sup>151,152</sup> con resultados clínicos satisfactorios.

La ECMO no representa un tratamiento curativo en el paciente con insuficiencia respiratoria refractaria. Su objetivo es proporcionar un soporte de la función respiratoria y/o circulatoria facilitando el intercambio gaseoso y estabilizando la situación hemodinámica, lo que permite aplicar una ventilación protectora y reducir tanto el trauma por volumen (volutrauma) como por presión (barotrauma) así como la respuesta inflamatoria pulmonar asociados a la ventilación mecánica invasiva. Con la ECMO se consigue ganar tiempo para continuar con el diagnóstico, la aplicación de medidas terapéuticas y la recuperación de la causa inicial que produjo la insuficiencia respiratoria. Sin embargo, todo ello se logra con los inconvenientes inherentes a la aplicación de una técnica invasiva, con requerimientos materiales y de personal elevados, así como con una tasa de complicaciones específicas no despreciable.



**Figura 5** Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de las complicaciones cardiovasculares en los pacientes con gripe A/H1N1. BCIA: balón de contrapulsación aórtica; ECG: electrocardiograma; ECMO: membrana de oxigenación extracorpórea; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Pro-BNP: péptido natriurético tipo B; SCA: síndrome coronario agudo; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; SMI: Servicio de Medicina Intensiva; TAPSE: *tricuspid annular plane systolic excursion*; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

**Tabla 7** Estudios con oxigenación de membrana extracorpórea en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo

Artículo/año	Tipo estudio	Pacientes	Casos gripe A	Mortalidad hospitalaria
Zapol <sup>153</sup> 1979	Aleatorizado Multicéntrico	ECMO, n=42 Control, n=48	No	ECMO 38/42(90%) Control 44/48 (92%) RR 0,99 (0,87-1,12)
Morris <sup>154</sup> 1994	Aleatorizado	ECMO, n=21 Control, n=19	No	ECMO 14/21 (67%) Control 11/19 (58%) RR 1,15 (0,71-1,188)
Peek <sup>155</sup> 2009 CESAR	Aleatorizado	ECMO, n=45 Control, n=45	No	ECMO 33/90 (37%) Control 45/90 (50%) RR 0,73 (0,52-1,03)
ANZ-ECMO <sup>156</sup> 2009 Australia-Nueva Zelanda	Serie de casos	ECMO, n=68	Sí todos	ECMO 36/68 (53%)
Patroniti <sup>157</sup> 2011 Italian ECMO network	Serie de casos	ECMO, n=49	Sí todos	ECMO 14/49 (29%)
Bonastre <sup>158</sup> 2011 SEMICYUC-CIBERES España	Serie de casos	ECMO, n=9	Sí todos	ECMO 5/9 (55%)
Freed <sup>159</sup> 2010 Canadá	Serie de casos	ECMO, n=6	Sí todos	ECMO 2/6 (33%)
Registro ELSON <sup>160</sup> 2011 pacientes adultos	Serie de casos	ECMO, n=238	Sí todos	ECMO 85/238 (36%)

ECMO: oxigenación de membrana extracorpórea.

## Evidencia científica

Hasta la actualidad solo se han publicado 3 estudios aleatorizados que comparen la utilización de la ECMO frente a la ventilación mecánica convencional y ninguno incluye a pacientes con gripe A/H1N1 (tabla 7). Los dos primeros, el de Zapol<sup>153</sup>, auspiciado por el Instituto Nacional de la Salud americano, y el de Morris<sup>154</sup> no mostraron una reducción de la mortalidad hospitalaria con el empleo de la ECMO. Tras las mejoras tecnológicas introducidas en las bombas, oxigenadores y cánulas del circuito de la ECMO, el estudio CESAR<sup>155</sup> publicado en el 2009 evidenció una reducción de la mortalidad, con un valor en el límite de la significación. Aunque si se valoraba conjuntamente la mortalidad y la incapacidad grave a los 6 meses, esta diferencia es francamente significativamente a favor de la ECMO (37% frente a 53%; RR 0,69; IC95% 0,05 – 0,97).

Respecto a pacientes con gripe A/H1N1, se han publicado únicamente series de casos más o menos numerosas, que muestran una mortalidad hospitalaria en los pacientes tratados con la ECMO que oscila entre el 29 y el 55%. El nivel de evidencia que avala la utilización de la ECMO es por tanto de clase III y el grado de recomendación débil.

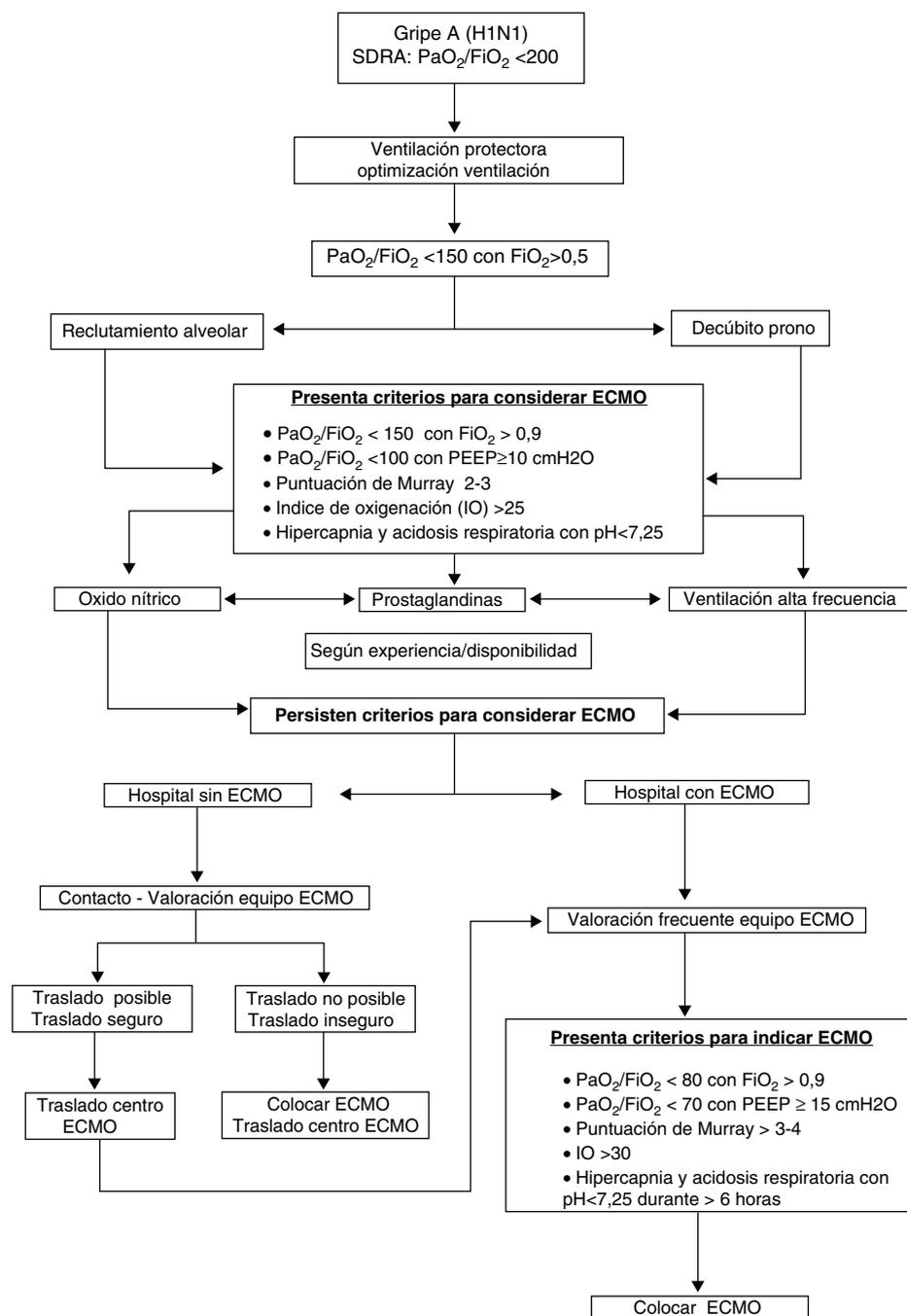
## Indicaciones y contraindicaciones

Con el nivel de evidencia existente, lo invasivo de la técnica y sus complicaciones potenciales, la ECMO se debe considerar un tratamiento de rescate en los pacientes en los que han fracasado medidas terapéuticas menos invasivas, como las maniobras de optimización de la ventilación mecánica y de reclutamiento alveolar, la ventilación en decúbito prono, la utilización de óxido nítrico, la administración de prostaglandinas o las técnicas de ventilación con alta frecuencia

cuando estén disponibles<sup>152</sup>. Su aplicación debe ser restrictiva y, por tanto, indicarla solo en los pacientes con mayor gravedad. Las pautas de valoración y colocación de la ECMO son las descritas en la tabla 8. Se valorará su empleo en aquellos pacientes en los que se estima una mortalidad del 50% mediante el cumplimiento de al menos uno de los criterios descritos en la tabla 8. En aquellos pacientes en los que la mortalidad estimada es del 80%, se debe proceder a la indicación y colocación inmediata de la ECMO. Hemmila et al.<sup>161</sup> en una serie muy amplia, constatan una mayor mortalidad si previa a la colocación de la ECMO los pacientes presentan acidosis grave con pH<7,10 (OR 8,4), o han precisado ventilación mecánica durante > 8 días (OR 5,5). Las contraindicaciones absolutas de la ECMO, además de la imposibilidad de realizar anticoagulación sistémica, son las derivadas de situaciones terminales o estados de salud previos muy deteriorados, así como la presencia de un fracaso multiorgánico instaurado. Si la ECMO es veno-arterial la insuficiencia aórtica grave también es considerada una contraindicación absoluta. Las contraindicaciones relativas derivan de los peores resultados asistenciales obtenidos en los pacientes de edad avanzada, con obesidad y del retraso en la colocación de la ECMO más allá de 7 días de ventilación mecánica con elevados requerimientos de FiO<sub>2</sub> y PEEP.

## Disponibilidad del equipo de oxigenación extracorpórea

La ECMO por su complejidad, con altos requerimientos instrumentales, técnicos, formativos y de personal sanitario cualificado, debe estar disponible preferentemente en hospitales terciarios. Simultáneamente y para cumplir con la norma ética de la equidad en los cuidados sanitarios es conveniente la implementación de equipos ECMO en los



**Figura 6** Algoritmo de manejo del paciente con síndrome de distrés respiratorio agudo refractario secundario a la gripe A/H1N1 según el nivel asistencial hospitalario. ECMO: membrana de oxigenación extracorpórea; PEEP: presión positiva al final de la espiración; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

hospitales de referencia, con una composición multidisciplinaria y en los que siempre estará presente un médico intensivista. La función de este equipo, es establecer protocolos consensuados y valorar conjuntamente con el médico asistencial responsable del paciente, la indicación o no del traslado o el desplazamiento hasta el hospital de referencia para implantar la ECMO. Esta estructura centralizada es eficaz en dar respuesta a pacientes ingresados en los hospitales sin disponibilidad de ECMO y es la adoptada con buenos resultados asistenciales, formativos y de optimización de recursos por países como Australia- Nueva Zelanda<sup>156</sup>

e Italia<sup>157</sup>, siendo también la recomendada por la *Extracorporeal Life Support Organization*<sup>160</sup> en Estados Unidos. De acuerdo con estas premisas, en la figura 6 queda reflejado el manejo de los pacientes con SDRA secundario a gripe A/H1N1 dependiendo del hospital en el que se encuentre ubicado.

## Conclusiones

La ECMO es una técnica de rescate en los casos de gripe A/H1N1 con SDRA refractario. La evidencia científica que lo

**Tabla 8** Indicaciones y contraindicaciones de la oxigenación de membrana extracorpórea en pacientes con síndrome de distrés agudo por gripe A/H1N1

#### Considerar la ECMO

*Si la mortalidad estimada es del 50% valorada por el cumplimiento de al menos uno de los siguientes criterios*

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 150 con FiO<sub>2</sub> > 90%

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 100 con PEEP ≥ 10 cmH<sub>2</sub>O

Puntuación de Murray 2-3

Índice de oxigenación >25

Hipercapnia y acidosis respiratoria con pH < 7,25

#### Indicar la ECMO

*Si la mortalidad estimada es del 80% valorada por el cumplimiento de al menos uno de los siguientes criterios*

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 80 con FiO<sub>2</sub> > 90%

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 70 con PEEP ≥ 15 cmH<sub>2</sub>O

Puntuación de Murray > 3-4

Índice de oxigenación >30

Hipercapnia y acidosis respiratoria con pH < 7,25 durante al menos 6 h

#### Contraindicar la ECMO

##### *Contraindicaciones absolutas*

Hemorragia cerebral u otras contraindicaciones absolutas de anticoagulación

Paciente moribundo

Decisión de limitar el esfuerzo terapéutico

Estadio funcional previo para la disnea IV

Enfermedad crónica terminal

Fracaso multiorgánico establecido (≥ 2 órganos sin contar el respiratorio con ≥ 2 puntos de la escala SOFA)

Insuficiencia aórtica grave (en caso de ECMO veno - arterial)

##### *Contraindicaciones relativas*

Ventilación mecánica durante más de 7 días

Edad >65 años

Índice de masa corporal >40

Diseción de aorta (en caso de ECMO veno - arterial)

ECMO: oxigenación de membrana extracorpórea.

avala es débil. No es una técnica de primera elección. Se instaurará si otras medidas menos invasivas han fracasado. Debe aplicarse en pacientes con mal pronóstico (mortalidad estimada >80%). El modelo más eficaz y eficiente es el de la centralización en hospitales de referencia y la formación de equipos ECMO multidisciplinares con disponibilidad para implantar la ECMO en otros hospitales y trasladar a los pacientes. Los resultados clínicos en series amplias muestran supervivencias hospitalarias de alrededor del 50 - 60%

## Prevención. Impacto de la vacunación - grupos de riesgo

### Introducción

La vacunación es una de las medidas más eficaces para la prevención y control de determinadas enfermedades. En este sentido, la mejor forma de prevención de la infección por el virus de la gripe A/H1N1 es, sin duda, la

vacunación anual antigripal que contiene de forma actualizada las cepas circulantes más prevalentes en cada temporada.

La propagación pandémica de la nueva variante de gripe A/H1N1 durante el año 2009 influenza A/California/7/2009 (H1N1) obligó a preparar rápidamente una vacuna monovalente, que incluía solo esta nueva variante atenuada, y posteriormente a incluir esta cepa en la formulación de las vacunas antigripales anuales (trivalentes) a partir de la temporada 2010- 2011. Además, los datos epidemiológicos obtenidos desde entonces han motivado la revisión y actualización de las recomendaciones sobre vacunación por parte de la mayoría de los organismos sanitarios implicados.

### Tipos de vacunas

En Europa se utilizan frente a la gripe estacional exclusivamente vacunas inactivadas, formuladas frecuentemente con adyuvantes. La mayoría se obtienen a partir de huevos embrionados de gallina, a partir de fracciones del virus obtenidas tras tratamiento con detergentes (vacunas «split»), o de antígenos o subunidades purificadas. Para los receptores alérgicos a proteínas del huevo existen también vacunas obtenidas de virus replicados en cultivos celulares. En Estados Unidos las vacunas inactivadas disponibles no emplean adyuvantes; también está disponible una vacuna viva atenuada, que se administra por vía intranasal (FluMist®). Recientemente se han comercializado vacunas inactivadas sin adyuvante para administración intradérmica en adultos de 18 a 64 años, con las que se obtiene una respuesta inmunológica equivalente con menor cantidad de antígeno y menor volumen (0,1 ml) que las vacunas convencionales. También se ha aprobado en Estados Unidos una vacuna inactivada con una concentración de antígeno cuatro veces superior que la vacuna convencional (Fluzone-«High-Dose»®) para la inmunización de mayores de 65 años. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) autorizó en la segunda mitad del año 2009 3 vacunas inactivadas monovalentes basadas en la cepa pandémica gripe A/California/7/2009 (H1N1), 2 con adyuvante oleoso (escualeno), y basadas en virus recombinante (Pandemrix®, de GSK y Focetria®, de Novartis) y una tercera (Celvapan®, de Baxter) sin adyuvante, y que utilizaba virus completo. Posteriormente y en procedimiento de emergencia, se autorizaron otras 2 vacunas pandémicas inactivadas con adyuvante oleoso: Arepanrix®, de GSK y Humenza®, de Sanofi-Pasteur. Las vacunas pandémicas se administraron en dosis única durante la temporada 2009, junto con la vacuna de la gripe estacional. A partir de 2010 y 2011, la cepa pandémica se incluye en las vacunas estacionales trivalentes, junto con los antígenos derivados de la cepas A/Perth/16/2009 (H3N2), y B/Brisbane/60/2008 en el hemisferio norte para la temporada 2011-2012<sup>162</sup>.

La vacuna inactivada debe administrarse por vía intramuscular profunda, en el deltoides; en lactantes y niños pequeños es preferible inyectarse en la cara lateral del muslo. En el hemisferio norte los primeros casos de gripe estacional pueden aparecer en noviembre, por lo que en general las campañas de vacunación se ponen en marcha en el mes de octubre. La vacuna inactivada es segura en

el embarazo y se recomienda su administración, preferiblemente sin adyuvante, en cualquier etapa del embarazo en las gestantes con condiciones médicas de alto riesgo, y a partir de la semana 14 en el resto. La vacuna viva atenuada se administra por vía nasal y puede causar síntomas respiratorios leves; puede emplearse en pacientes sanos de 2 a 49 años. No se recomienda en pacientes con comorbilidad y está contraindicada tanto en pacientes con inmunodepresión grave como en sus convivientes. En general, no se recomienda la administración simultánea de la vacuna frente a la gripe estacional junto con otras vacunas, ya sean vivas o inactivadas, con excepción de la vacuna antineumocócica, que en caso de estar indicada puede coadministrarse en el deltoides contralateral.

### Inmunogenicidad de la vacuna antigripal

La respuesta a la vacunación se detecta midiendo en el suero del paciente vacunado los títulos de anticuerpos neutralizantes y de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación. Se consideran adecuados títulos de inhibición de la hemaglutinación superiores a 1:32-1:40. Con las vacunas trivalentes se alcanzan anticuerpos protectores a partir de las 2 semanas de la vacunación, y disminuyen por debajo de los títulos considerados protectores a partir de los 6-8 meses, lo que justifica la revacunación anual<sup>163</sup>. En los estudios con la vacuna pandémica A/H1N1 de 2009 se demostró que los niños menores de 9 años tenían tasas de respuesta menores que las de los niños mayores y los adultos jóvenes, por lo que el Comité Asesor Norteamericano para la Inmunización (ACIP) recomienda que en niños de 6 meses a 8 años vacunados por primera vez y en aquellos que en la temporada previa habían recibido una sola dosis se administre una segunda dosis a las 4 semanas de la primera. Los pacientes inmunodeprimidos tienen menor tasa de respuesta que la población general, si bien la inmunización no mejora con la revacunación, por lo que no está indicado ni administrar 2 dosis ni aumentar la dosis.

### Indicaciones

Los consejos asesores de Estados Unidos y Canadá (ACIP/NACI) recomiendan actualmente la vacunación universal de la gripe a partir de los 6 meses de edad, salvo contraindicaciones. En la mayoría de los países la vacunación se indica a población de riesgo, siguiendo las recomendaciones de la OMS<sup>162</sup>, que considera prioritaria la vacunación de ancianos, institucionalizados, aquellos con enfermedades crónicas, embarazadas, personal sanitario, niños de 6 meses a 2 años y personas con funciones esenciales para la sociedad. En cualquier caso, se recomienda la revacunación anual para conseguir una protección óptima, a pesar de que la vacuna pueda contener las mismas cepas que la temporada previa, pues la inmunidad desciende los meses siguientes a la vacunación o a la infección natural por el virus de la gripe, de forma más rápida en ancianos y pacientes con comorbilidad. Las recomendaciones del Consejo Interterritorial del Ministerio de Sanidad español<sup>164</sup> sobre la vacunación antigripal están recogidas en la [tabla 9](#).

**Tabla 9** Grupos de población en los que se recomienda la vacunación antigripal, según el protocolo para la vigilancia de la gripe aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud español

1. *Personas de 65 años de edad o mayores; especialmente en aquellas personas que conviven en instituciones cerradas*
2. *Personas menores de 65 años, que presentan un alto riesgo de complicaciones*  
 Niños/as (mayores de 6 meses) y adultos con enfermedades crónicas cardiovasculares o pulmonares, incluyendo: displasia bronco-pulmonar, fibrosis quística y asma  
 Niños/as (mayores de 6 meses) y adultos con enfermedades metabólicas crónicas, incluyendo: diabetes mellitus, obesidad mórbida (índice de masa corporal igual o superior a 40), insuficiencia renal, hemoglobinopatías y anemias, asplenia, enfermedad hepática crónica, enfermedades neuromusculares graves o inmunosupresión (incluida la originada por la infección por el VIH o por fármacos o en los receptores de transplantes) y enfermedades que conllevan disfunción cognitiva (síndrome de Down, demencias y otras).  
 Personas que conviven en residencias, instituciones o en centros que presentan asistencia a enfermos crónicos de cualquier edad  
 Niños/as y adolescentes, de 6 meses a 18 años, que reciben tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico, por la posibilidad de desarrollar un síndrome de Reye tras la gripe  
 Mujeres embarazadas
3. *Personas que pueden transmitir la gripe a aquellas que tienen un alto riesgo de presentar complicaciones*  
 Trabajadores de los centros tanto de atención primaria como especializada y hospitalaria, pública y privada  
 Personas que, por su ocupación, trabajan en instituciones geriátricas o en centros de atención a enfermos crónicos, especialmente los que tengan contacto continuo con personas vulnerables  
 Personas que proporcionen cuidados domiciliarios a pacientes de alto riesgo o ancianos  
 Personas que conviven en el hogar, incluidos niños/as, con otras que pertenecen a algunos de los grupos de alto riesgo, por su condición clínica especial (citados en el punto 2)
4. *Otros grupos en los que se recomienda la vacunación*  
 Personas que trabajan en servicios públicos esenciales (fuerzas y cuerpos de seguridad del Estado, bomberos, protección civil, personas que trabajan en los servicios de emergencia sanitarias, trabajadores de instituciones penitenciarias y de otros centros de internamiento)  
 Viajeros internacionales: personas que presentan mayor riesgo de complicaciones de gripe, por su edad o por su condición clínica especial, que no fueron vacunadas durante la temporada gripal y que se dirigen a zonas tropicales en cualquier época del año o viajen al hemisferio sur entre los meses de abril a septiembre  
 Personas que se dirijan a zonas donde existen brotes de gripe aviar altamente patogénica y puedan estar en contacto estrecho con granjas de aves de corral o con probabilidades de exposiciones intensas a aves  
 Personas que por su ocupación pueden estar en contacto con aves sospechosas o conocidas de estar infectadas por virus de gripe aviar altamente patogénica, especialmente

## Eficacia

En la revisión sistemática de los ensayos clínicos de las vacunas frente a la gripe estacional en adultos y niños sanos, la eficacia en la prevención de infección por virus de la gripe confirmada por laboratorio es del 70 -90%, si bien esta puede oscilar dependiendo de la discrepancia entre las cepas vacunales y las circulantes<sup>165</sup>. En la población general, la eficacia clínica de la vacuna se puede estimar analizando mediante técnicas estadísticas de casos-control la incidencia de síndromes gripales («*influenza-like*») confirmados por técnicas de laboratorio que han requerido atención médica. Mediante las redes de médicos centinela, el proyecto europeo *Influenza Monitoring Vaccine Effectiveness in Europe* ha estimado la efectividad ajustada de la vacuna trivalente inactivada para la temporada 2010-2011, obteniendo cifras moderadas de eficacia del 42,3% (IC95% 7,3- 69,0%), inferiores a las obtenidas en los ensayos clínicos aleatorizados en población sana seleccionada<sup>166</sup>. Con las limitaciones que presentan los grandes estudios observacionales, en las cohortes estudiadas en Estados Unidos en la década de 1990 se observa que la vacunación antigripal de la población mayor de 65 años tiene un impacto no solo en la patología respiratoria, reduciendo en un 29 -32% los ingresos hospitalarios por neumonía o gripe<sup>167</sup>, sino también en la morbilidad cardíaca y cerebrovascular<sup>168</sup>, disminuyendo el riesgo global de muerte por todas las causas a la mitad (48 -50%).

## Efectos secundarios

No hay ninguna vacuna que sea absolutamente segura. Además, cuando gracias a su eficacia disminuye la preocupación por las enfermedades que ayudan a controlar, paradójicamente aumenta el temor por los riesgos asociados a las vacunas. En este sentido, es esencial mantener una monitorización continua de su seguridad con el fin de conseguir que la población siga confiando en los programas de vacunación. En el caso de la vacuna frente a la gripe A/H1N1, las dudas acerca de su eficacia y de los posibles efectos adversos han sido unas de las principales causas que limitaron su uso. Incluso entre los trabajadores sanitarios, una de las poblaciones de riesgo que debería de tener mejor información, se ha observado una baja adherencia a las campañas de vacunación<sup>169</sup>; incluso en centros con personal sanitario altamente concienciado la tasa de vacunación A/H1N1 fue menor que la de la gripe estacional (75,2 vs 93,8%)<sup>170</sup>. Los sistemas de vigilancia que monitorizaron la seguridad de las vacunas frente a la gripe A/H1N1, tanto con adyuvantes como sin ellos, han mostrado en general, una frecuencia de efectos adversos (EA) similar a la de la gripe estacional. La tasa publicada de EA oscila ampliamente (0,2 - 41,7% de los individuos vacunados) dependiendo, sobre todo, de la población estudiada y del sistema de vigilancia empleados<sup>171,172</sup>. La densidad de incidencia varía entre 9 y 31,8 EA por cada 100.000 dosis administradas. Son más frecuentes en las primeras 24 h de la vacunación en los grupos de población más joven, y no hay diferencias en cuanto al sexo<sup>172,173</sup>. Los EA más habituales son los considerados menores (fiebre [15%], enrojecimiento-induración-dolor local [38%], mialgias [5-7%], rinorrea [10-15%], cefalea [12-27%], reacciones de histeria con densidades de incidencia

entre 1,9 y 0,1 episodios/100.000 vacunaciones<sup>174</sup> y que en alguna serie llegaron a representar más del 90% del total de los EA<sup>174</sup>. Además, se han descrito diversos tipos de reacciones alérgicas, urticaria (10%), angioedema (0,5%), púrpura de Shönlein-Henoch (0,9%), anafilaxia (0,6%), etc. De forma puntual se han referido EA hematológicos del tipo de anemia aplásica o de trombocitopenia severa, e incluso episodios de muerte súbita<sup>175</sup>. Pero los EA que más preocupación han generado han sido los neurológicos: casos aislados de encefalomielitis<sup>173,174</sup> y sobre todo el síndrome de Guillain-Barré (SGB) y la narcolepsia.

En el caso del SGB, múltiples estudios analizaron la posible asociación de la vacuna monovalente con el mismo y no han conseguido demostrar una relación consistente<sup>173-178</sup>. O bien no han observado un aumento de la incidencia basal del SGB tras la vacunación (31 casos esperados; 7 casos observados), o el riesgo parece menor con la vacuna A/H1N1 que con la de la gripe estacional (OR ajustado: 0,9 vs 1,3); o han demostrado que tanto la infección gripal como otras infecciones respiratorias y la vacuna estacional son factores de riesgo asociados a la aparición de SGB, que actúan como elementos de confusión al analizar los efectos de la vacuna A/H1N1 (OR. no ajustado: 2,8; IC95%: 1,3 - 6; OR. ajustado: 1, IC95%: 0,3 - 2,7). Además, tampoco se ha conseguido identificar una base biológica clara que confirme el posible vínculo epidemiológico. Por otra parte, después de las campañas de vacunación 2009 - 2010 se observó un número anormalmente elevado de episodios de narcolepsia en sujetos de 4 - 19 años en Finlandia y Suecia, y en menor grado en Francia<sup>179</sup>. El riesgo estimado fue de 1 caso/12.000 vacunaciones, con un intervalo medio de aparición de 52 días. Este fenómeno parece estar relacionado con las vacunas monovalentes que tienen como adyuvante AS03. Por todo ello, la EMEA (21 de julio de 2011), aun considerando que el riesgo-beneficio global de este grupo de vacunas es positivo, recomendó no usar la vacuna Pandemrix® en personas menores de 20 años excepto cuando no exista la vacuna trivalente de la gripe estacional<sup>180</sup>. Actualmente están finalizándose estudios que se espera que aporten luz suficiente a este problema. Por último, hay que recordar que las embarazadas constituyen un grupo especial de riesgo de complicaciones asociadas a la gripe y, a pesar de estar recomendado, la tasa de vacunación en este colectivo es llamativamente bajo (12 - 24%)<sup>181</sup>. Sin embargo, aunque la información disponible es limitada, la vacuna A/H1N1 no parece aumentar el riesgo de complicaciones materno-fetales durante el embarazo. El EA más frecuente es el aborto espontáneo (41,2%), seguido de los fetos muertos (6,5%)<sup>182</sup>. Los EA no relacionados con el embarazo más habituales son las reacciones alérgicas no anafilácticas, otras reacciones locales y la aparición de sintomatología general. Pero, lo más reseñable es que no se han observado patrones inhabituales de complicaciones en las embarazadas ni en sus fetos. Las tasas de abortos espontáneos, fetos muertos o anomalías congénitas y de otras complicaciones no parecen distintas de las descritas en la población general<sup>183,184</sup>.

## Quimioprofilaxis

La quimioprofilaxis siempre ha de considerarse un complemento de la vacunación. El empleo de adamantanos (amantadina y rimantadina) no está indicado debido a las

tasas de resistencias observadas en los aislados de gripe A/H1N1. Con los inhibidores de la neuraminidasa (zanamivir u oseltamivir) se han descrito eficacias del 70 - 90%. Está indicada en las personas con alto riesgo de complicaciones por la gripe y que no pueden recibir la vacuna<sup>185</sup>. Además, es especialmente útil en pacientes de alto riesgo y en el personal sanitario que han sufrido exposiciones durante brotes epidémicos (duración 10 días en caso de exposición en domicilio; 7 días en otras). Para el control de brotes se recomienda un mínimo de 2 semanas de quimioprofilaxis, incluso en las personas vacunadas, manteniéndola hasta una semana después de la identificación del último caso. No debe de administrarse durante las 48 h anteriores y las 2 semanas posteriores a la recepción de la vacuna intranasal viva-atenuada. Por el contrario, no tiene efecto sobre la vacuna inactivada.

## Conclusión

Se recomienda la vacunación antigripal a todos los pacientes con riesgo, aunque podría ser necesario ampliar esta indicación a todos los mayores de 6 meses, salvo contraindicaciones. Los niños deben recibir 2 dosis con 1 mes de diferencia. Los inmunodeprimidos y la población con riesgo deben recibir una dosis con revacunación anual. La frecuencia de efectos adversos de la vacuna contra la gripe A/H1N1 es similar a la de la gripe estacional. La quimioprofilaxis siempre ha de ser considerada un complemento de la vacunación y está indicada en personas de alto riesgo de complicaciones así como en el personal sanitario que ha sufrido exposición.

## Anexo 1. Listado de investigadores del GETGAG (Grupo Español de Trabajo Gripe A Grave)

**Andalucía:** Pedro Cobo (Hospital Punta de Europa, Algeciras); Javier Martins (Hospital Santa Ana, Motril, Granada); Cecilia Carbayo (Hospital Torrecardenas, Almería); Emilio Robles-Musso, Antonio Cárdenas, Javier Fierro (Hospital del Poniente, Almería); Dolores Ocaña Fernández (Hospital Huerca - Overa, Almería); Rafael Sierra (Hospital Puerta del Mar, Cádiz); M<sup>a</sup> Jesús Huertos (Hospital Puerto Real, Cádiz); Juan Carlos Pozo, R. Guerrero (Hospital Reina Sofía, Córdoba); Enrique Márquez (Hospital Infanta Elena, Huelva); Manuel Rodríguez-Carvajal (Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva); Ángel Estella (Hospital del SAS de Jerez, Jerez de la Frontera); José Pomares, José Luis Ballesteros (Hospital Universitario San Cecilio, Granada); Yolanda Fernández, Francisco Lobato, José F. Prieto, José Albofedo-Sánchez (Hospital Costa del Sol, Marbella); Pilar Martínez; María Victoria de la Torre; María Nieto (Hospital Virgen de la Victoria, Málaga); Miguel Angel Díaz Castellanos (Hospital Santa Ana de Motril, Granada); Guillermo Sevilla (Clínica Sagrado Corazón, Sevilla); José Garnacho-Montero, Rafael Hinojosa, Esteban Fernández (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla); Ana Loza, Cristóbal León (Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, Sevilla); Angel Arenzana (Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla); Dolores Ocaña (Hospital de la Inmaculada, Sevilla), Inés Navarrete (Hospital Virgen de las Nieves, Granada), Medhi Zaheri Beryanaki (Hospital de

Antequera); Ignacio Sánchez (Hospital NISA Sevilla Aljarafe, Sevilla).

**Andorra:** Antoli Ribas (*Hospital Nuestra Señora de Meritxell, Andorra*).

**Aragón:** Carlos Serón, Manuel Luis Avellanas, Arantxa Lander, S. Garrido Ramírez de Arellano, M.I. Marquina Lacueva (*Hospital San Jorge, Huesca*); Pilar Luque; Elena Plumed Serrano; Juan Francisco Martín Lázaro (*Hospital Lozano Blesa, Zaragoza*); Ignacio González (*Hospital Miquel Servet, Zaragoza*); Jose M<sup>a</sup> Montón (*Hospital Obispo Polanco, Teruel*); Paloma Dorado Regil (*Hospital Royo Villanova, Zaragoza*).

**Asturias:** Lisardo Iglesias, Carmen Pascual González (*Hospital Universitario Central de Asturias - HUCA, Oviedo*); Quiroga (Hospital de Cabueñes, Gijón); Águeda García-Rodríguez (*Hospital Valle del Nalón, Langreo*).

**Baleares:** Lorenzo Socias, Pedro Ibáñez, Marcío Borges-Sa, A. Socias, Del Castillo A (*Hospital Son Llatzer, Palma de Mallorca*); Ricard Jordà Marcos (*Clínica Rotger, Palma de Mallorca*); José M. Bonell (*USP. Clínica Palmplanas, Palma de Mallorca*); Ignacio Amestarán (*Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca*).

**Canarias:** Sergio Ruiz- Santana, Juan José Díaz (*Hospital Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria*); Montserrat Sisón (*Hospital Doctor José Molina, Lanzarote*); David Hernández, Ana Trujillo, Luis Regalado (*Hospital General la Palma, La Palma*); Leonardo Lorente (*Hospital Universitario de Canarias, Tenerife*); Mar Martín (*Hospital de la Candelaria, Tenerife*); Sergio Martínez, J.J. Cáceres (*Hospital Insular de Gran Canaria*).

**Cantabria:** Borja Suberviola, P. Ugarte (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander).

**Castilla La Mancha:** Fernando García-López (*Hospital General, Albacete*); Angel Álvaro Alonso, Antonio Pasilla (*Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan*); M<sup>a</sup> Luisa Gómez Grande (Hospital General de Ciudad Real, Ciudad Real); Antonio Albaya (*Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara*); Alfonso Canabal, Luis Marina (*Hospital Virgen de la Salud, Toledo*); Almudena Simón (*Hospital Nuestra Señora del Prado, Toledo*); José María Añón (*Hospital Virgen de la Luz, Cuenca*).

**Castilla y León:** Juan B López Messa (Complejo Asistencial de Palencia, Palencia), M<sup>a</sup> Jesús López Pueyo, Ortiz María del valle (Hospital General Yagüe, Burgos); Zulema Ferreras (Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca); Santiago Macias (Hospital General de Segovia, Segovia); José Ángel Berezo, Jesús Blanco Varela (Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid), A. Andaluz Ojeda (Hospital Universitario, Valladolid); Antonio Álvarez Terrero (Hospital Virgen de la Concha, Zamora), Fabiola Tena Ezpeleta (Hospital Santa Bárbara, Soria); Zulema Paez, Álvaro García (Hospital de la Virgen Vega, Salamanca).

**Cataluña:** Rosa M<sup>a</sup> Catalán (Hospital General de Vic, Vic); Miquel Ferrer, Antoni Torres, Catia Cilloniz (Hospital Clínic, Barcelona); Sandra Barbadillo (Hospital General de Catalunya - CAPIO, Barcelona); Lluís Cabré, Igancio Baeza (Hospital de Barcelona, Barcelona); Assumpta Rovira (Hospital General de l'Hospitalet, L'Hospitalet); Francisco Álvarez-Lerma, Antonia Vázquez, Joan Nolla (Hospital del Mar, Barcelona); Francisco Fernández, Joaquim Ramón Cervelló, Raquel Iglesia (Centro Médico Delfos, Barcelona); Rafael Mañéz, J. Ballús, Rosa M<sup>a</sup> Granada (Hospital de

Bellvitge, Barcelona); Jordi Vallés, Marta Ortíz, C. Guía (Hospital de Sabadell, Sabadell); Joaquim Páez (Hospital Dos de Mayo, Barcelona); Jordi Almirall, Xavier Balanzo (Hospital de Mataró, Mataró); Jordi Rello, Elena Arnau, Marcos Pérez, César Laborda, Jesica Souto, Mercedes Palomar (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona); Iñaki Catalán (Hospital Sant Joan de Déu, Manresa); Josep M<sup>a</sup> Sirvent, Cristina Ferri, Nerea López de Arbina (Hospital Josep Trueta, Girona); Mariona Badía, Begonia Baseda-Garrido, Montserrat Valverdú- Vidal, Fernando Barcenilla (Hospital Arnau de Vilanova, Lleida); Mònica Magret (Hospital Sant Joan de Reus, Reus); M.F. Esteban, José Luna (Hospital Verge de la Cinta, Tortosa); Juan M<sup>a</sup> Nava, J. González de Molina (Hospital Universitario Mutua de Terrassa, Terrassa); Zoran Josic (Hospital de Igualada, Igualada); Francisco Gurri, Paula Rodríguez (Hospital Quirón, Barcelona); Alejandro Rodríguez, Thiago Lisboa, Ángel Pobo, Sandra Trefler (Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona); Rosa María Díaz (Hospital San Camil, Sant Pere de Ribes, Barcelona); Eduard Mesalles, Fernando Arméstar (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona); Diego de Mendoza (Hospital M. Broggi, Sant Joan Despí).

**Extremadura:** Juliá-Narváez José (*Hospital Infanta Cristina, Badajóz*); Alberto Fernández-Zapata, Teresa Recio, Abilio Arrascaeta, M<sup>a</sup> José García-Ramos, Elena Gallego (*Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres*); Fernando Bueno (*Hospital Virgen del Puerto, Plasencia*); Mercedes Díaz (*Hospital de Mérida, Mérida*).

**Galicia:** M<sup>a</sup> Lourdes Cordero, José A. Pastor, Luis Álvarez - Rocha (*CHUAC, A Coruña*); Dolores Vila (*Hospital Do Meixoeiro, Vigo*); Carmen Fernández González (*Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol*); Javier Blanco Pérez, M Ortiz Piquer (*Hospital Xeral - Calde, Lugo*); Eleuterio Merayo, Victor Jose López-Ciudad, Juan Cortes Cañones, Eva Vilaboy, José Villar Chao (*Complejo Hospitalario de Ourense, Ourense*); Eva María Saborido (*Hospital Montecelo, Pontevedra*); Raul José González (*Hospital Miguel Domínguez, Pontevedra*); Santiago Freita, Enrique Alemparte, Ana Ortega (*Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra*); Ana María López, Julio Canabal, Enrique Ferres (*Clinica Universitaria Santiago de Compostela, Santiago*).

**La Rioja:** José Luis Monzón, Félix Goñi (*Hospital San Pedro, Logroño*).

**Madrid:** Frutos del Nogal Sáez, Miguel Blasco Navalpotro (*Hospital Severo Ochoa, Madrid*); M<sup>a</sup> Carmen García-Torrejón (*Hospital Infanta Elena, Madrid*); César Pérez -Calvo, Diego López (*Fundación Jiménez Díaz, Madrid*); Luis Arnaiz, S. Sánchez- Alonso, Carlos Velayos (*Hospital Fuenlabrada, Madrid*); Francisco del Río, Miguel Ángel González (*Hospital Clínico San Carlos, Madrid*); María Cruz Martín, José M<sup>a</sup> Molina (*Hospital Nuestra Señora de América, Madrid*); Juan Carlos Montejo, Mercedes Catalán (*Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid*); Patricia Albert, Ana de Pablo (*Hospital del Sureste, Arganda del Rey*); José Eugenio Guerrero, María Zurita, Jaime Benitez Peyrat (*Hospital Gregorio Marañón, Madrid*); Enrique Cerdá, Manuel Álvarez, Carlos Pey (*Hospital Infanta Cristina, Madrid*); Montse Rodríguez, Eduardo Palencia (*Hospital Infanta Leonor, Madrid*); Rafael Caballero (*Hospital de San Rafael, Madrid*); Concepción Vaquero, Francisco Mariscal, S. García (*Hospital Infanta Sofía, Madrid*); Nieves Carrasco (*Hospital Universitario La Princesa, Madrid*); Isidro Prieto, A Liétor, R. Ramos (*Hospital Ramón y Cajal, Madrid*); Beatriz Galván, Juan C. Figueira, M.

Cruz Soriano (*Hospital La Paz, Madrid*); Pedro Galdós, Bárbara Balandin Moreno (*Hospital Puerta de Hierro, Madrid*); Fernández del Cabo (*Hospital Monte Príncipe, Madrid*); Cecilia Hermosa, Federico Gordo (*Hospital de Henares, Madrid*); Alejandro Algora (*Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid*); Amparo Paredes (*Hospital Sur de Alcorcón, Madrid*); J.A. Cambrero (*Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid*); Sonia Gómez-Rosado (*Hospital de Móstoles, Madrid*); Luis Miguel Prado López (*Hospital Sanitas La Zarzuela, Madrid*); Andres Esteban, José Angel Lorente, Nicolas Nin (*Hospital de Getafe, Madrid*).

**Murcia:** Sofía Martínez (*Hospital Santa María del Rosell, Murcia*); F. Felices Abad (*Hospital Universitario Reina Sofía, Murcia*); Mariano Martínez (*Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia*); Sergio Manuel Butí, Bernardo Gil Rueda, Francisco García (*Hospital Morales Messeguer, Murcia*).

**Navarra:** Laura Macaya, Enrique Maraví-Poma, I. Jimenez Urra, L. Macaya Redin, A. Tellería (*Hospital Virgen del Camino, Pamplona*); Josu Insansti (*Hospital de Navarra, Pamplona*).

**País Vasco:** Nagore González, Pilar Marco, Loreto Vidaur (*Hospital de Donostia, San Sebastián*); Beatriz Santamaría, Tomás Rodríguez (*Hospital de Basurto, Bilbao*); Juan Carlos Vergara, Jose Ramon Iruetagoiena Amiano (*Hospital de Cruces, Bilbao*); Alberto Manzano (*Hospital Santiago Apóstol, Vitoria*); Carlos Castillo Arenal (*Hospital Txagorritxu, Vitoria*); Pedro María Olaechea, Higinio Martín (*Hospital Galdakao-Usansolo, Vizcaya*).

**Valencia:** José Blanquer (*Hospital Clinic Universitari, Valencia*); Roberto Reig Valero, A. Belenger, Susana Altaba (*Hospital General de Castellón, Castellón*); Bernabé Álvarez -Sánchez (*Hospital General de Alicante, Alicante*); Santiago Alberto Picos, (*Hospital Torre Vieja Salud, Alicante*); Ángel Sánchez-Miralles (*Hospital San Juan, Alicante*); Juan Bonastre, M. Palamo, Javier Cebrian, José Cuñat (*Hospital La Fe, Valencia*); Belén Romero (*Hospital de Manises, Valencia*); Rafael Zaragoza, Constantino Tormo (*Hospital Dr. Peset, Valencia*); Virgilio Paricio (*Hospital de Requena, Valencia*); Asunción Marques, S. Sánchez-Morcillo, S. Tormo (*Hospital de la Ribera, Valencia*); J. Latour (*H. G. Universitario de Elche, Valencia*); M. Ángel García (*Hospital de Sagunto, Castellón*).

## Bibliografía

- Shrestha SS, Swerdlow DL, Borse RH, Prabhu VS, Finelli L, Atkins CY, et al. Estimating the burden of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in the United States (April 2009-April 2010). *Clin Infect Dis.* 2011;52 Suppl 1:S75.
- Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med.* 2000;160:3243.
- Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis.* 2000;31:1166.
- Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, et al., Expert Panel of the Infectious Diseases Society of America. Seasonal influenza in adults and children-diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1003-32.

5. Martin-Loeches I, Rodríguez A, Bonastre J, Zaragoza R, Sierra R, Marques A, et al. Severe pandemic (H1N1)v influenza A infection: report on the first deaths in Spain. *Respirology*. 2011;16:78–85.
6. Enstone JE, Myles PR, Openshaw PJ, Gadd EM, Lim WS, Semple MG, et al. Nosocomial pandemic (H1N1) 2009, United Kingdom, 2009–2010. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:592–8.
7. Kuster SP, Katz KC, Blair J, Downey J, Drews SJ, Finkelstein S, et al. When should a diagnosis of influenza be considered in adults requiring intensive care unit admission? Results from population-based active surveillance in Toronto. *Crit Care*. 2011;15:R182.
8. Blyth CC, Iredell JR, Dwyer DE. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*. 2009;361:2493.
9. Rodríguez A, Sirvent JM, Socias L, Martínez-Cuellar S, Rello J. Real-time reverse-transcription PCR in the diagnosis of influenza A(H1N1)v in intensive care unit adult patients. *Crit Care*. 2009;13:428.
10. Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Harper SA, Shaw M, Uyeki TM, et al. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza; Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med*. 2010;362:1708–19.
11. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al., Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA*. 2009;302:1872–9.
12. Salgado CD, Farr BM, Hall KK, Hayden FG. Influenza in the acute hospital setting. *Lancet Infect Dis*. 2002;2:145–55.
13. Malato L, Llavador V, Marmier E, Youssef J, Balick Weber C, Rozé H, et al. Pandemic influenza A(H1N1)2009: molecular characterisation and duration of viral shedding in intensive care patients in Bordeaux, south-west France, May 2009 to January 2010. *Euro Surveill*. 2011;16:pii: 19776 [consultado 20 Oct 2011]. Disponible en: [www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?articleId=19776](http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?articleId=19776)
14. Fleury H, Burrell S, Balick Weber C, Hadrien R, Blanco P, Cazanave C, et al. Prolonged shedding of influenza A(H1N1)v virus: two case reports from France 2009. *Euro Surveill*. 2009;14:pii: 19434 [consultado 17 Oct 2011]. Disponible en: [www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19434](http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19434)
15. Ling LM, Chow AL, Lye DC, Tan AS, Krishnan P, Cui L, et al. Effects of early oseltamivir therapy on viral shedding in 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection. *Clin Infect Dis*. 2010;50:963–9.
16. Hancock K, Veguilla V, Lu X, et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med*. 2009;361:1945–52.
17. Webb SA, Pettilä V, Seppelt I, Bellomo R, Bailey M, Cooper DJ, et al., ANZIC Influenza Investigators. Critical care services and 2009 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med*. 2009;361:1925–34.
18. Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA*. 2009;302:1896–902.
19. Falagas ME, Cholevas NV, Kapaskelis AM, Vouloumanou EK, Michalopoulos A, Rafailidis PI. Epidemiological aspects of 2009 H1N1 influenza: the accumulating experience from the Northern Hemisphere. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29:1327–47.
20. Santa-Olalla Peralta P, Cortes García M, Limia Sánchez A, Andrés Prado J, Pachón del Amo I, Sierra Moros MJ, et al. Casos de Infección por gripe pandémica(H1N1)2009 hospitalizados en cuidados intensivos en España: Factores asociados a riesgo de muerte, abril 2009-enero 2010. *Rev Esp Salud Pública*. 2010;84:547–67.
21. Rodríguez A, Lisboa T, Rello J, GETGAG/SEMICYUC. Gripe A(H1N1)v pandémica en UCI: ¿qué hemos aprendido? *Arch Bronconeumol*. 2010;46 Suppl 2:24–31.
22. Wilson N, Baker MG. The emerging influenza pandemic: estimating the case fatality ratio. *Euro Surveill*. 2009;14:pii: 19255.
23. Mathematical modelling of the pandemic H1N1 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84:341–8.
24. Presanis AM, De Angelis D, Hagy A, et al. The severity of pandemic H1N1 influenza in the United States, from April to July 2009: a Bayesian analysis. *PLoS Med*. 2009;6:e1000207.
25. Donaldson LJ, Rutter PD, Ellis BM, Greaves FE, Mytton OT, Pebody RG, et al. Mortality from pandemic A/H1N1 influenza in England: public health surveillance study. *BMJ*. 2009;339:b5213.
26. Simón Méndez L, de Mateo Ontañón S, Larrauri Cámara A, Jiménez-Jorge S, Vaqué Rafart J, Pérez Hoyos S. Transmisibilidad y gravedad de la pandemia de gripe A (H1N1)2009 en España. *Lorena et al. Gac Sanit*. 2011;25:296–302.
27. Rello J, Rodríguez A, Ibañez P, Socias L, Cebrían J, Marques A, et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit Care*. 2009;13:R148.
28. Gong MN, Bajwa EK, Thompson BT, Christiani DC. Body mass index is associated with the development of acute respiratory distress syndrome. *Thorax*. 2010;65:44–50.
29. Hogue Jr CW, Stearns JD, Colantuoni E, Robinson KA, Stierer T, Mitter N, et al. The impact of obesity on outcomes after critical illness: a meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2009;35:1152–70.
30. Diaz E, Rodríguez A, Martín-Loeches I, Lorente L, Martín MM, Pozo JC, et al. Impact of Obesity in patients infected with 2009 influenza A (H1N1). *Chest*. 2011;139:382–6.
31. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Bresee JS. Pandemic influenza and pregnant women. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:95–100.
32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnant women requiring intensive care-New York City, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59:321–6.
33. McKinney P, Volkert P, Kaufman J. Fatal swine influenza pneumonia occurring during late pregnancy. *Arch Intern Med*. 1990;150:213–5.
34. ANZIC Influenza Investigators and Australasian Maternity Outcomes Surveillance System. Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study. *BMJ*. 2010;340:c1279.
35. Maravi-Poma E, Martín-Loeches I, Regidor E, Laplaza C, Cambra K, Aldunate S, et al., Grupo Español de Trabajo de Gripe Grave A (SEMICYUC). Severe 2009 A/H1N1v influenza in pregnant women in Spain. *Crit Care Med*. 2011;39:945–51.
36. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA, California Pandemic (H1N1) Working Group. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med*. 2010;362:27–35.
37. Rodríguez A, Martín-Loeches I, Bonastre J, Olaechea P, Álvarez-Lerma F, Zaragoza R, et al. First influenza season after the 2009 pandemic influenza: report of the first 300 ICU admissions in Spain. *Med Intensiva*. 2011;35:208–16.
38. Lapinsky SE. H1N1 novel influenza A in pregnant and immunocompromised patients. *Crit Care Med*. 2010;38 Suppl 4:e52–7.
39. González-Vélez AE, Díaz-Agero-Pérez C, Robustillo-Rodela A, Cornejo-Gutiérrez AM, Pita-López MJ, Oliva-Iñiguez L, et al. Factores asociados a ingreso en unidad de cuidados intensivos en pacientes hospitalizados por Influenza pandémica A/H1N1 2009. *Med Intensiva*. 2011;35:463–9.
40. Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum TN. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care*. 2010;33:1491–3.
41. Miller 3rd RR, Markewitz BA, Rolfs RT, Brown SM, Dascomb KK, Grissom CK, et al. Clinical findings and demographic

- factors associated with ICU admission in Utah due to novel 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest*. 2010;137:752–8.
42. Tabarsi P, Moradi A, Marjani M, Baghaei P, Hashemian SM, Nadji SA, et al. Factors associated with death or intensive care unit admission due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection. *Ann Thorac Med*. 2011;6:91–5.
  43. Estenssoro E, Ríos FG, Apezteguía C, Reina R, Neira J, Ceraso DH, et al. Pandemic 2009 influenza A in Argentina: a study of 337 patients on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:41–8.
  44. Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, de la Torre A, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA*. 2009;302:1880–7.
  45. Nin N, Soto L, Hurtado J, Lorente JA, Buroni M, Arancibia F, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with 2009 influenza A(H1N1) virus infection with respiratory failure requiring mechanical ventilation. *J Crit Care*. 2011;26:186–92.
  46. Liu L, Zhang R, Lu H, Lu S, Huang Q, Xiong Y, et al. Sixty-two severe and critical patients with 2009 influenza A (H1N1) in Shanghai, China. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124:1662–6.
  47. Sertogullarindan B, Ozbay B, Gunini H, Sunnetcioglu A, Arisoy A, Bilgin HM, et al. Clinical and prognostic features of patients with pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus in the intensive care unit. *Afr Health Sci*. 2011;11:163–70.
  48. Chacko J, Gagan B, Ashok E, Radha M, Hemanth HV. Critically ill patients with 2009 H1N1 infection in an Indian ICU. *Indian J Crit Care Med*. 2010;14:77–82.
  49. Teke T, Coskun R, Sungur M, Guven M, Bekci TT, Maden E, et al. 2009 H1N1 influenza and experience in three critical care units. *Int J Med Sci*. 2011;8:270–7.
  50. Petric M, Comanor L, Petti CA. Role of the laboratory in diagnosis of influenza during seasonal epidemics and potential pandemics. *J Infect Dis*. 2009;194:S98–110.
  51. Jernigan DB, Lindstrom SL, Johnson JR, Miller JD, Hoelscher M, Humes R, et al. Detecting 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection: availability of diagnostic testing led to rapid pandemic response. *Clin Infect Dis*. 2011;52 Suppl 1:S36–43.
  52. Caliendo AM. Multiplex PCR and emerging technologies for the detection of respiratory pathogens. *Clin Infect Dis*. 2011;52 Suppl 4:S326–30.
  53. Welch DF, Ginocchio C. Point-Counterpoint. Role of rapid immunochromatographic antigen testing in diagnosis of influenza A virus 2009 H1N1 infection. *J Clin Microbiol*. 2010;48:22–5.
  54. Chan KH, Lai ST, Poon LLM, Guan Y, Yuen KY, Peiris JSM. Analytical sensitivity of rapid influenza antigen detection tests for swine-origin influenza virus. *J Clin Virol*. 2009;45:205–7.
  55. Gimeno C, Bravo D, Ocete D, Tormo N, Navalpotro D, Costa E, et al. Comparison of BinaxNOW Influenza A&B assay and real-time reverse transcription polymerase chain reaction for diagnosis of influenza A pandemic (H1N1) 2009 virus infection in adult patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010;68:456–8.
  56. Nogueira JM, Alberola J, Alcaraz MJ, García de Lomas J, Navarro D. Becton Dickinson Directigen EZ Flu A+B assay in the diagnosis of pandemic influenza A H1N1 2009 virus infection in adult patients. *Influenza Other Respi Viruses*. 2011;5:146–7.
  57. Miyoshi-Akiyama T, Narahara K, Mori S, Kitajima H, Kase T, Morikawa S, et al. Development of an immunochromatographic assay specifically detecting pandemic H1N1 (2009) influenza virus. *J Clin Microbiol*. 2010;48:703–8.
  58. Gimeno C, Costa E, Navalpotro D, Bravo D, Ocete D, Clari MA, et al. Sensitivity of a marketed immunochromatographic assay specifically targeting the pandemic influenza A/H1N1 2009 virus. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010;68:80–2.
  59. Ginocchio CC, Zhang F, Manji R, Arora S, Bornfreund M, Falk L, et al. Evaluation of multiple test methods for the detection of the novel 2009 influenza A (H1N1) during the New York City outbreak. *J Clin Virol*. 2009;45:191–5.
  60. Cheng PK, Wong KK, Mak GC, Wong AH, Ng AY, Chow SY, et al. Performance of laboratory diagnostics for the detection of influenza A(H1N1)v virus as correlated with the time after symptom onset and viral load. *J Clin Virol*. 2010;47:182–5.
  61. de la Tabla VO, Masiá M, Antequera P, Martin C, Gazquez G, Buñuel F, et al. Comparison of combined nose-throat swabs with nasopharyngeal aspirates for detection of pandemic influenza A/H1N1 2009 virus by real-time reverse transcriptase PCR. *J Clin Microbiol*. 2010;48:3492–5.
  62. Esposito S, Molteni CG, Daleno C, Valzano A, Cesati L, Gualtieri L, et al. Comparison of nasopharyngeal nylon flocked swabs with universal transport medium and rayon-bud swabs with a sponge reservoir of viral transport medium in the diagnosis of paediatric influenza. *J Med Microbiol*. 2010;59:96–9.
  63. Gimeno C, Navarro N. Real-time reverse-transcription PCR in the diagnosis of influenza A (H1N1)v in intensive care unit adult patients. *Critical Care*. 2009;13:428.
  64. Thorlund K, Awad T, Boivin G, Thabane L. Systematic review of influenza resistance to the neuraminidase inhibitors. *BMC Infect Dis*. 2011;11:134.
  65. Zarogoulidis P, Constantinidis T, Steiropoulos P, Papanas N, Zarogoulidis K, Maltezos E. Are there any differences in clinical and laboratory findings on admission between H1N1 positive and negative patients with flu-like symptoms? *BMC Res Notes*. 2011;1:141.
  66. Bertolini G, Rossi C, Crespi D, Finazzi S, Morandotti M, Rossi S, et al. Is influenza A(H1N1) pneumonia more severe than other community-acquired pneumonias? Results of the GiViTI survey of 155 Italian ICUs. *Intensive Care Med*. 2011;37:1746–55.
  67. Cunha BA, Syed U, Strollo S. Non-specific laboratory test indicators of severity in hospitalized adults with swine influenza (H1N1) pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29:1583–8.
  68. Chan M, Chen MI, Chow A, Lee CP, Tan AS, Lye DC, et al. Pandemic (H1N1) 2009: clinical and laboratory findings of the first fifty cases in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2010;39:267–72.
  69. Cunha BA, Perez FM, Schoch P. Diagnostic importance of relative lymphopenia as a marker of swine influenza (H1N1) in adults. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1454–5.
  70. Shlomai A, Nutman A, Kotlovsky T, Schechner V, Carmeli Y, Guzner-Gur H. Predictors of pandemic (H1N1) 2009 virus positivity and adverse outcomes among hospitalized patients with a compatible syndrome. *Isr Med Assoc J*. 2010;12:622–7.
  71. Cao B, Li XW, Mao Y, Wang J, Lu HZ, Chen YS, et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med*. 2009;361:2507–17.
  72. Pérez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de León S, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med*. 2009;361:680–9.
  73. Chiappini E, Galli L, Azzi A, Resti M, Bonsignori F, de Martino M. Lymphocytopenia as a marker for pandemic Influenza A/H1N1 2009 virus infection in Children. *J Med Virol*. 2011;83:1–4.
  74. Rodríguez A, Pozo F, León C. First Influenza Season Outbreak After 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) in Spain. *Chest*. 2011;140:1102–3.
  75. Martín-Loeches I, Sánchez-Corral A, Díaz E, Granada RM, Zaragoza R, Villavicencio C, et al. Community-acquired respiratory coinfection in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus. *Chest*. 2011;139:555–62.
  76. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13:818–29.
  77. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willats S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the

- European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22:707–10.
78. Hayden FG, Jennings L, Robson R, Schiff G, Jackson H, Rana B, et al. Oral oseltamivir in human experimental influenza B infection. *Antiv Ther.* 2000;5:205–13.
  79. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;283:1016–24.
  80. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, Trottier S, Carewicz O, Mercier CH, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomized controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet.* 2000;355:1845–50.
  81. CDC. Guías sobre el uso de antivirales para la influenza durante la temporada de influenza 2010-2011 [acceso 30 Julio 2011]. Disponible en: <http://espanol.cdc.gov/enes/flu/professionals/antiviral-use-influenza.htm>
  82. Rodríguez A, Díaz E, Martin-Loeches I, Sandiumenge A, Canadell L, Diaz JJ, et al. Impact of early oseltamivir treatment on outcome in critically ill patients with 2009 pandemic influenza A. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:1140–9.
  83. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med.* 2009;361:1935–44.
  84. Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza—recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2011;60:1–24.
  85. Ministerio de Sanidad y Política Social. Guía del manejo clínico de la neumonía adquirida en el comunidad en el adulto durante la pandemia por el virus influenza A (H1N1). 2009 [consultado 28 Ago 2011]. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/gripeA/guíasProtocolosInf/pdf/neumonía.pdf>
  86. Smith JR, Ariano RE, Toovey S. The use of antiviral agents for the management of severe influenza. *Crit Care Med.* 2010;38 Suppl 3:S1–9.
  87. He G, Massarella J, Ward P. Clinical pharmacokinetics of the prodrug oseltamivir and its active metabolite Ro 64-0802. *Clin Pharmacokinet.* 1999;37:471–84.
  88. McSharry JJ, Weng Q, Brown A, Kulawy R, Drusano GL. Prediction of the pharmacodynamically linked variable of oseltamivir carboxylate for influenza A virus using an in-vitro hollow-fiber infection model system. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:2375–81.
  89. WHO Guidelines for Pharmacologic Management of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza and other Influenza Viruses. WHO, 2009.
  90. Ariano RE, Sitar DS, Zelenitsky SA, Zarychanski R, Pisipati A, Ahern S, et al. Enteric absorption and pharmacokinetics of oseltamivir in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. *CMAJ.* 2010;182:357–63.
  91. FDA Warning [consultado 15 Sep 2011]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM186224.pdf>
  92. Hernández JE, Adiga R, Armstrong R, Bazan J, Bonilla H, Bradley J, et al. Clinical Experience in Adults and Children Treated with Intravenous Peramivir for 2009 Influenza A (H1N1) Under IND an Emergency Program in the United States. *Clin Infect Dis.* 2011;52:695–706.
  93. Kohno S, Kida H, Mizuguchi M, Hirotsu N, Ishida T, Kadota J, et al. Intravenous Peramivir for Treatment of Influenza A and B Virus Infection in High-Risk Patients. *Antimicrob Agent Chemother.* 2011;55:2803–12.
  94. Leekha S, Zitterkopf NL, Espy MJ, Smith TF, Thompson RL, Sampathkumar P. Duration of influenza A virus shedding in hospitalized patients and implication for infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28:1071–6.
  95. Falagas ME, Vouloumanou EK, Baskouta E, Rafailidis PI, Polyzos K, Rello J. Treatment options for 2009 H1N1 influenza: evaluation of the published evidence. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35:421–30.
  96. Meschi S, Selleri M, Lalle E, Bordi L, Valli MB, Ferraro F, et al. Duration of viral shedding in hospitalized patients infected with pandemic H1N1. *BMC Infect Dis.* 2011;11:140.
  97. Hiba V, Chowders M, Levi-Vinograd I, Rubinovitch B, Leibovici L, Paul M. Benefit of early treatment with oseltamivir in hospitalized patients with documented 2009 influenza A (H1N1): retrospective cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:1150–5.
  98. Higuera Iglesias AL, Kudo K, Manabe T, Corcho Berdugo AE, Corrales Baeza A, Alfaro Ramos L, et al. Reducing occurrence and severity of pneumonia due to Pandemic H1N1 2009 by early oseltamivir administration: A retrospective study in Mexico. *Plos One.* 2011;6:e21838.
  99. Yu H, Liao Q, Yuan Y, Zhou L, Xiang N, Huai Y, et al. Effectiveness of oseltamivir on disease progression and viral RNA shedding in patients with mild pandemic 2009 influenza A H1N1: opportunistic retrospective study of medical charts in China. *BMJ.* 2010;341:c4779.
  100. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1)-United States. May-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:1071–4.
  101. Cunha B. Swine influenza (H1N1) pneumonia: Clinical considerations. *Infect Dis Clin N Am.* 2010;24:203–28.
  102. Brundage JF. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:303–12.
  103. McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19:571–82.
  104. van der Sluijs KF, van der Poll T, Lutter R, Juffermans NP, Schultz MJ. Bench-to bedside review: Bacterial pneumonia with influenza-pathogenesis and clinical implications. *Crit Care.* 2010;14:219.
  105. Wunderink RG. Influenza and bacterial pneumonia-constant companions. *Crit Care.* 2010;14:150.
  106. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, et al. Influenza H1N1: frontline questions and expert opinion answers. Practice Guidelines IDSA. 2011.
  107. Cuquemelle E, Soulis F, Villers D, Roche-Campo F, Ara Somohano C, Fartoukh M, et al. Can procalcitonin help identify associated bacterial infection in patients with severe influenza pneumonia? A multicentric study. *Intensive Care Med.* 2011;37:796–800.
  108. Álvarez-Rocha L, Alos JI, Blanquer J, Álvarez-Lerma F, Garau J, Guerrero JE, et al. Guías para el manejo de la neumonía comunitaria del adulto que precisa ingreso en el hospital. *Med Intensiva.* 2005;29:21–62.
  109. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Community-acquired pneumonia. New Guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol.* 2010;46:543–58.
  110. Palacios G, Hornig M, Cisterna D, Savji N, Bussetti AV, Kapoor V, et al. Streptococcus pneumoniae coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza. *PLoS One.* 2009;4:e8540.
  111. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign Management

- Guidelines Committee Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:858-73.
112. Beale R, Janes JM, Brunkhorst FM, Dobb G, Levy MM, Martin GS, et al. Global utilization of low-dose corticosteroids in severe sepsis and septic shock: A report from the PROGRESS registry. *Crit Care.* 2010;14:R102.
  113. Davis WB, Wilson HE, Wall RL. Eosinophilic alveolitis in acute respiratory failure. A clinical marker for a non-infectious etiology. *Chest.* 1986;90:7-10.
  114. Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, Turner J, Metz CA, Murray JF. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138:62-8.
  115. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, et al. High dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1987;317:1565-70.
  116. Calfee CS, Matthay MA. Nonventilatory treatments for acute lung injury and ARDS. *Chest.* 2007;131:913-20.
  117. Meduri GU, Marik PE, Chrousos GP, Pastores SM, Arlt W, Beishuizen A, et al. Steroid treatment in ARDS: a critical appraisal of the ARDS network trial and the recent literature. *Intensive Care Med.* 2008;34:61-9.
  118. Agarwal R, Nath A, Aggarwal AN, Gupta D. Do glucocorticoids decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. *Respirology.* 2007;12:585-90.
  119. Tang BM, Craig JC, Elick GD, Seppelt I, McLean AS. Use of corticosteroid in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2009;37:1594-603.
  120. Webb SA, Seppelt IM, ANZIC Influenza Investigators. Pandemic (H1N1) 2009 influenza ("swine flu") in Australian and New Zealand intensive care. *Crit Care Resusc.* 2009;11:170-2.
  121. Bermejo-Martin JF, Ortiz de Lejarazu R, Pumarola T, Rello J, Almansa R, Ramirez P, et al. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Crit Care.* 2009;13:R201.
  122. Salluh JI, Póvoa P. Corticosteroids for H1N1 associated acute lung injury: is it just wishful thinking? *Intensive Care Med.* 2010;36:1098-9.
  123. Quispe-Laime AM, Bracco JD, Barberio PA, Campagne CG, Rolfo VE, Umberger R, et al. H1N1 influenza A virus-associated acute lung injury: response to combination oseltamivir and prolonged corticosteroid treatment. *Intensive Care Med.* 2010;36:33-41.
  124. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rhodes A, Moreno RP, Silva E, Sprung C, et al. Use of early corticosteroid therapy on ICU admission in patients affected by severe pandemic (H1N1)v influenza A infection. *Intensive Care Med.* 2011;37:272-83.
  125. Brun-Buisson C, Richard JC, Mercat A, Thiébaud AC, Brochard L, REVA-SRLF A/H1N1v 2009 Registry Group. Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:1200-6.
  126. 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.
  127. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, Wrigge H, Pelosi P. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med.* 2009;151:566-76.
  128. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:170-7.
  129. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA.* 2002;287:345-55.
  130. Esteban A, Fernández-Segoviano P, Frutos-Vivar F, Aramburu JA, Najera L, Ferguson ND, et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med.* 2004;141:440-5.
  131. Rodríguez A, Socías L, Guerrero JE, Figueira JC, González N, Maravi-Poma E, et al. Pandemic influenza A in the ICU: experience in Spain and Latin America. *GETGAG/SEMICYUC/(Spanish Working Group on Severe Pandemic Influenza A/SEMICYUC).* *Med Intensiva.* 2010;34:87-94.
  132. Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD, da Silva LF, Schout D, Galas FR, et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:72-9.
  133. GETGAG (Grupo Español de Trabajo Gripe A Grave). Gripe A Pandémica (H1N1)v: Evolución de los pacientes críticos ingresados en 148 Unidades de Cuidados Intensivos de España. Informe Final. 2011.
  134. Belenguer-Muncharaz A, Reig-Valero R, Altaba-Tena S, Casero-Roig P, Ferrándiz-Sellés A. Utilización de la ventilación mecánica no invasiva en neumonía grave por virus H1N1. *Med Intensiva.* 2011;35:470-7.
  135. Ramsey CD, Funk D, Miller 3rd RR, Kumar A. Ventilator management for hypoxemic respiratory failure attributable to H1N1 novel swine origin influenza virus. *Crit Care Med.* 2010;38:e58-65.
  136. Ochagavia A, Blanch L, Lopez-Aguilar J. Utility of recruitment maneuvers (con). *Med Intensiva.* 2009;33:139-43.
  137. Rocco PR, Pelosi P, de Abreu MG. Pros and cons of recruitment maneuvers in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Expert Rev Respir Med.* 2010;4:479-89.
  138. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, Stewart TE, Mehta S, Lapinsky SE, et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:1156-63.
  139. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, Polli F, Adhikari NK, Latini R, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2010;36:585-99.
  140. Biatto JF, Costa EL, Pastore L, Kallas EG, Deheinzelin D, Schettino G. Prone position ventilation, recruitment maneuver and intravenous zanamivir in severe refractory hypoxemia caused by influenza A (H1N1). *Clinics (Sao Paulo).* 2010;65:1211-3.
  141. Sud S, Sud M, Friedrich JO, Meade MO, Ferguson ND, Wunsch H, et al. High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;340:c2327.
  142. Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, Granton JT, Cook DJ, Meade MO. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007;334:779.
  143. Mamas MA, Frase D, Neyses L. Cardiovascular manifestations associated with influenza virus infection. *Int J Cardiol.* 2008;130:304-9.
  144. Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Augarde R, Fellahi JL, Prin S, Page B, et al. Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ventilation: incidence, clinical implications, and prognosis. *Crit Care Med.* 2001;29:1551-5.
  145. Osman D, Monnet X, Castelain V, Anguel N, Warszawski J, Teboul JL, et al. Incidence and prognostic value of right ventricular failure in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2009;35:69-76.

146. Chacko B, Peter JV, Pichamuthu K, Ramakrishna K, Moorthy M, Karthik R, et al. Cardiac manifestations in patients with pandemic (H1N1) 2009 virus infection needing intensive care. *J Crit Care*. 2011 [Epub ahead of print].
147. Martin SS, Hollingsworth CL, Norfolk SG, Wolfe CR, Hollingsworth JW. Reversible cardiac dysfunction associated with pandemic 2009 influenza A(H1N1). *Chest*. 2010;137:1195–7.
148. Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:601–10.
149. Akritidis N, Mastora M, Baxevanos G, Dimos G, Pappas G. Electrocardiographic abnormalities in patients with novel H1N1 influenza virus infection. *Am J Cardiol*. 2010;106:1517–9.
150. Erden I, Erden EC, Ozhan H, Basar C, Yildirim M, Yalçın S, et al. Echocardiographic manifestations of pandemic 2009 (H1N1) influenza A virus infection. *J Infect*. 2010;61:60–5.
151. Wong I, Vuylsteke A. Use of extracorporeal life support to support patients with acute respiratory distress syndrome due to H1N1/2009 influenza and other respiratory infections. *Perfusion*. 2011;26:7–20.
152. Napolitano LM, Park PK, Raghavendran K, Bartlett RH. Non-ventilatory strategies for patients with life-threatening 2009 H1N1 influenza and severe respiratory failure. *Crit Care Med*. 2010;38 Suppl:e74–90.
153. Zapol WM, Snider MT, Hill I, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA*. 1979;242:2193–6.
154. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, Clemmer TP, Orme Jr JF, Weaver LK, et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO<sub>2</sub> removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:295–305.
155. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1351–63.
156. Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, et al., Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2009;302:1888–95.
157. Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, Peris A, Cianchi G, Braschi A, et al. The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks. *Intensive Care Med*. 2011;37:1447–57.
158. Bonastre J, Suberviola B, Pozo JC, Guerrero JE, Torres A, Rodríguez A, et al. Uso de oxigenador de membrana extracorpórea (ECMO) en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave refractaria en la epidemia de gripe estacional 2010-2011 por influenza A(H1N1) en España. *Med Intensiva*. 2011, doi: 10.1016/j.medin.2011.12.004.
159. Freed DH, Henzler D, White CW, Fowler R, Zarychansky R, Hutchison J, et al. Extracorporeal lung support for patients who had severe respiratory failure secondary to influenza A (H1N1) 2009 infection in Canada. *Can J Anesth*. 2010;57:240–7.
160. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). H1N1 Specific Supplements to the ELSO General Guidelines. Extracorporeal Life Support Organization [Acceso 31 Julio de 2011]. Disponible en: [www.else.med.umich.edu/H1N1.htm](http://www.else.med.umich.edu/H1N1.htm)
161. Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, Miskulin J, McGillicuddy JW, Schuerer DJ, et al. Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann Surg*. 2004;240:595–607.
162. World Health Organization: Influenza/Vaccines. Disponible en: <http://www.who.int/influenza/vaccines/en/>
163. Fiore AE, Bridges CB, Cox NJ. Seasonal influenza vaccines. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2009;333:43–82.
164. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad de España: La gripe. Disponible en: <http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/gripe/gripe.htm>
165. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, Bawazeer GA, Al-Ansary LA, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;7:CD001269.
166. Kissling E, Valenciano M, I-MOVE case-control studies team. Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness in Europe, 2010/11: I-MOVE, a multicentre case-control study. *Euro Surveill*. 2011;16:pii: 19818.
167. Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, Mullooly JP, Hak E. Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. *N Engl J Med*. 2007;357:1373–81.
168. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med*. 2003;348:1322–32.
169. Ortiz Arjona MA, Abd Elaziz KM, Caballero Lanzas JM, Farouk Allam M. Coverage and side effects of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine among primary health care workers. *Vaccine*. 2011;29:6366–8.
170. Hakim H, Gaur AD, McCullers JA. Motivating factors for high rates of influenza vaccination among healthcare workers. *Vaccine*. 2011;29:5963–9.
171. Mallory RM, Malkin E, Ambrose CS, Bellamy T, Shi L, Yi T, et al. Safety and immunogenicity following administration of a live, attenuated monovalent 2009 H1N1 influenza vaccine to children and adults in two randomized controlled trials. *Plos One*. 2010;5:e13755.
172. Wu J, Xu F, Lu L, Lu M, Miao L, Gao T, et al. Safety and Effectiveness of a 2009 H1N1 Vaccine in Beijing. *N Engl J Med*. 2010;363:2416–23.
173. Fu C, Xu J, Tan H, Wang M. Serious adverse reactions should be further monitored after influenza A (H1N1) vaccination among children: postmarketing experience with 570 000 vaccinations between October 2009 August 2010 in Guangzhou, China. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:631–2.
174. Liang X, Li L, Liu D, Li K, Wu W, Zhu B, et al. Safety of Influenza A (H1N1) Vaccine in Postmarketing Surveillance in China. *New Engl J Med*. 2011;364:638–47.
175. Donnini I, Scappini B, Guidi S, Longo G, Bosi A. Acquired severe aplastic anemia after H1N1 influenza virus vaccination successfully treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Ann Hematol*. 2011, doi:10.1007/s00277-011-1278-0.
176. Deeks SL, Lim GH, Simpson MA, Rosella L, Mackie CO, Achonu C, et al. Estimating background rates of Guillain-Barré Syndrome in Ontario in order to respond to safety concerns during pandemic H1N1/09 immunization campaign. *BMC Public Health*. 2011;11:329.
177. Sejvar JJ, Pfeifer D, Schonberger LB. Guillain-Barré syndrome following influenza vaccination: causal or coincidental? *Curr Infect Dis Rep*. 2011;13:387–98.
178. Grimaldi-Bensouda L, Alperovitch A, Besson G, Vial C, Cuisset JM, Papeix C, et al. Guillain-Barré Syndrome, influenza-like illnesses, and influenza vaccination during seasons with and without circulating A/H1N1 viruses. *Am J Epidemiol*. 2011;174:326–35.
179. Tsai TF, Crucitti A, Nacci P, Nicolay U, della Cioppa G, Ferguson J, et al. Explorations of clinical trials and pharmacovigilance databases of MF59<sup>®</sup>-adjuvanted influenza vaccines for associated cases of narcolepsy. *Scand J Infect Dis*. 2011;43:702–6.

180. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends restricting use of Pandemrix [consultado 15 Jul 2011]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2011/07/news\\_detail\\_001312.jsp&murl=menus/news\\_and\\_events/news\\_and\\_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/07/news_detail_001312.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
181. Moro PL, Broder K, Zheteyeva Y, Walton K, Rohan P, Sutherland A, et al. Adverse events in pregnant women following administration of trivalent inactivated influenza vaccine and live attenuated influenza vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2009. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:146.e1-7.
182. Moro PL, Broder K, Zheteyeva Y, Revzina N, Tepper N, Kissin D, et al. Adverse events following administration to pregnant women of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205:473.e1-9.
183. Herberts C, Melgert B, van der Laan JW, Faas M. New adjuvanted vaccines in pregnancy: what is known about their safety? *Expert Rev Vaccines.* 2010;9:1411-22.
184. Tavares F, Nazareth I, Monegal JS, Kolte I, Verstraeten T, Bauchau V. Pregnancy and safety outcomes in women vaccinated with an AS03-adjuvanted split virion H1N1 (2009) pandemic influenza vaccine during pregnancy: A prospective cohort study. *Vaccine.* 2011;29:6358-65.
185. Enzler MJ, Berbari E, Osmon DR. Antimicrobial Prophylaxis in Adults. *Mayo Clin Proc.* 2011;86:686-701.