

# **INFLUENZA A(H1N1)PDM 2009. PAPEL DE LA MEDICINA INTENSIVA DURANTE LA PANDEMIA Y POST-PANDEMIA.**

---



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

Tesis Doctoral

RD 1393 / 2007

**Marcos Pérez Carrasco**

Director

Dr. Joan Ramon Masclans Enviz

Tutor

Prof. Dr. Ferrán Morell Brotad

Programa de doctorado en Medicina

Barcelona 2015





Medicina Intensiva

## AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL

El Dr. Joan Ramon Masclans Enviz, jefe de servicio del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario del Mar

### CERTIFICA:

Que la tesis que lleva por título **“Influenza A(H1N1)pdm 2009. Papel de la Medicina Intensiva durante la pandemia y post-pandemia”**, presentada para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido realizada bajo mi dirección. Una vez finalizada, autorizo su presentación para ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Para que quede constancia firmo la presente en Barcelona, Octubre de 2015.

A handwritten signature in blue ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke.

Dr. Joan Ramon Masclans Enviz



## AUTORIZACIÓN DEL TUTOR DE LA TESIS DOCTORAL

El Dr. Ferrán Morell Brotad, Profesor Emérito Laboral de la Universidad Autónoma de Barcelona.

### CERTIFICA:

Que la tesis que lleva por título **“Influenza A(H1N1)pdm 2009. Papel de la Medicina Intensiva durante la pandemia y post-pandemia “**, presentada para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido realizada bajo mi tutorización. Una vez finalizada, autorizo su presentación para ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Para que quede constancia firmo la presente en Barcelona, Octubre de 2015.



Dr. Ferrán Morell Brotad



<b>Agradecimientos</b>	<b>11</b>
<b>Abreviaturas</b>	<b>13</b>
<b>Resumen</b>	<b>15</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>17</b>
<b>1.1. Infección viral</b>	<b>17</b>
1.1.1. <i>Epidemiología viral: Endemia, Brote, Epidemia y Pandemia</i>	19
1.1.2. <i>Síndrome respiratorio agudo grave</i>	22
1.1.3. <i>Influenza A (H5N1)</i>	23
1.1.4. <i>Influenza A (H1N1)pdm 2009</i>	24
<b>1.2. Virus Influenza</b>	<b>25</b>
1.2.1. <i>Virus. Generalidades</i>	25
1.2.2. <i>Virus Influenza y tipología</i>	27
1.2.2.1. Estructura antigénica y clasificación	31
1.2.2.1.1. Antígenos profundos o internos	31
1.2.2.1.2. Antígenos superficiales	31
1.2.2.2. Variables antigénicas	32
1.2.2.2.1. Periodos de prevalencia de las variantes	34
1.2.2.3. Virus Influenza tipo A	34
1.2.2.4. Virus Influenza tipo B	35
1.2.2.5. Virus Influenza tipo C	35
1.2.3. <i>Formas de Enfermedad por virus influenza en la comunidad</i>	36
1.2.4. <i>Transmisión y “brotes”. Periodo epidémico</i>	37
1.2.4.1. Grupos y factores de riesgo	38
1.2.5. <i>Patogénesis</i>	38
1.2.5.1. Replicación viral	39
1.2.5.2. Respuesta inmune	39
1.2.6. <i>Características clínicas</i>	40
1.2.6.1. Periodo de incubación, curso y resolución de la infección	41
1.2.6.2. “Influenza Like Illness”. Formas graves de presentación	41
1.2.6.3. Grupos especiales	43
1.2.6.3.1. Jóvenes, ancianos, embarazadas, obesos e inmunodeprimidos	44
1.2.7. <i>Diagnóstico</i>	46
1.2.7.1. Datos de laboratorio	46

## Tabla de Contenido

1.2.7.2. Diagnóstico virológico	48
1.2.7.2.1. Métodos indirectos	49
1.2.7.2.2. Métodos directos	50
1.2.7.2.2.1. Cultivo viral	50
1.2.7.2.2.2. Identificación de antígenos virales	52
1.2.7.2.2.3. RT-PCR	53
1.2.7.2.2.4. rt-RT PCR (PCR en tiempo real)	54
1.2.7.3. Diagnóstico de co-infección viral o bacteriana y sobreinfección bacteriana	56
1.2.7.3.1. Co-infección viral	56
1.2.7.3.2. Co-infección y sobreinfección bacteriana	57
<i>1.2.8. Tratamiento</i>	<i>58</i>
1.2.8.1. Tratamiento específico antiviral	59
1.2.8.1.1. Tratamiento antivírico. Vacunación y Quimioprofilaxis	59
1.2.8.1.1.1. Vacunación	61
1.2.8.1.1.2. Quimioprofilaxis	62
1.2.8.1.2. Oseltamivir	62
1.2.8.1.3. Otros inhibidores de la neuroaminidasa	65
1.2.8.1.4. Resistencias a Antivíricos	65
1.2.8.1.5. Tratamiento Antibacteriano Coadyuvante	67
1.2.8.1.6. Tratamiento durante la Pandemia	67
1.2.8.2. Manejo de la insuficiencia respiratoria	68
1.2.8.2.1. Oxigenoterapia Convencional	70
1.2.8.2.2. Oxigenoterapia de Alto flujo	72
1.2.8.2.2.1. Concepto de humidificación	73
1.2.8.2.2.2. Concepto de Alto flujo	75
1.2.8.2.2.3. Utilización de la OAF en la insuficiencia respiratoria aguda	78
1.2.8.2.3. Ventilación Mecánica	82
1.2.8.2.3.1. VM No invasiva	84
1.2.8.2.3.1.1. Definición y principios básicos	84
1.2.8.2.3.1.2. VMNI en los pacientes con agudización de la EPOC	88
1.2.8.2.3.1.3. VMNI en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva	89
1.2.8.2.3.1.3. Eficacia de la VMNI en las infecciones pulmonares bacterianas	90
1.2.8.2.3.1.4. Eficacia de la VMNI en las infecciones pulmonares virales	91

1.2.8.2.3.2. Ventilación Mecánica Invasiva	92
1.2.8.2.3.2.1. Criterios generales de inicio de la VMI	92
1.2.8.2.3.2.2. VMI y pandemias	93
<b>1.3. Periodo post-pandémico</b>	<b>95</b>
1.3.1. Concepto epidemiológico	95
1.3.2. Intensidad de los brotes	97
1.3.3. Subtipos virales	97
1.3.4. Grupos de población de riesgo	97
1.3.5. Periodicidad de las fases post-pandemia (inter-pandemia)	98
<b>2. Hipótesis y Objetivos</b>	<b>99</b>
2.1. Hipótesis	99
2.2. Objetivo principal	99
2.3. Objetivos secundarios	100
<b>3. Metodología</b>	<b>101</b>
<b>4. Resultados y Publicaciones Originales</b>	<b>107</b>
4.1. Estudio 1. Early non-invasive ventilation treatment for severe influenza pneumonia	109
4.2. Estudio 2. Oxigenoterapia de alto flujo en pacientes con infección respiratoria aguda grave por influenza A(H1N1)pdm 2009	119
4.3. Estudio 3. Influenza infection In the intensive care unit: Four years after 2009 pandemic	131
4.3.1. Material suplementario	140
4.3.2. Resultados suplementarios	141
4.4. Resumen Global de los Resultados	143
<b>5. Discusión</b>	<b>147</b>
<b>6. Conclusiones</b>	<b>155</b>
<b>7. Bibliografía</b>	<b>157</b>
<b>8. Anexos</b>	<b>183</b>
8.1. Otras Publicaciones Originales	183



# Agradecimientos

---

*La conclusión de esta Tesis Doctoral es el resultado de un largo camino recorrido durante los últimos años. Junto a las esperadas respuestas que dan luz a la hipótesis planteada, se presentan los recuerdos de momentos, sentimientos y personas que de un modo u otro, han hecho posible su finalización. En concreto, las personas que me han ayudado a cumplir este objetivo, sin las cuales tal misión hubiese sido improbable o mejor dicho imposible y que paso a dar mi más sincero agradecimiento.*

*En primer lugar quiero dar las gracias a mis padres, Mari y Vicente, quienes me inculcaron la tenacidad y responsabilidad tanto en el trabajo como en la vida. Agradezco a mi familia, Pili, Juan Ángel, Oscar, Cris y Vanessa; más que tíos y primos son padres y hermanos. Un recuerdo inspirador es el de mi abuela Celes, quien nos dejó hace unos años, pero que siempre estuvo en los acontecimientos importantes de mi vida.*

*Me gustaría dar las gracias al Dr F Morell, como tutor, y al Dr A Selva por su ayuda en los momentos en que parecía que este barco no tenía viento. De manera muy especial y sincera, agradecer al Dr JR Masclans por su papel fundamental en mi trabajo doctoral. El Dr JR Masclans, o mejor Joan Ramon, a quien no puedo estar más agradecido y que hizo que esta tesis llegase a buen término, siendo un motor constante. Fue la persona que me despertó el interés por la investigación, y quien con su forma de trabajar y trato personal me orientó, animó e impulsó durante los momentos más duros de este camino, abriendo paso cuando más de un muro se interponía. Juntos a ellos, mis compañeros de trabajo han sido parte fundamental para que paso a paso la meta fuese alcanzada.*

*Finalmente, quiero dar las gracias a las personas que más han estado a mi lado durante la realización de esta tesis y han sufrido sus consecuencias: Kuki, quien como si fuese un nieto más me alentó y malcrió durante su realización. Y finalmente Anna, gracias por el apoyo y comprensión que me has dado, así como la paciencia que has demostrado en todo momento. Sin tí, este proyecto difícilmente hubiese dado su fruto.*

# Abreviaturas

---

**ATS:** Sociedad Torácica Americana (del inglés *American Thoracic Society*)

**BIPAP:** Dos niveles de presión positiva en la vía aérea (del inglés *Bilevel positive airway pressure*)

**CDC:** Centro de Control y Prevención de Enfermedades Infecciosas

**CNAF:** Cánulas Nasales de Alto Flujo

**CPAP:** Presión positiva continua de la vía aérea (del inglés *Continuous Positive Airway Pressure*)

**CPK:** Creatin-Fosfoquinasa

**DFA:** Inmunofluorescencia Directa

**EA:** Efectos Adversos

**EAP:** Edema Agudo de Pulmón

**ECP:** Efecto Citopático

**ELISA o EIA:** Ensayo Inmunoenzimático

**EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

**EPP:** Equipo especial de Protección Personal

**ERS:** Sociedad Europea de Respiratorio (del inglés *European Respiratory Society*)

**EV:** Endovenoso

**F<sub>I</sub>O<sub>2</sub>:** Fracción Inspiratoria de Oxígeno

**GTEI:** Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas

**HA:** Hemaglutinina

**ICC:** Insuficiencia Cardíaca Congestiva

**IDSA:** Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (del inglés *Infectious Disease Society of America*)

**IFA:** Inmunofluorescencia Indirecta

**ILI:** Influenza Like Illness

**Inh:** Inhalado

**IRA:** Insuficiencia Respiratoria Aguda

**IRAG:** Infección Respiratoria Aguda Grave

## Abreviaturas

**LDH:** Lactato Deshidrogenasa

**M:** Proteína Matriz

**NA:** Neuroaminidasa

**NF:** Nasofaríngeo

**NP:** Nucleoproteína

**OAF:** Oxigenoterapia de Alto Flujo

**OF:** Orofaringeo

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PaCO<sub>2</sub>:** Presión Arterial de Dióxido de Carbono

**PaO<sub>2</sub>:** Presión Arterial de Oxígeno

**PCr:** Proteína C reactiva

**PCR:** Reacción Compleja de la Polimerasa (del inglés *Polymerasa Chain Reaction*)

**PCT:** Procalcitonina

**PDI:** Pico de Demanda Inspiratorio

**PEEP:** Presión positiva al final de la espiración (del inglés *Pressure End Expiration Positive*)

**PEI:** Periodo Epidémico de Influenza

**RT-PCR:** Reacción Compleja de la Polimerasa mediante Retrotranscripción

**SARS:** Síndrome Respiratorio Agudo Grave (del inglés *Severe Acute Respiratory Syndrome*)

**SDRA:** Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo

**SEMICYUC:** Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias

**SMI:** Servicio de Medicina Intensiva

**SNC:** Sistema Nervioso Central

**SpO<sub>2</sub>:** Saturación de Oxígeno por pulsioximetría

**UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos

**VMI:** Ventilación Mecánica Invasiva

**VMNI:** Ventilación Mecánica No Invasiva

# Resumen

---

La pandemia por virus influenza A(H1N1)pdm09 se caracterizó por una afectación severa de la función respiratoria, por lo que numerosos pacientes afectados requirieron ingreso en el Servicio de Medicina Intensiva (SMI) para su mantenimiento y soporte. Las terapias utilizadas incluyeron los sistemas de oxigenación, diferentes modalidades ventilatorias no invasivas e invasivas. Lamentablemente, las modalidades invasivas se han relacionado con una evolución desfavorable, tanto por la mayor gravedad del paciente que las requiere, como por las complicaciones asociadas a su uso. Los nuevos sistemas de oxigenoterapia de alto flujo y las modalidades de ventilación no invasiva utilizados en pacientes críticos, se presentan como claras alternativas a los medios invasivos. Además, el papel desempeñado por la Medicina Intensiva tanto en la esfera terapéutica como epidemiológica durante y después de la pandemia no ha sido claramente evaluado hasta el momento actual.

Tales premisas han generado el planteamiento de esta Tesis que pretende analizar el papel de la Medicina Intensiva en el manejo no invasivo de la insuficiencia respiratoria aguda por infección por virus influenza A durante la pandemia y post-pandemia. Se incluyen tres estudios originales, presentados dos de ellos como publicaciones indexadas que dan respuesta a las cuestiones planteadas.

La experiencia adquirida con estas terapias durante la pandemia ha facilitado su generalización en el manejo del paciente durante los periodos de pandemia y post-pandemia. Además, ha permitido dar un paso adelante a la Medicina Intensiva en la precocidad del diagnóstico y manejo del paciente.

## Resumen

Los datos necesarios para su elaboración fueron obtenidos de dos fuentes. La primera fuente fue un registro voluntario reclutado por investigadores del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la SEMICYUC, incluyendo pacientes con neumonía viral debido a infección por influenza A(H1N1)pdm09 ingresados en el SMI, estudiando el uso de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI); a través de esta fuente, con los datos del Hospital Universitari Vall d'Hebron se realizó un análisis *post-hoc* que valoraba la utilidad de la oxigenoterapia de alto flujo (OAF) en los pacientes ya seleccionados. La segunda fuente se generó tras el diseño de un estudio observacional prospectivo que evaluaba los pacientes con infección respiratoria aguda grave admitidos en el SMI del Hospital Universitari Vall d'Hebron en un período posterior a la pandemia (tres temporadas). De este modo nos permitió valorar las características virológicas, clínicas y actitudes terapéuticas durante la post-pandemia y compararlas con la pandemia. Todos los estudios se llevaron a cabo con la aprobación del Comité Ético del Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Los principales resultados reflejaron que las terapias de OAF y VMNI son de utilidad en el manejo de la insuficiencia respiratoria aguda por virus influenza A pandémico; el retraso en iniciar la ventilación mecánica invasiva (VMI) tras fracasar las terapias no invasivas no ensombreció el pronóstico final, probablemente debido a la precocidad en detectar el fallo terapéutico y la intubación no demorada en estos casos. Además, los datos clínicos y epidemiológicos facilitaron el diagnóstico y manejo precoz de los pacientes con infección por virus influenza durante la post-pandemia.

# 1. Introducción

---

Un virus (del latín *virus*, que significa toxina o veneno) es una entidad biológica cuyo tamaño varía de 20 a 300nm. Está compuesto por un ácido nucleico (ADN o ARN) encerrado en una cubierta proteica o cápside. De forma aislada carece de metabolismo y se comporta como una partícula inerte, pero en el interior de una célula es altamente patógeno. Los virus son capaces de infectar plantas, animales e incluso bacterias<sup>1</sup>.

## 1.1. Infección viral

Los virus han afectado al hombre desde la antigüedad. Jeroglíficos del antiguo Egipto, 1.400 años A.C., muestran enfermedades como la poliomielitis, aunque en aquel entonces no se conocía el agente causante de la enfermedad como tal<sup>2</sup>.

La primera descripción de una infección viral la encontramos en el siglo X. Al-Razi, médico y humanista, escribe el *“Tratado sobre la viruela y el sarampión”*<sup>3</sup>. El siguiente paso fue dado por Edward Jenner en 1798, cuando relacionó que las personas expuestas a la viruela bovina no padecían la viruela que afectaba a los humanos, aunque desconocía el motivo<sup>4</sup>. Fue la primera forma conocida de inmunidad adquirida.

La primera referencia sobre la existencia de los virus se debe al botánico ruso Dimitri Iosifovich Ivanovski en 1892, a raíz de sus estudios referentes al agente causal de la enfermedad denominada *“mosaico del tabaco”*. Ivanovski usaba un filtro desarrollado por Charles Chamberland en 1884 con unos poros tan pequeños que impedían el paso de bacterias<sup>5</sup>. Demostró que la causa del *“mosaico del tabaco”* no era una bacteria porque tras

## Introducción

filtrar una solución de extractos de hoja de tabaco que presentaban la enfermedad por este filtro, el filtrado resultante era capaz de infectar nuevas hojas. Sugirió que la infección era causada por una toxina producida por las bacterias<sup>6</sup>.

El término virus fue acuñado por el microbiólogo holandés Martinus Beijerinck, quien utilizando métodos basados en el trabajo de Ivanovski, en 1897 desechó la idea de las toxinas. Beijerinck realizó la primera aproximación al concepto de virus al comprobar que el agente causante de la enfermedad del "*mosaico del tabaco*" era capaz de reproducirse, ya que mantenía su poder infeccioso sin diluirse al pasar de unas plantas a otras, acuñando la frase latina "*contagium vivum fluidum*" (que significa "germen soluble de vida")<sup>7</sup>. Ese mismo año, los microbiólogos alemanes Frederick Loeffler y Paul Frosch utilizando una metodología similar, descartaron que el agente causante de la fiebre aftosa del ganado fuera una toxina y llegaron a la conclusión que el agente podía reproducirse<sup>8</sup>.

El primer virus identificado con afectación a humanos fue el virus de la fiebre amarilla por Walter Reed en 1900. Encontró el virus presente en la sangre de los pacientes durante la fase de fiebre y descubrió su propagación a través de los mosquitos<sup>9</sup>. En 1931, Ernest William Goodpasture dio un paso más, consiguiendo el cultivo del virus influenza y otros virus en huevos fecundados de gallinas<sup>10</sup>.

Entre 1938 y 1970 la virología se desarrolló a pasos agigantados gracias a la Biología Molecular. La década de 1940 y 1950 fue la época de los bacteriófagos y los virus de animales. Delbrück, considerado como el padre de la Biología Molecular moderna, desarrolló los conceptos básicos de la Virología<sup>11</sup>. En este periodo salieron a la luz los virus de la hepatitis (1967) y más tarde el virus de la inmunodeficiencia humana en 1981, cuyo

origen se encuentra en el África subsahariana. Recientemente se siguen describiendo otros virus como el SARS Co-V y el ébola, altamente letales.

### 1.1.1. Epidemiología viral: Endemia, Brote, Epidemia y Pandemia

La epidemiología viral es la rama de la ciencia médica que se ocupa del estudio y control de las infecciones virales en los seres humanos. La transmisión de los virus puede ser vertical, de madres a hijos, u horizontal, entre distintas personas. Este último mecanismo es el más común en la población. La transmisión puede realizarse a través del intercambio de sangre o fluidos corporales, relaciones sexuales (VIH, hepatitis B, hepatitis C, virus de Esptein-Barr), alimentos o agua contaminados (norovirus), por vectores como mosquitos (Dengue) y finalmente mediante aerosoles o gotas de Flügge como es el caso de los virus respiratorios (entre ellos el virus influenza)<sup>1</sup>.

El término **endemia** describe la presencia habitual de una enfermedad o un agente infeccioso en una determinada zona geográfica o grupo de población. Habitualmente denota un mayor número de casos de los que son habituales en las zonas no endémicas. El **brote epidémico** se refiere a la aparición de dos o más casos de la misma enfermedad asociados en tiempo, lugar y persona, que implica un aumento significativo de los casos en relación al número de casos observados habitualmente. Cuando este hecho se produce en una comunidad o región definida, superando la incidencia normal prevista, hablaremos de **epidemia**. Si esta área es lo suficientemente extensa, se acompaña de una enfermedad altamente virulenta y un fácil traslado de un sector demográfico a otro, estaremos ante una **pandemia**<sup>12</sup>.

## Introducción

En los dos últimos siglos han sido varios los eventos epidemiológicos virales que han presentado particular interés (Tabla 1) .

**Tabla 1. Resumen de los eventos epidemiológicos virales durante los siglos XX y XXI<sup>13-15</sup>.**

Siglo	Año		Pandemia
Siglo XX	1918 – 1919	Gripe Española (H1N1)	20-100 millones de víctimas
	1957 – 1958	Gripe Asiática (H2N2)	4 millones de víctimas
	1968 – 1969	Gripe de Hong Kong (H3N2)	2 millones de víctimas
	1981 –	VIH/SIDA	> 25 millones de víctimas
	1990	Brote Difteria en la Unión Soviética	1.500 víctimas en 5 años
Siglo XXI	2002	Brote de Polio en la India	1.000 casos
	2003	SARS (CoV)	1.000 víctimas en 2003
	2005	Gripe Aviar (H5N1)	> 300 víctimas
	2009 – 2010	Gripe A (H1N1/09)	19.000 víctimas
	2010	Brote de Cólera en Haití	> 4.700 casos y > 300 víctimas
	2014	Ébola	4.500 víctimas en medio año

En el caso del virus influenza, las pandemias se producen por la convergencia de dos factores clave:

- la aparición de un virus influenza capaz de causar una transmisión sostenida de persona a persona, y
- una escasa o nula inmunidad de la mayoría de las personas frente a ese nuevo tipo de virus.

La infección por virus influenza o conocida comúnmente como “gripe”, fue documentada por primera vez por Hipócrates en el año 400 A.C.<sup>16</sup>.

Desde el año 1510 de nuestra era hasta la actualidad se han contabilizado alrededor de 31 epidemias y pandemias, siendo la más importante la pandemia de 1918, denominada “Gripe Española”, producida por el subtipo H1N1 del virus influenza A. La “Gripe Española”, considerada por algunos la primera pandemia del mundo globalizado, comenzó antes que

terminase la Primera Guerra Mundial. Se considera que el caso índice fue en Fort Riley, Kansas (EEUU), y el origen aviar. Durante el verano de 1918 el virus sufrió diferentes mutaciones que lo transformó en un agente altamente letal. Su entrada en Europa fue a través del puerto francés de Brest (Francia) por donde accedían la mayoría de tropas estadounidenses. El nombre de “Gripe Española” fue debido a que la pandemia recibió una mayor atención por la prensa española que en el resto de Europa, debido a que España no se vio involucrada en la guerra y no censuró la información sobre la enfermedad. Tras la guerra, las condiciones de salubridad casi inexistentes en Europa presentaron la situación ideal para la distribución y propagación de la enfermedad. Después de Europa, el virus se extendió por África, Australia y Asia. Esta pandemia, según registros de la Organización Mundial de la Salud (OMS), causó entre 1918 y 1920 hasta 100 millones de muertes<sup>13,17,18</sup>.

La “Gripe Asiática” siguió a la “Gripe Española”. Se trató de una pandemia por virus Influenza A(H2N2) iniciada en Pekín en 1957. En el mes de abril de ese año afectó a Hong Kong y Singapur, y posteriormente a India y Australia. Durante los meses de mayo y de junio el virus se extendió por todo Oriente. En julio y agosto, afectó a África y finalmente a Europa y Estados Unidos, entre octubre y noviembre. En menos de diez meses el virus alcanzó una distribución mundial. La rápida difusión de la pandemia fue debida principalmente a dos factores: el incremento en la rapidez de los medios de transporte y la mutación sufrida por el virus<sup>18</sup>.

La “Gripe de Hong Kong” fue la tercera pandemia de influenza del siglo XX. Ocurrió en 1968, debido a una nueva variación mayor de la hemaglutinina del virus influenza A(H3N2), también de origen aviar<sup>19</sup>. Su origen probable fue China, desde donde se propagó a todo el mundo, siguiendo las mismas líneas de difusión de la Gripe Asiática.

## Introducción

Finalmente, el 11 de junio del 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró una nueva pandemia por virus influenza A(H1N1), finalizando el 10 de agosto del 2010 con más de 19.000 víctimas<sup>20,21</sup>. Pese a que su nombre inicial fue *Gripe Porcina*, la Organización Mundial de Salud Animal propuso llamarla *Gripe Norteamericana*, por el origen geográfico de aparición, y la Unión Europea la denominó *Nueva Gripe*<sup>22</sup>.

Seguidamente serán comentadas las principales pandemias por virus respiratorios que han afectado al hombre en los últimos años.

### 1.1.2. Síndrome respiratorio agudo grave

El síndrome respiratorio agudo grave (“Severe Acute Respiratory Syndrome” – SARS) se trata de una enfermedad de origen viral producida por un tipo de coronavirus clasificado como SARS Co-V. Descrito por primera vez en la provincia China de Cantón en noviembre de 2002, se propagó rápidamente a través de Hong Kong a otros 37 países a finales de febrero de 2003; siendo Canadá el país no asiático más afectado con 251 casos<sup>23</sup>. Un total de más de 8.000 personas en todo el mundo enfermaron, con una tasa promedio de mortalidad de alrededor del 13%, llegando hasta el 50% en los afectados mayores de 65 años<sup>24</sup>.

Dado el origen animal del coronavirus su mecanismo de transmisión al hombre no queda claro. Sin embargo, la transmisión de persona a persona se produce mediante gotitas respiratorias que pueden depositarse en las mucosas y propagar la infección.

Afectando principalmente a personas adultas, con un periodo de incubación oscilante entre 3 – 7 días, los síntomas prodrómicos apenas se presentan y las primeras manifestaciones clínicas son muy inespecíficas (fiebre, escalofrío, malestar, mialgias, etc.). La evolución de los síntomas respiratorios se caracteriza por tos y disnea, llegando a requerir ingreso en

unidades de cuidados intensivos hasta un 20% de los afectados. En los casos con afectación severa, destaca radiológicamente la presencia de una imagen compatible con neumonía.

Peiris et al. observaron una evolución bifásica de la enfermedad donde, tras una respuesta favorable, se producía un empeoramiento durante la segunda semana. Teniendo en cuenta que la carga viral máxima se observaba al día 10 de enfermedad, el empeoramiento a partir de la segunda semana se ha postulado que sea debido a una respuesta inmunológica<sup>25</sup>.

Sin un tratamiento específico antiviral, su manejo se ha basado en medidas de soporte y tratamiento con rivabirina y esteroides, que iniciados de forma precoz se han asociado a menor mortalidad<sup>26</sup>.

### **1.1.3. Influenza A (H5N1)**

Los virus influenza A afectan a humanos y otras especies animales (aves, cerdos, caballos). La infección de las aves por este tipo de virus hace que se conviertan en su reservorio natural. Dentro de los serotipos que las afectan el H5N1 es uno de los de mayor patogenicidad. La primera aparición de infección por influenza A(H5N1) en humanos fue en Hong Kong (1997). La infección coincidió con una epidemia de gripe aviar causada por la misma cepa. Lo más habitual es la transmisión de ave a humano, que se realiza por contacto con aves infectadas o contaminadas por heces, saliva, sangre y otras secreciones de aves infectadas; también se puede producir por el consumo de su carne poco cocinada. La transmisión de persona a persona también se puede presentar pero en menor grado. Su extensión fue de Asia a Europa y África<sup>27,28</sup>. Hasta octubre del 2005 unas 200 personas estuvieron afectadas con una mortalidad superior al 59%<sup>29</sup>. El último caso conocido se registró en enero del 2014 en Canadá, en un adulto sano que había visitado Beijing (China)

## Introducción

unos días antes. Hasta esa fecha se han notificado un total de 649 casos, 385 de ellos mortales (incluido el último en Canadá).

Presenta un periodo de incubación entre 2 y 8 días, con una sintomatología muy similar a la producida por cualquiera de los virus influenza<sup>27</sup>. Destaca una afectación rápida y severa de la función respiratoria, requiriendo en la mayor parte de los casos la intubación y ventilación mecánica en las primeras 48h de su ingreso en el hospital. Los casos más severos desarrollan fallo multiorgánico y fallecen a los 9 – 10 días de iniciarse la sintomatología. El tratamiento se basa en inhibidores de la neuroaminidasa como oseltamivir y zanamivir y, al igual que en el resto de infecciones por virus influenza, la precocidad del tratamiento mejora el pronóstico.

### **1.1.4. Influenza A (H1N1)pdm 2009**

La última pandemia conocida es la producida por virus influenza A(H1N1) en 2009, que se considera relacionada con la pandemia de 1918. A diferencia de ésta, su origen se debe a la transmisión del virus desde el cerdo al ser humano, y su posterior capacidad de transmisión entre humanos. Su distribución fue predominantemente en adultos jóvenes, embarazadas, obesos, pacientes con comorbilidades e inmunodeprimidos<sup>30</sup>. La clínica se caracterizaba por una afectación respiratoria severa y acompañada frecuentemente de neumonía. Hasta un 25% de los pacientes requirieron hospitalización y un 30% ingresaron en una unidad de cuidados intensivos<sup>27</sup>.

En las próximas secciones se tratará más extensamente esta entidad.

## 1.2. Virus Influenza

### 1.2.1. Virus. Generalidades

Los virus son estructuras cuyo tamaño oscila entre los 24 nm del virus de la fiebre aftosa y los 300 nm de los poxvirus. Algunos filovirus tienen una longitud total de hasta 1400 nm; sin embargo, el diámetro de su cápside es de sólo alrededor de 80 nm.

La estructura básica de un virus, conocida como virión, está compuesta de una molécula de ácido nucleico (ADN o ARN) y una envoltura proteica. En algunos de ellos se puede añadir la presencia de alguna enzima, bien junto al ácido nucleico, como la transcriptasa inversa de los retrovirus, o bien en la envoltura, para facilitar la apertura de una brecha en la membrana de la célula huésped.

La envoltura proteica recibe el nombre de cápside. Está formada por unas subunidades idénticas denominadas capsómeros. Los capsómeros son proteínas globulares, codificadas por el genoma viral y su forma sirve de base para la distinción morfológica y antigénica del virus. Los capsómeros a su vez, están compuestos por unidades menores denominadas protómeros. Las proteínas estructuralmente asociadas con el ácido nucleico se denominan nucleoproteínas, mientras que la asociación de las proteínas de la cápside viral con el ácido nucleico se denomina nucleocápside.

Atendiendo a la forma de la cápside, se pueden distinguir los siguientes tres tipos básicos de virus:

1. Virus cilíndricos o helicoidales: en este tipo de virus, los capsómeros, que son de un solo tipo, se ajustan en una estructura helicoidal en torno a un eje central donde se encuentra una hélice simple de ácido nucleico. Esta estructura se traduce en un

## Introducción

virión con forma de varilla o filamento con una gran diversidad, desde los muy cortos y rígidos hasta los muy largos y flexibles. Un ejemplo sería el *virus del mosaico del tabaco*.

2. Virus icosaédricos: los capsómeros se ajustan formando un icosaedro regular y dejando un hueco central donde se sitúa el ácido nucleico fuertemente apilado. El icosaedro es la estructura cuasi-esférica más eficiente y robusta que se puede construir a partir del ensamblaje de varias piezas. Esta estructura se traduce en una apariencia esférica de los virus cuando se observan al microscopio. Un ejemplo lo constituyen los adenovirus.
3. Virus complejos: los virus complejos, con pequeñas variantes, responden a la siguiente estructura general:
  - Una cabeza de estructura icosaédrica que alberga el ácido nucleico.
  - Una cola de estructura helicoidal que constituye un cilindro hueco.
  - Un collar de capsómeros entre la cabeza y la cola.
  - Una placa basal, al final de la cola, con unos puntos de anclaje que sirven para fijar el virus a la membrana celular.

Un ejemplo de este tipo de virus serían la mayoría de virus bacteriófagos (que infectan bacterias).

Muchos virus, exteriormente a la cápside, presentan una envoltura de características similares a una membrana plasmática: doble capa fosfolipídica y proteínas, muchas de ellas glicoproteínas que proyectan salientes hacia el exterior llamados espículas. La cápside de estos virus suele ser icosaédrica, aunque también los hay con cápside helicoidal. Se interpreta que la envoltura lipoproteica es un resto de la membrana de la célula infectada donde se ha formado el virus, ya sea de la membrana citoplasmática que rodea la célula, o

de las membranas internas como la membrana nuclear o el retículo endoplasmático. Esta membrana es integrada en el virus por las proteínas codificadas por el genoma viral, sin embargo los lípidos y carbohidratos en sí mismos no son codificados sino que se obtienen de la célula huésped.

La envoltura lipoproteica puede dar al virión algunas ventajas, como por ejemplo, la protección contra ciertas enzimas y químicos. Puede incluir glicoproteínas que funcionan como moléculas receptoras permitiendo que las células huéspedes la reconozcan y se unan a estos viriones, dando lugar a la adsorción del virión por parte de la célula. La mayoría de los virus con envoltura dependen de ésta para su infectividad. Un ejemplo de este tipo de virus lo constituye el virus influenza.

### 1.2.2. Virus Influenza y tipología

El virus influenza tradicionalmente se había incluido dentro del orden de los mixovirus, virus ARN de tamaño medio y forma esférica, constituidos por una envoltura de naturaleza lipoproteica, cubierta de proyecciones y una nucleocápside flexible, en forma de tubo, compuesta por ribonucleoproteínas con simetría helicoidal.

Los lípidos de la envoltura hacen que los virus sean muy sensibles al éter y a los agentes externos, y las proyecciones presentan la propiedad de aglutinar los hematíes de diversas especies de animales y aves (hemaglutinación).

El nombre *mixovirus* deriva de su afinidad por la mucina, mucoproteína que se encuentra en el moco y líquidos orgánicos (suero sanguíneo), así como en los receptores de las membranas de las células epiteliales y de los hematíes, responsables del fenómeno de hemaglutinación y hemadsorción.

## Introducción

El orden mixovirus incluye a las familias *Orthomyxoviridae* y *Paramyxoviridae*, con características diferenciales propias (Tabla 2).

**Tabla 2. Características de las familias de los mixovirus<sup>1</sup>.**

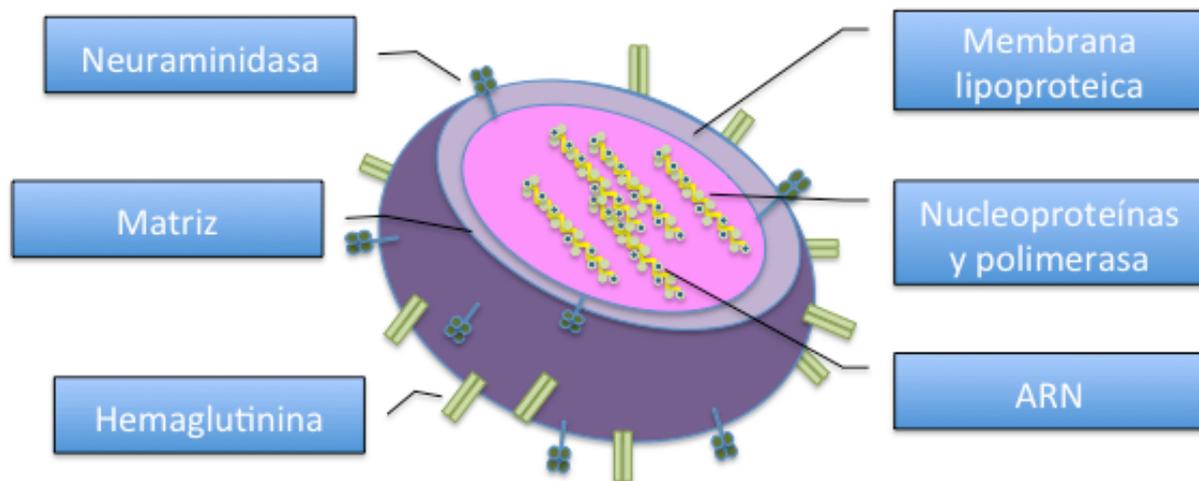
	<b>Orthomyxoviridae</b>	<b>Paramyxoviridae</b>
<b>Virión</b>		
Forma y tamaño	Esférica, 80-120 nm Filamentosa, 80-120x400 nm	Esférica(pleomorfa), 125-250nm Filamentosa (ocasional)
<b>Membrana y proyecciones</b>		
Hemaglutinina y Neuroaminidasa separadas	Sí	No
Hemolisina	No	Sí
Variabilidad antigénica	Sí	No
<b>Nucleocápside</b>		
Diámetro	9 nm	14 - 18nm
Genoma segmentado	Sí (8)	No
<b>Célula infectada</b>		
Localización nucleocápside	Núcleo	Citoplasma
Inclusiones citoplasmáticas	No	Sí
Formación de sincitios	No	Sí

La familia *Orthomyxoviridae* comprende los tres virus influenza, cada uno con su género y especie correspondiente (Tabla 3)<sup>31</sup>.

**Tabla 3. Clasificación según el Comité Internacional de Taxonomía de Virus del orden previamente conocido como *mixovirus*.**

<b>Familia</b>	<b>Subfamilia</b>	<b>Género</b>	<b>Especie</b>
<i>Orthomyxoviridae</i>		<i>Influenzavirus A</i>	Influenza A
		<i>Influenzavirus B</i>	Influenza B
		<i>Influenzavirus C</i>	Influenza C
		<i>Thogotovirus</i>	Thogotovirus Dhorivirus
<i>Paramyxoviridae</i>	<i>Paramyxovirinae</i>	<i>Respirovirus</i>	Virus parainfluenza Tipos 1, 2, 3, 4 y 5
		<i>Rubulavirus</i>	Virus de la parotiditis
		<i>Morbillivirus</i>	Virus del sarampión
	<i>Pneumovirinae</i>	<i>Pneumovirus</i>	Virus respiratorio sincitial
		<i>Metapneumovirus</i>	Metapneumovirus humano

El virión del virus influenza presenta en general una forma esférica, de 80 – 120nm de diámetro, pero a veces adopta una forma alargada de hasta 400nm sobretodo en virus recién aislados. Está compuesta de una envoltura cubierta de proyecciones, que recubre una núcleo-cápside segmentada de simetría helicoidal (Figura 1).



**Figura 1. Representación esquemática del virus influenza<sup>1</sup>.**

La envoltura presenta dos capas: una capa externa, de naturaleza lipídica (bicapa lipídica), derivada de la membrana citoplasmática de la célula huésped, y una capa interna, constituida por una proteína de información viral, de bajo peso molecular, que representa el 33% de todas las proteínas y aporta estabilidad al virión. Es la proteína matriz o M.

Las proyecciones están constituidas por polímeros de glicoproteínas, que presentan actividad de hemaglutinina (HA) o de neuraminidasa (NA).

Las proyecciones de HA, aproximadamente 1.000 por virión, tienen una forma alargada de sección triangular (14x4nm), con la extremidad libre de forma globular. Están constituidas por tres poli-péptidos (trímeros) y cada uno se descompone a su vez en dos subunidades HA1 y HA2, de 50.000 y 25.000 PM, respectivamente. Por la extremidad hidrófoba se unen a

## Introducción

la capa lipídica de la envoltura y por su extremidad hidrófila (HA1) presentan la propiedad de fijarse a los receptores mucoproteicos de los hematíes y de las células del epitelio respiratorio; siendo responsables del fenómeno de hemaglutinación y de la fijación del virus a las células, como primer paso de su penetración y replicación (responsable del fenómeno de la hemadsorción). Gracias a los métodos de difracción por rayos X se ha podido determinar la ultra estructura de la HA, constituida por una región alargada compuesta por HA2 y parte de HA1 y una región globular más externa constituida por HA1. En esta zona, mediante anticuerpos monoclonales, se han podido identificar 4 grupos determinados que son variables.

Las proyecciones de NA son menos frecuentes ( $\pm 200$ ), en forma de seta, compuestas de una cabeza (8x5nm) y un filamento (10nm). La cabeza está constituida por la asociación de 4 glicopéptidos (tetramero), que presentan actividad fermentativa; esto significa que al actuar sobre el ácido N-acetilneuramínico o ácido siálico, principal componente de los receptores celulares, los destruye produciendo el fenómeno de la elución o separación del virus de los glóbulos rojos. Además, interviene en la liberación del virus de las células infectadas evitando su agregación a la superficie de la célula, este fenómeno se relaciona con su capacidad infectiva.

La nucleocápside presenta simetría helicoidal, en forma de tubo flexible de 9nm de diámetro, dividido en 8 segmentos, constituidos cada uno de ellos por una molécula de ARN monocatenario de polaridad negativa, asociado con múltiples moléculas de una misma nucleoproteína (NP) y una o más moléculas de polimerasa o transcriptasa (P1, P2 y P3), que codifican 10 proteínas de las cuales 7 constituyen antígenos estructurales del virión (HA, NA, M1, NP, P1, P2 y P3) y 3 antígenos no estructurales (M2, NS1 y NS2) que se encuentran en

las células infectadas. La nucleocápside no presenta carácter infeccioso. Su estructura fragmentada explica su labilidad genética y la facilidad con que se producen reagrupaciones genómicas.

El virus influenza tipo C presenta un genoma dividido en 4 – 5 fragmentos y en las proyecciones, y un segmento que destruye el receptor celular, distinto de la NA.

### **1.2.2.1. Estructura antigénica y clasificación**

#### ***1.2.2.1.1. Antígenos profundos o internos***

Están constituidos por la proteína M y la NP, que por extracción forma el antígeno soluble. Son antígenos relativamente estables, presentan especificidad de tipo. Inducen la producción de anticuerpos no protectores que se demuestran por reacciones de fijación del complemento y de inmunodifusión.

#### ***1.2.2.1.2. Antígenos superficiales***

Están constituidos por la HA y la NA. Cada uno está compuesto por diversos antígenos o factores antigénicos, que según su especificidad pueden dividirse en dos clases:

- antígenos específicos de subtipo: comunes en todas las cepas del subtipo
- antígenos específicos de cepa: que permiten dividir los subtipos en cepas.

Son antígenos inestables que pueden dar lugar a variaciones antigénicas mayores o menores, las cuales se demuestran por reacciones de inhibición de la hemaglutinación y de la actividad neuraminidásica.

La HA es el antígeno protector por excelencia, dado que induce la aparición de anticuerpos neutralizantes, que inhibe la fijación del virus y, por tanto, la infección; los anticuerpos frente a la NA no evitan la infección pero reducen la infectividad del virus y su difusión a

## Introducción

otras células del epitelio respiratorio, disminuyendo la gravedad y la eliminación del virus al exterior.

### 1.2.2.2. Variables antigénicas

Los virus influenza se dividen por antígenos profundos en tres tipos: A, B y C. El tipo A se subdivide por sus antígenos superficiales comunes en subtipos y éstos, por sus antígenos específicos de cepas en cepas o variantes antigénicas. Hasta el presente se han identificado 22 subtipos (13 H y 9 N ), de modo que los virus que afectan propiamente a los humanos corresponden a tres subtipos de H (H1, H2 y H3) y dos subtipos de N (N1 y N2). Dando lugar a tres subtipos de virus de transmisión humana más importantes: H1N1, H2N2 y H3N2. Los tipos B y C no presentan subtipos descritos.

La notación de virus influenza de origen humano se basa en la característica antigénica de las nucleoproteínas (NP) y de los antígenos proteínicos de la matriz (M) para cada género.

Cada género incluye diferentes cepas o subtipos que se designan siguiendo este criterio:

- Tipo de virus influenza
- Lugar de origen
- Número de cepa
- Año de aislamiento
- Subtipo según estructura HA/NA

En los virus de origen animal además se especifica el huésped animal.

El virus influenza tipo A presenta una gran tendencia a sufrir variaciones en la mayoría de sus antígenos. Las mejor conocidas son las que afectan a los genes que codifican los antígenos de superficie (HA y NA), con variaciones mayores y menores. Pese a que los antígenos más profundos son más estables, se han descrito variaciones en las

nucleoproteínas y ARN. Las variaciones mayores afectarán al genoma condicionando la aparición de nuevos antígenos en HA o NA, o ambos (*antigenic shift*), fenómeno que se produce cada 10-20 años, apareciendo nuevos subtipos. Tales variaciones son detectadas inicialmente en HA y posteriormente en NA.

El mecanismo de la variación se debe al reagrupamiento de segmentos genómicos entre virus humanos y animales de la misma especie, facilitado por un ácido nucleico segmentado que puede replicarse independientemente. Estos fenómenos se han demostrado *in vivo* e *in vitro*.

Estas variaciones aparecen en zonas concretas que dada la falta de inmunización frente a las mismas permiten una difusión rápida en forma de epidemia y posterior pandemia.

Las variaciones menores se producen en partes muy limitadas del genoma, probablemente en epítopes de la HA que producen una mutación. Se conoce como *fenómeno del cambio o deslizamiento antigénico* y condiciona la aparición de variantes antigénicas, siendo las personas inmunizadas las que actúan como mecanismo de selección de nuevas mutaciones. Se considera que deben haber variaciones en dos ó más epítopes de la HA para que la variación tenga significación epidemiológica.

Estudios genéticos han demostrado que las diferencias de contenido en aminoácidos en la HA fueron del 58% entre H1 y H2, y del 36% entre H2 y H3, mientras que las diferencias en las variantes menores fueron del 1% al año.

Estas variantes se han detectado en todos los subtipos del tipo A y condicionan los brotes inter-pandémicos, cuya intensidad se relaciona con la importancia de las variaciones.

El tipo B presenta variaciones menos frecuentemente y en el tipo C no se han detectado.

### ***1.2.2.2.1. Periodos de prevalencia de las variantes***

Los primeros virus aislados en 1933, relacionados con la gripe porcina, presentaron la composición antigénica H1N1, perdurando durante muchos años con pequeñas variaciones desde 1946.

En 1957 aparece una nueva variante que representa una profunda variación de los dos antígenos de superficie, H2N2, dando como resultado la pandemia de la Gripe Asiática. En 1968 aparece la tercera variante, H3N2, predominando hasta la actualidad. La variante que aparece en 1977, pertenece al subtipo H1N1, lo que significa la aparición de esta mutación tras 30 años de ausencia. Las cepas aisladas de este virus en 1978 presentaron los antígenos de superficie semejantes al subtipo H1N1, mientras que los de profundidad eran semejantes al H3N2. Las variantes menores se han detectado en todos los subtipos y son las causantes de los brotes inter-pandémicos.

La aparición del subtipo H1N1 ha modificado el esquema que se tenía del virus gripal en que nuevas variantes han ido apareciendo paulatinamente y sustituyendo a las anteriores. Este nuevo esquema de presentación se caracteriza por haber predominado en épocas anteriores y por no sustituir a las anteriores. Esto ha permitido observar la circulación simultánea de virus H3N2 y H1N1, presentando infecciones mixtas y fenómenos de recombinación.

### ***1.2.2.3. Virus Influenza tipo A***

Las aves acuáticas salvajes son los huéspedes naturales de los numerosos subtipos de virus influenza A. En ocasiones se pueden transmitir a otras especies, lo que puede provocar epidemias en la población de aves para consumo humano, o afectar directamente al hombre con la consiguiente pandemia potencial. De los tres géneros causantes de

enfermedad, los virus de tipo A son los patógenos más agresivos. Los serotipos que han sido confirmados en humanos son :

- H1N1, responsable de la Gripe Española en 1918 y pandemia de 2009
- H2N2, responsable de la Gripe Asiática en 1957
- H3N2, responsable de la Gripe de Hong Kong en 1968
- H5N1, responsable de la pandemia en 2007/08
- H7N7
- H1N2, endémico en humanos y cerdos
- H9N2
- H7N2
- H7N3
- H10N7.

#### **1.2.2.4. Virus Influenza tipo B**

El virus influenza B infecta casi exclusivamente al hombre, siendo la foca el único animal susceptible de ser infectado. Presenta una tasa de mutación de 2 a 3 veces más baja que el tipo A, lo que indica una menor diversidad genética, conociéndose un solo serotipo del grupo. Debido a este motivo, un cierto grado de inmunidad es adquirido durante la infancia pero su grado de mutación es suficiente para impedir una inmunidad completa y definitiva. Esta mínima diversidad unido a su limitado rango de huéspedes determina la ausencia de pandemias de virus B.

#### **1.2.2.5. Virus Influenza tipo C**

Afecta a humanos y cerdos, causando cuadros graves y epidemias locales en animales. Es menos frecuente que los anteriores y puede ser responsable de cuadros banales en niños.

### **1.2.3. Formas de Enfermedad por virus influenza en la comunidad**

La enfermedad por virus influenza en la comunidad se presenta habitualmente de dos formas diferenciadas: epidémica o pandémica, que dependen fundamentalmente del grado de inmunidad de la población, de la variación antigénica del virus, de la transmisibilidad y de la virulencia del virus. Todas estas propiedades son poligénicas.

La forma pandémica se debe a una variación antigénica mayor del virus para la cual la población no presenta inmunidad, caracterizándose por una alta morbi-mortalidad y una distribución mundial, que dados los medios de transporte actuales puede afectar en 2 ó 3 meses a todos los países. Pese a su baja frecuencia, la forma pandémica ocurre de modo recurrente. En el siglo pasado se declararon tres pandemias: la pandemia de 1918 conocida como Gripe Española, la Gripe Asiática en 1957 y la Gripe de Hong-Kong en 1968. La pandemia de 1918 por influenza A(H1N1), fue con diferencia la más letal y de la cual derivó el virus influenza A relacionado con la pandemia de 2009<sup>32</sup>.

La forma epidémica se caracteriza por variaciones menores que se presentan durante periodos inter-pandémicos, habitualmente en los meses de invierno. Presenta una morbi-mortalidad moderada, con una máxima incidencia en los grupos extremos de la vida que disminuye progresivamente a partir de los 35 – 40 años<sup>33</sup>. Aunque la mortalidad es menor, se concentra en niños pequeños y mayores de 65 años, siendo este grupo el que ocupa un 75% de la mortalidad total. Se distinguen dos tipos de epidemias: cada 2 – 3 años para el virus influenza tipo A y cada 5 – 6 años para el tipo B, con una distribución mundial. Las epidemias estacionales producidas por la misma variante y que ocurren de forma anual, presentan una intensidad y capacidad de difusión menor, y sólo afectan durante los años inter-pandémicos a la población susceptible.

Los virus Influenza del tipo A están muy difundidos por la naturaleza, afectando tanto aves, animales domésticos o salvajes, en especial cerdos, caballos, pavos, patos, gallinas e incluso focas, en los que producen infecciones respiratorias de diversa gravedad. Pese a que existe cierta adaptación del virus al huésped, se han demostrado infecciones cruzadas entre las diversas especies y de éstas con el hombre, especialmente entre cerdos y aves. El ejemplo en relación a la infección cruzada con el cerdo es el Hsw1N1, durante el brote epidémico en Fort Dix (1976) y las diversas variantes del virus de Hong Kong (H3N2), productores de brotes en el hombre, que se han propagado al cerdo y persisten durante largo tiempo pese a la extinción de la epidemia humana. En las aves salvajes se producen infecciones inaparentes con amplia eliminación del virus por vía digestiva. El virus H1N1 se piensa que puede haber perdurado en las aves en China, antes de su reaparición en los humanos.

#### **1.2.4. Transmisión y “brotes”. Periodo epidémico**

En los climas templados las epidemias estacionales se producen sobre todo durante el invierno, mientras que en las regiones tropicales pueden aparecer durante todo el año, produciendo brotes más irregulares.

La afectación anual de influenza a nivel mundial es del 5% a 10% en adultos, y del 20% a 30% en niños. La enfermedad es causa de hospitalización y muerte, sobre todo en los grupos de alto riesgo (niños muy pequeños, ancianos y enfermos crónicos). Estas epidemias anuales causan en todo el mundo de 3 a 5 millones de casos de enfermedad grave y de 250.000 a 500.000 muertes.

En los países industrializados la mayoría de las muertes relacionadas con la gripe corresponden a mayores de 65 años. Las epidemias pueden causar gran absentismo laboral y escolar. Las clínicas y los hospitales pueden verse abrumados por el gran número de

## Introducción

enfermos que requieren atención durante los periodos de máxima actividad de la enfermedad.

Los conocimientos sobre los efectos de las epidemias estacionales de influenza en los países en desarrollo son escasos, pero las investigaciones indican que un gran porcentaje de las muertes infantiles relacionadas con la gripe se producen en esos países.

### **1.2.4.1. Grupos y factores de riesgo**

Las epidemias anuales de gripe pueden afectar gravemente a todos los grupos de edad, pero principalmente corren mayor riesgo de sufrir complicaciones los menores de dos años, los mayores de 65 y las personas con determinadas comorbilidades como enfermedades crónicas cardiacas, pulmonares, renales, hepáticas, sanguíneas, metabólicas y por inmunosupresión.

### **1.2.5. Patogénesis**

El virus influenza produce cuadros respiratorios caracterizados por una alta contagiosidad. Llega habitualmente a la mucosa respiratoria por vía aérea (gotitas Flügge) y menos frecuentemente por contacto. Inicialmente se afectan las vías aéreas superiores, pero también puede afectar las vías aéreas inferiores, produciendo viremia en raras ocasiones. El epitelio respiratorio afectado durante la infección presenta un proceso inflamatorio con necrosis del epitelio ciliado que tarda en regenerarse alrededor de una semana.

### 1.2.5.1. Replicación viral

La replicación del virus influenza en el huésped se lleva a cabo en 4 etapas<sup>34</sup>:

- Adsorción: el virus mediante la HA se adhiere al ácido siálico que presenta la célula del tracto respiratorio del huésped.
- Penetración: mediante un proceso de endocitosis el virus forma un endosoma que le permite la entrada en la célula huésped y libera todo su contenido en el citoplasma.
- Transcripción y traducción: al tratarse de un virus ARN de cadena negativa, requiere la ARN-polimerasa (proceso realizado en el núcleo celular), con función similar a la transcriptasa de otros virus. El ARN mensajero (polaridad positiva) sale al citoplasma donde se produce la síntesis de proteínas virales. El ARN complementario se utilizará para el ARN genómico.
- Ensamblado y liberación: las proteínas de la núcleo-cápside se ensamblan dentro del núcleo (la replicasa viral copia el ARN con polaridad negativa), y la cubierta viral a nivel de la membrana celular. Las HA y NA son sintetizadas en el citoplasma y emigran a la membrana celular, vía retículo endoplásmico y complejo de Golgi y al mismo tiempo se incorporan a las cadenas laterales de hidratos de carbono. El virus sale de la célula rodeado de moléculas de ácido siálico, el cual es eliminado por la HA de otro virus y le permite la infección de otra célula.

### 1.2.5.2. Respuesta inmune

La inmunidad dependerá de la presencia de anticuerpos frente a los antígenos de superficie del virus (HA y NA). Durante 1 ó 2 años después de la infección, la mucosa respiratoria presenta anticuerpos (IgA) que protegen frente a las cepas homólogas. Las células infectadas producen interferón que induce una protección inespecífica durante algunas

## Introducción

semanas, junto con otros factores poco conocidos que impiden la penetración del virus en las células sensibles de la mucosa respiratoria.

La respuesta inmune durante la segunda infección se caracteriza por la aparición de anticuerpos frente a los nuevos antígenos, así como una hiperrespuesta o respuesta anamnésica frente a los antígenos de la primera infección. Esta respuesta puede dejar al sistema inmunitario “atrapado” en la primera respuesta que ha dado al antígeno e impide una respuesta más eficaz a la nueva variante (*Doctrina del pecado antigénico original o Efecto Hoskins*)<sup>35</sup>.

Los anticuerpos con título más elevado corresponden a los que produjo la primera infección. De este modo se han podido conocer los subtipos responsables de las diferentes pandemias en años previos. Estos datos plantean el problema de *circulación longitudinal* del virus o de sus antígenos en los humanos (circulación intra-específica de las HA o de los genes que lo codifican). Por otra parte, los estudios inmunológicos han demostrado la semejanza antigénica de diversos subtipos de HA de virus humano y animal, sugiriendo una *circulación horizontal* o inter-específica de las HA entre los humanos o de sus genes entre el hombre y los animales, en concreto con las aves.

### 1.2.6. Características clínicas

La diseminación del virus de la gripe entre las personas se realiza principalmente a través de la transmisión de las partículas en las gotitas respiratorias que van por el aire (al toser o estornudar). Estas gotitas no permanecen mucho tiempo en el aire por lo que se necesita una proximidad para que se produzca el contagio, además su desplazamiento no suele ser mayor de 1 metro. El contacto con superficies contaminadas con gotas respiratorias puede ser otra fuente de contagio. Además existe una alta probabilidad que mediante el aire de

gotas evaporadas, que podrían permanecer suspendidas en el aire por largos periodos de tiempo, también se produjera el contagio. Con un periodo de incubación típico de dos días, los adultos pueden contagiar a otros a partir del primer día antes de que los síntomas se presenten, hasta 5 – 7 días después del inicio de la enfermedad. Este periodo de contagio puede ser más prolongado en niños o en personas con inmunidad alterada.

#### **1.2.6.1. Periodo de incubación, curso y resolución de la infección**

El síndrome por influenza se caracteriza por un cuadro clínico bien definido con un periodo de incubación muy corto (1 – 4 días). Durante este periodo se produce un comienzo brusco de síntomas generales a modo de escalofríos, fiebre, cefalea, mialgias, astenia y debilidad, con afectación de vías respiratorias altas en forma de tos, odinofagia, dolor subesternal u obstrucción nasal. Habitualmente la curación es rápida (2 – 5 días) pero puede quedar un periodo de convalecencia con astenia que puede durar hasta 2 – 3 semanas. En alguno de estos pacientes existe un cuadro de hiperreactividad bronquial considerable que en ocasiones puede ser de difícil control.

Este síndrome por influenza puede presentarse en otras infecciones por virus respiratorios (rinovirus, adenovirus, enterovirus).

#### **1.2.6.2. “Influenza Like Illness”. Formas graves de presentación**

El término “influenza-like illness” (ILI) comprende un grupo de síntomas que incluyen fiebre, sensación de frío, astenia, tos seca, pérdida de apetito, mialgias y náuseas, unido a un comienzo rápido de la enfermedad<sup>36</sup>. Muchos de estos síntomas se pueden explicar por la activación de citoquinas inespecíficas. Su causa está estrechamente relacionada con el resfriado común y la infección por virus influenza, pero también con otros virus respiratorios como rinovirus, adenovirus, virus respiratorio sincitial o incluso los enterovirus pueden ser

## Introducción

los responsables de la misma sintomatología. No quedan exentos de este cuadro las infecciones producidas por bacterias o incluso patologías no infecciosas como la leucemia.

La expresión clínica del virus influenza varía en función de la severidad de su presentación. Las formas menos severas son muy parecidas al resfriado común, bronquitis o faringitis. Suele presentarse en niños mayores o adultos con inmunidad antigénica. El subtipo C es el más característico en presentar formas sub-clínicas o semejantes al resfriado común.

La forma sin complicaciones se resuelve entre 3 – 7 días, pudiendo persistir la tos y malestar más de dos semanas, como se ha comentado anteriormente.

Las formas graves, se deben a complicaciones producidas por el propio virus o por infecciones bacterianas secundarias (Tabla 4). En los infantes más jóvenes puede producir afectación de las vías respiratorias inferiores (bronquitis, crup), observados en los brotes epidémicos. Se han reportado convulsiones secundarias a fiebre en el 6 – 20% de los niños hospitalizados con infección por virus influenza pero, pese a todo, la estancia media es de dos días o menos; requiriendo ingreso en la unidad de cuidados intensivos entre el 4 – 11%, y sólo el 3% necesitando asistencia ventilatoria.

En los adultos, esta forma respiratoria grave se presentaría en forma de cuadros de neumonía intersticial, con predilección en personas con procesos crónicos o en tratamiento inmunosupresor. Durante la pandemia del 2009, entre un 2 – 7% de los afectados requirieron ingreso hospitalario y hasta un 6 – 15% fueron admitidos en UCI<sup>37</sup>; la asistencia ventilatoria fue requerida hasta en un 75% de los pacientes<sup>30</sup>.

En relación a los cuadros extra-pulmonares, sobre todo a nivel del sistema nervioso central (SNC), la mielitis ascendente, encefalitis (incidencia < 0,01%) o formas no inflamatorias

como síndrome de Reye (encefalopatía con degeneración grasa hepática y alta mortalidad, 20-50%), se ha señalado en las infecciones por virus tipo B.

**Tabla 4. Complicaciones de la infección por virus influenza<sup>38</sup>.**

Órgano afectado	Complicaciones
<b>Tracto respiratorio</b>	Neumonía Primaria Neumonía Secundaria o Bacteriana ( <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , etc) o mixta Enfermedad pulmonar crónica Exacerbación aguda del asma
<b>Músculo</b>	Miositis o rabdomiolisis. Sobre todo en niños. Diferente a mialgias
<b>SNC</b>	Encefalitis, crisis, mielitis transversa, meningitis aséptica, Síndrome de Guillain Barré
<b>Corazón<sup>39</sup></b>	Miocarditis, pericarditis (efecto indirecto) IAM (asociación epidemiológica)

El virus influenza facilita las infecciones bacterianas, así como su recrudescencia en procesos crónicos de tipo obstructivo. En este caso el proceso suele aparecer a los 3 - 4 días de la remisión del proceso gripal.

Durante los periodos epidémicos, la infección por influenza puede afectar a los pacientes hospitalizados, a partir de otros pacientes o del personal sanitario; siendo los grupos más vulnerables los pacientes con enfermedades crónicas, inmunodeficiencias adquiridas o congénitas; o ingresados en unidades de críticos. Durante la pandemia del 2009 hasta un 6% de los pacientes con infección por influenza hospitalizados fue de origen nosocomial, con una media de 11 días de ingreso previo<sup>40</sup>.

### 1.2.6.3. Grupos especiales

La mayoría de personas que presentaron sintomatología de gripe no precisaron cuidados médicos ni tratamiento con antivirales, y se recuperaron en menos de 2 semanas. Sin embargo otros presentaron complicaciones que requirieron hospitalización y en algunos

## Introducción

casos desencadenaron el fallecimiento de los pacientes. Las complicaciones relacionadas fueron principalmente la neumonía, bronquitis, sinusitis y otitis; así como exacerbaciones de enfermedades conocidas como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los grupos de riesgo de la infección por virus influenza varían en función de la forma de infección en que se presenten, epidémica o pandémica<sup>33</sup>. De manera general, los grupos de alto riesgo de desarrollar complicaciones durante la infección por virus influenza estacional son la población pediátrica especialmente menores de 2 años, ancianos mayores de 65 años, embarazadas, residentes de instituciones sanitarias, pacientes con antecedentes de asma, enfermedad obstructiva crónica, cardiopatía, diabetes, hepatopatía, nefropatía y alteraciones metabólicas (obesidad).

### ***1.2.6.3.1. Jóvenes, ancianos, embarazadas, obesos e inmunodeprimidos***

La infección por influenza en los niños presenta mayor gravedad que la infección por rinovirus, responsable de la mayoría de cuadros respiratorios. El centro de control y prevención de enfermedades (CDC) recomienda la vacunación de los niños a partir de 6 meses con enfermedades crónicas respiratorias, cardiovasculares e inmunodeficiencias. La forma de administración adecuada sería una dosis a partir de los 9 años y dos dosis separadas por 4 meses para los niños entre 6 meses y 9 años<sup>37</sup>.

Las personas mayores de 65 años presentan mayor riesgo de sufrir complicaciones graves en comparación con los adultos sanos. Durante la infección por influenza estacional, este grupo de edad presenta hasta un 90% de la mortalidad presente en la temporada y hasta un 50% – 60% de las hospitalizaciones. Este hecho probablemente se encuentra relacionado con una disminución de las defensas inmunológicas con la edad.

Las mujeres durante la gestación y las primeras dos semanas de puerperio, son un grupo susceptible de presentar una forma severa. Se debe principalmente a los cambios producidos durante el embarazo a nivel del sistema inmunitario, cardiaco y respiratorio. El aumento en su morbi-mortalidad se ha visto principalmente durante la pandemia del 2009 pero previamente era una tendencia que se había manifestado en las temporadas previas de infección por influenza<sup>41</sup>. Durante la pandemia de 1918 hasta un 50% de las gestantes infectadas presentaron neumonía y la mitad de las pacientes fallecieron. Esta mortalidad fue máxima en el tercer trimestre de gestación<sup>42</sup>. Durante la pandemia de 1957, la mitad de las mujeres que fallecieron eran gestantes<sup>43</sup>. En relación al término de las gestaciones, el mayor riesgo fue la prematuridad de los alumbramientos, en relación a la infección por influenza<sup>44</sup>.

Los pacientes obesos son otra población que se ha considerado de alto riesgo en la infección por virus influenza. La obesidad se encuentra en progresivo aumento en la población española llegando a cotas del 17% en 2009<sup>45</sup>, además se asocia a enfermedades crónicas como Diabetes Mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipemia y enfermedades cardiovasculares. Han sido numerosas las referencias precoces durante la pandemia del 2009 que presentaban un aumento en la hospitalización, ingreso en unidades de críticos y morbi-mortalidad, en pacientes con índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$  y sobre todo IMC  $\geq 40$ <sup>46</sup>. En concreto, presentaron un mayor riesgo de desarrollar neumonía<sup>47</sup>. Los estudios de la inmunidad de los pacientes obesos no han aclarado esta predisposición, pero han mostrado una reacción inflamatoria sistémica durante la infección por virus influenza similar a la producida en la sepsis<sup>48</sup>.

### 1.2.7. Diagnóstico

El diagnóstico del virus influenza se realiza mediante el cuadro clínico que presenta el paciente y las pruebas de laboratorio y microbiológicas que confirman la sospecha.

Como se ha comentado anteriormente los síntomas que se producen: fiebre (84% – 96%), tos (31% – 88%), rinorrea o congestión nasal (59% – 70%), mialgias (19% – 69%), cefalea (33% – 59%), artralgias (34%), odinofagia (58% – 65%), náuseas y vómitos (5% – 41%) son similares a los producidos por otros agentes infecciosos, tanto virales (adeneovirus, VRS, parainfluenza, etc.) como bacterianos (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella spp*, entre otros).

El tratamiento adecuado de la enfermedad depende de su diagnóstico preciso y oportuno, lo que nos permite reducir el uso inadecuado de antibióticos y el uso apropiado de antivíricos en los casos necesarios.

#### 1.2.7.1. Datos de laboratorio

La infección por virus influenza, al igual que otras infecciones virales, produce una respuesta defensiva por parte del organismo huésped. Dicha respuesta a parte de la propiamente inmunitaria (que puede monitorizarse mediante factores pro-inflamatorios o mediadores de la respuesta inmune como proteína C reactiva – PCr, procalcitonina – PCT o lactato deshidrogenasa - LDH) denota cambios a nivel de componentes celulares (leucocitos y plaquetas), enzimáticos (creatina kinsasa) y oligoelementos en sangre.

La variación del número de leucocitos durante la infección por virus influenza, fue valorada por Shen et al. durante la última pandemia<sup>49</sup>, presentando en su mayoría linfopenia en el momento de diagnosticar la infección. A partir del cuarto día observó un descenso de

leucocitos y neutrófilos que se asoció con un pronóstico desfavorable. Las variaciones de poblaciones linfocitarias también han sido estudiadas, pudiendo diferenciar una mayor disminución en los casos más severos<sup>50</sup>. Estos datos coinciden con los presentados por el Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas (GTEI) de la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMICYUC); quienes además, observaron en su serie de pacientes que la plaquetopenia (plaquetas < 100 x10<sup>9</sup>/ L), se relacionó con una mayor mortalidad (OR= 2,70; IC95% 1,30 – 5,54)<sup>51</sup>, a pesar de no haberse asociado frecuentemente a la infección por virus influenza (<10% de los casos).

Retomando el estudio de Shen et al., la infección por influenza también se asoció a ferropenia y aumento de PCr<sup>49</sup>. Este incremento de la PCr se ha relacionado con presencia de neumonía viral, del mismo modo que el aumento de los niveles de lactato<sup>52</sup>. El tándem PCr y PCT se ha mostrado como marcador de co-infección o sobreinfección bacteriana<sup>52,53</sup>. Tales hallazgos han llevado a plantear el uso de los niveles precoces de PCr como factor pronóstico de la infección<sup>54</sup>. La PCr se muestra como uno de los marcadores más sensibles en la infección por influenza, pero al tratarse de un reactante de fase aguda, este incremento se ha visto relacionado en muchas otras situaciones tanto infecciosas como no infecciosas<sup>55</sup>.

Otro de los reactantes de fase aguda es la lactato deshidrogenasa (LDH). En la experiencia del GTEI/SEMICYUC durante la pandemia observó que los pacientes a pesar del severo compromiso pulmonar, la mayoría de ellos (72%) presentaron niveles de LDH inferiores a 1.000 U/L. Solo un 4% de los pacientes presentaron valores de LDH > 1.500 U/L, con una mortalidad del 33,3%; significativamente superior respecto a los pacientes con niveles inferiores ( OR =2,76; IC95% 1,45 – 5,20)<sup>51</sup>.

## Introducción

Finalmente, la enzima creatin-fosfoquinasa (CPK) se ha presentado como uno de los marcadores de gravedad durante la infección por virus influenza A. Este enzima cataliza la producción de fosfocreatina a través de la fosforilación de una molécula de creatina, que se encuentra principalmente a nivel muscular y su presencia en sangre indica la destrucción de miofibrillas. La infección por virus influenza A produce mialgias y miositis que pueden ocasionar aumentos de CPK en sangre. Estos niveles se han relacionado con un aumento de la probabilidad en los pacientes infectados ingresados en UCI de requerir técnicas de soporte extra-renal y ventilatorias, así como una mayor gravedad de la infección y un pronóstico final desfavorable<sup>56</sup>. Sin embargo esta última afirmación no se ha visto corroborada por los datos disponibles del estudio observacional del GTEI/SEMICYUC, del que se concluye que si bien los pacientes por influenza A(H1N1)pdm09 pueden presentar una leucopenia relativa con valores elevados de LDH, CPK y PCR, estas variables no se relacionan independientemente con el pronóstico<sup>51</sup>.

### 1.2.7.2. Diagnóstico virológico

Las pruebas de diagnóstico microbiológico incluyen el cultivo viral, pruebas serológicas, pruebas rápidas con antígenos, reacción en cadena de la polimerasa (PCR del inglés *Polymerasa Chain Reaction*), ensayos de inmunofluorescencia y ensayos moleculares de detección rápida. La sensibilidad y especificidad depende del tipo de prueba utilizada, de la muestra analizada y del laboratorio donde se lleva a cabo. Dentro de las muestras para el aislamiento del virus o la detección rápida, es preferible la muestra nasofaríngea que el hisopado de orofaringe. Las muestras deben tomarse en los primeros cuatro días de la enfermedad. Las pruebas de diagnóstico rápido ofrecen resultados dentro de los 15 minutos tras su realización, mientras que el cultivo viral proporciona resultados en 3 a 10 días. La mayoría de pruebas de diagnóstico rápido que se pueden realizar actualmente presentan

una sensibilidad entre el 50% – 70% para detectar virus influenza y hasta el 90% en casos específicos. Los falsos negativos son más comunes que los falsos positivos, sobre todo durante el periodo epidémico del virus, por lo que los resultados deben valorarse de forma global, en el contexto de la información clínica y epidemiológica.

#### ***1.2.7.2.1. Métodos indirectos***

Los métodos de diagnóstico indirecto se basan en la detección de la respuesta inmune humoral a un agente infeccioso. La serología se define como la prueba diagnóstica que permite la detección de anticuerpos específicos<sup>57</sup>. El diagnóstico serológico puede efectuarse por la fijación del complemento con un antígeno soluble o profundo, que es tipo-específico, o la reacción de inhibición de la hemaglutinación mediante los antígenos seleccionados de las cepas prevalentes, específica de cada subtipo.

Los anticuerpos específicos aparecen después de la primera semana de infección. Se desarrollan alcanzando el título máximo a los 15 – 20 días, y manteniéndose durante 1 mes para finalmente desaparecer a los 3 meses. Los anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación aparecen a los 7 días, aunque pueden detectarse títulos bajos procedentes de infecciones anteriores. El título máximo se alcanza a las 2 – 4 semanas, disminuyendo progresivamente durante 1 año.

La persona infectada puede tener anticuerpos producidos en episodios previos de infección; de modo que para que la prueba sea concluyente es necesario comparar los títulos de anticuerpos en sueros pareados (muestras tomadas durante la fase aguda y de convalecencia de la enfermedad). Este es el motivo fundamental por el que las pruebas serológicas no tienen interés durante la fase aguda de la enfermedad y solo tienen interés epidemiológico<sup>58</sup>.

### 1.2.7.2.2. Métodos directos

El diagnóstico virológico durante la fase aguda se apoya en la detección de componentes virales presentes durante la replicación viral. Los métodos directos se basan en técnicas de aislamiento viral, detección de antígenos virales y detección del genoma viral mediante diagnóstico molecular (Tabla 5).

**Tabla 5. Métodos de diagnóstico directo de infección por influenza<sup>59</sup>.**

Método	Muestras aceptables	Duración
<b>Cultivo celular viral (convencional)</b>	Hisopado nasofaríngeo (NF), hisopado orofaríngeo (OF), lavado NF o bronquial, aspirado nasal o endotraqueal (ET), esputo	3 – 10 días
<b>Cultivo celular rápido (tubos de ensayo; mezclas celulares)</b>	Hisopado NF, hisopado OF, lavado NF o bronquial, aspirado nasal o ET, esputo	1 – 3 días
<b>Inmunofluorescencia, directa (DFA) o indirecta (IFA) según la tinción de anticuerpos</b>	Hisopado o lavado NF, lavado bronquial, aspirado nasal o ET	1 – 4 horas
<b>RT-PCR (singleplex y multiplex; en tiempo real y otro basado en el ARN) y otros ensayos moleculares</b>	Hisopado NF, hisopado OF, lavado NF o bronquial, aspirado nasal o ET, esputo	1 – 6 horas
<b>Pruebas de diagnóstico rápido de influenza (antígeno)</b>	Hisopado NP, (hisopado faríngeo), lavado nasal, aspirado nasal	< 30 min

#### 1.2.7.2.2.1. Cultivo viral

El aislamiento y cultivo del virus influenza se realiza a través de muestras respiratorias obtenidas de frotis nasales y faríngeos en los tres primeros días de la enfermedad. Requiere un procesamiento inmediato mediante la inoculación en huevos de embriones de 10 – 13 días por vía amniótica y alantoides. El desarrollo del virus se demuestra a los 3 días del inóculo por la reacción de la hemaglutinación con hematíes de cobaya. En caso de que la reacción sea negativa se realizan dos nuevos pases de comprobación antes de considerarla negativa.

Otro método es por inoculación de cultivos celulares (tipo A y B), en células primarias de riñón de mono o células de línea (LLCMK2), y células de riñón de perro (*Madin-Darby Canine Kidney* - MDCK). Siendo esta última la utilizada de manera más amplia, ya que posee receptores de tipo sialidísico, que permiten la unión y el ingreso de la partícula viral; además permite aislar otros virus respiratorios y reconocer su desarrollo en 5 – 7 días por hemadsorción.

El rendimiento del aislamiento viral mejora utilizando tripsina para asegurar el clivaje de la hemaglutinina viral en las proteínas H1 y H2, necesarias para la infectividad viral en cultivo celular<sup>60</sup>. Es muy importante durante el transporte de la muestra, la rapidez y el mantenimiento de la cadena de frío para garantizar la viabilidad de la muestra.

El virus influenza A puede demorar en producir alteración sobre la monocapa de células, lo que se conoce como efecto citopático (ECP) o no producirlo. Dado que el ECP puede ser inespecífico o difícil de detectar, la evidencia de la presencia viral se obtiene mediante el uso de anticuerpos específicos utilizando métodos de inmunofluorescencia indirecta o sospechándose por los resultados en pruebas de hemadsorción (unión de eritrocitos a células infectadas que expresan la hemaglutinina viral). El empleo del denominado sistema *Shell vial* puede dar resultados a las 24 – 48 horas de la inoculación.

El tipo B produce inclusiones citoplasmáticas basófilas características. Una vez aislado el virus, su identificación se realiza mediante la reacción de inhibición de la hemaglutinación, en presencia de sueros de referencia de las variantes de los tipos A y B en circulación o de años anteriores; obteniendo el tipo y subtipo del virus. Incluso por los títulos obtenidos con la cepa problema y las variantes se puede detectar su semejanza a alguna de ellas o si se

## Introducción

trata de una nueva variación menor. Cuando las reacciones son negativas se debe sospechar la presencia de otro virus o de variantes mayores.

La identificación completa de la cepa se lleva a cabo en primer lugar, caracterizando los antígenos profundos (M y NP) por la reacción de fijación del complemento o inmunodifusión; y en segundo lugar, el subtipo, determinando los antígenos de superficie (HA y NA) por reacción de inhibición de la hemaglutinación y de actividad de la neuraminidasa mediante sueros animales inmunizados.

### 1.2.7.2.2.2. Identificación de antígenos virales

Los métodos para la detección de antígenos se basan en la identificación de proteínas virales presentes. Estos métodos no requieren la presencia de una partícula viral viable, por lo que las condiciones de transporte no juegan un papel tan radical en los resultados finales.

Los métodos de identificación de antígenos virales se basan en técnicas de inmunofluorescencia, ensayo inmunoenzimático (ELISA o EIA) y en técnicas de inmunocromatografía.

- Inmunofluorescencia: la inmunofluorescencia es una de las técnicas más efectivas para el diagnóstico viral rápido. Los antígenos virales específicos (nucleoproteínas o proteínas de matriz) pueden ser detectados en el interior de células descamadas del tracto respiratorio, con la ayuda de anticuerpos monoclonales específicos del tipo viral Influenza A o B. La muestra clínica más adecuada para este tipo de prueba es el aspirado nasofaríngeo. Comparada con el cultivo celular, la sensibilidad de las pruebas de inmunofluorescencia varía según los estudios de 65 a 100%<sup>61</sup>. Incluso se estima que la sensibilidad de detección de las pruebas de inmunofluorescencia es mayor para los virus influenza A que influenza B (71,6% vs. 51,3%).

- Pruebas de ensayo inmunoenzimático (EIA): detectan antígenos virales utilizando métodos de captura por anticuerpos específicos. Estas pruebas han sido realizadas en forma restringida por los laboratorios locales. Comparadas con los aislamientos virales, las pruebas EIA tienen una sensibilidad que varía del 50% al 90%. Debido a la necesidad de múltiples controles positivos y negativos y la realización de múltiples pruebas en un sólo ensayo, estas técnicas no han sido ampliamente utilizadas en la práctica clínica.
- Inmunocromatografía: es una variedad de EIA; detecta la presencia de antígenos virales sobre membranas en las cuales se ha pre-absorbido un anticuerpo específico del virus buscado (influenza A o influenza B). Dada su rápida y fácil elaboración, la ejecución por personal no entrenado y la no necesidad de equipos costosos, estas técnicas han sido objeto de estudios recientes. Los estudios comparativos de estas técnicas diagnósticas sitúan la sensibilidad entre 47 y 92% con respecto al cultivo<sup>62</sup>.

#### 1.2.7.2.2.3. RT-PCR

La amplificación genómica por métodos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) requiere de la participación de la retrotranscripción (RT) del ácido ribonucleico (ARN) genómico. Los métodos de amplificación genómica no precisan de la presencia de virus infeccioso, por lo que las condiciones de calidad, cantidad, recolección, transporte y conservación no son tan delicadas como cuando se intenta realizar el aislamiento viral<sup>63</sup>. Sin embargo, los tejidos poseen ARNasas que pueden degradar el genoma viral. La alta sensibilidad de la RT-PCR permite que pueda ser detectada la presencia del genoma viral incluso hasta cinco a seis días después de iniciado el cuadro clínico, momento en el cual otras pruebas diagnósticas incluido el cultivo celular son mucho menos sensibles. La

## Introducción

especificidad de algunas pruebas genómicas permite que no sólo sea identificada la presencia del virus influenza, sino que permite reconocer la especie (A o B), el tipo de hemaglutinina (H1, H3, H5), la variante genómica H1N1 de origen porcino y la presencia o no de resistencia a la amantadina o a los inhibidores de la neuraminidasa.

### 1.2.7.2.2.4. rt-RT PCR (PCR en tiempo real)

Este método de amplificación es rápido, muy sensible y ha permitido confirmar la presencia específica del virus influenza A(H1N1) durante la última pandemia. Las pruebas rt-RT PCR utilizan diferentes genes diana que incluyen la proteína de matriz y la hemaglutinina. Las pruebas de PCR en tiempo real eliminan el paso de confirmación post-amplificación, lo cual disminuye el tiempo de espera de los resultados y elimina el riesgo de contaminación por productos de amplificación. Además puede disminuir la necesidad de otras pruebas que se requieran para alcanzar el diagnóstico<sup>64</sup>.

Estas pruebas diagnósticas fueron diseñadas e implementadas rápidamente en Estados Unidos, el Reino Unido y Australia permitiendo a las autoridades sanitarias responder adecuadamente al diagnóstico de casos índice, contactos y personas sospechosas de estar infectadas por el agente infeccioso de la pandemia<sup>65</sup>. La prueba estandarizada en el CDC de los Estados Unidos fue enviada a laboratorios estatales y otros países. De esta forma quedó demostrado que los métodos de diagnóstico molecular permiten una respuesta rápida y específica para la detección de virus que emerjan a nivel mundial.

Existen numerosos fabricantes que han presentado sus propias pruebas con diferentes características, principalmente en función del tipo de muestra que requieren y de los virus que son capaces de diferenciar (A y B, A o B, sólo A o sólo B) (Tabla 6).

Tabla 6. Características de las pruebas de diagnóstico rápido del virus influenza<sup>66</sup>.

<b>Procedimiento (Fabricante/Distribuidor)</b>	<b>Muestras aprobadas</b>	<b>Tipos de influenza</b>
<b>Detección rápida 3M™ Prueba de influenza A+B (3M)</b>	Hisopado/aspirado NF Lavado/aspirado nasal	A y B
<b>Alere™ Influenza A &amp; B (Alere)</b>	Hisopado nasal	A y B
<b>Sistema BD Veritor™ para la detección rápida de la influenza A+B certificado por la CLIA (Becton Dickinson)</b>	Hisopado/hisopado nasal NF	A y B
<b>Sistema BD Veritor™ para la detección rápida de la influenza A+B de complejidad moderada (Becton Dickinson)</b>	Lavado/aspirado/hisopado nasal NF	A y B
<b>BinaxNOW® para influenza A y B (Alere)</b>	Hisopado NF. Lavado/ aspirado /hisopado nasal	A y B
<b>BioSign® para influenza A+B (Princeton BioMedtech)</b>	Hisopado/aspirado/lavado NF, lavado nasal	A y B
<b>Directigen™ EZ para influenza A+B (Becton-Dickinson)</b>	Lavado/aspirado/hisopado nasal NF, hisopado faríngeo	A y B
<b>OSOM® para influenza A y B (Sekisui Diagnostics)</b>	Hisopado nasal	A y B
<b>QuickVue® para prueba de influenza (Quidel)</b>	Lavado/aspirado/hisopado nasal	A o B
<b>QuickVue® para prueba de influenza A+B (Quidel)</b>	Hisopado NF. Lavado/ aspirado/hisopado nasal	A y B
<b>SAS™ FluAlert A y B (SA Scientific)</b>	Lavado/aspirado nasal	A y B
<b>SAS™ FluAlert A (SA Scientific)</b>	Lavado/aspirado nasal	Sólo A
<b>SAS™ FluAlert B (SA Scientific)</b>	Lavado/aspirado nasal	Sólo B
<b>Sofia® para influenza A+B (Quidel)</b>	Aspirado/hisopado/lavado NF. Lavado nasal	A y B
<b>TRU FLU® (Meridian Bioscience)</b>	Aspirado/hisopado NF Lavado nasal	A y B
<b>XPECT™ para influenza A y B (Remel/Thermofisher)</b>	Lavado/hisopado nasal Hisopado faríngeo	A y B

### **1.2.7.3. Diagnóstico de co-infección viral o bacteriana y sobreinfección bacteriana**

Al igual que en otras enfermedades de origen infeccioso, el diagnóstico de la infección viral puede presentar diversas peculiaridades. Entre las que han presentado una mayor controversia se encuentran la co-infección viral, la co-infección bacteriana y la sobreinfección bacteriana.

#### ***1.2.7.3.1. Co-infección viral***

La co-infección viral se ha presentado hasta en un 15% de los pacientes con infección por influenza A durante la última pandemia<sup>67</sup>, siendo los más frecuentes el rinovirus humano y el virus respiratorio sincitial (43,7% y 31,4% respectivamente). Se ha mostrado más frecuentemente en niños y pacientes ancianos hospitalizados. Pese a que esta asociación se considera involucrada en la evolución tórpida del paciente<sup>68</sup>, son pocos los datos publicados al respecto.

La co-circulación de diferentes virus respiratorios puede alterar su afectación sobre la población de riesgo, como su distribución temporal. Un ejemplo es la relación que presentan el virus influenza y el rinovirus<sup>69,70</sup>. Otros estudios epidemiológicos sugirieron la posibilidad que un mecanismo de interferencia viral podría haber alterado la ola epidémica del virus influenza A pandémico y el virus respiratorio sincitial durante el periodo 2009-2010. Sin embargo, ni las bases virológicas ni los datos de vigilancia de los diferentes países comparados con los años previos soportan esta hipótesis<sup>67,69</sup>.

Por lo tanto, la sospecha diagnóstica de co-infección viral viene dada por la evolución del paciente así como por los datos microbiológicos y la situación epidemiológica en la que se encuentre.

### 1.2.7.3.2. Co-infección y sobreinfección bacteriana

La co-infección bacteriana se considera en aquellos pacientes que presentan en las primeras 72 horas tras el diagnóstico de infección por virus influenza, un cultivo en sangre, esputo o antigenuria para *Legionella spp.* o *Streptococcus pneumoniae* positivo<sup>71</sup>. Entre los patógenos más habituales en la co-infección se encuentran el *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, and *Haemophilus influenzae*<sup>72,73</sup>. En los primeros casos descritos de la epidemia de virus influenza, la mortalidad fue asociada inicialmente al virus y no a la co-infección bacteriana<sup>74,75</sup>

Incluso en países con servicios médicos avanzados, como Canadá, Estados Unidos, Australia, Argentina o España, la co-infección bacteriana ha aumentado hasta un 34% en la pandemia del 2009 en los casos manejados en unidades de cuidados intensivos, y hasta el 55% en las series de autopsias<sup>76</sup>. Como factores de riesgo asociados a la co-infección se encuentran: ser mayor de 65 años o menor de 5 años, la gestación, tener un IMC  $\geq 40$  y presentar diferentes comorbilidades respiratorias, cardíacas, renales, hepáticas o autoinmunes. Junto a estos factores se añade la colonización por *Streptococcus pneumoniae* o por *Staphylococcus aureus*, alcanzando este último hasta el 30% de la población general, con un aumento de la mortalidad tanto en adultos como en niños<sup>71,77</sup>. De igual modo, la co-infección por *Staphylococcus aureus* *meticilin-resistente* se ha asociado con enfermedad severa y aumento de la mortalidad<sup>78</sup>. Este hecho se ha observado específicamente en niños hospitalizados, en los cuales la co-infección bacteriana ha incrementado de un 6% a un 34% de los casos en el transcurso de los últimos tres periodos epidémicos, con predominio general del *Staphylococcus aureus*<sup>79,80</sup>.

## Introducción

Un matiz diferente tiene la sobreinfección bacteriana que se produce en el curso de la infección viral, el cual ha sido motivo de un amplio estudio, con resultados controvertidos<sup>79,81</sup>. Se ha definido en aquellos pacientes con infección por influenza confirmada que presentan recurrencia de la fiebre, aumento de la tos y producción purulenta de esputo junto con cultivos positivos a bacterias en sangre o secreción bronquial<sup>72</sup>.

### 1.2.8. Tratamiento

La infección por virus influenza, como se ha comentado anteriormente, presenta un conjunto de síntomas de predominio respiratorio. En concreto, la infección por influenza A (H1N1)pdm09 se caracterizó por cuadros de insuficiencia respiratoria aguda severa, con afectación de las vías aéreas inferiores<sup>30</sup>.

El soporte general se basa en la adecuada hidratación del paciente y preservación de la función respiratoria que favorezca el intercambio gaseoso. La utilización de broncodilatadores puede disminuir los episodios de aumento del trabajo respiratorio que pueden desarrollar algunos pacientes.

La medida más importante frente a la infección por influenza es la prevención, siendo una de las acciones más importantes la vacunación<sup>82</sup>.

En los siguientes apartados se presentarán los tratamientos más habitualmente utilizados, evitando aquellas terapias con menor evidencia actualmente (rivabirina, nitazoxanide, inmunoglobulinas)<sup>83-85</sup>.

### 1.2.8.1. Tratamiento específico antiviral

#### 1.2.8.1.1. Tratamiento antivírico. Vacunación y Quimioprofilaxis

El tratamiento antivírico se recomienda en pacientes con factores de alto riesgo de presentar complicaciones debido a la infección por influenza<sup>86-88</sup>:

- Menores < 2 años
- Adultos ≥ 65 años
- Personas con patología crónica
  - asma u otras neumopatías crónicas (fibrosis o EPOC)
  - cardiopatía con compromiso hemodinámico
  - hemoglobinopatías
  - metabolopatías (diabetes mellitus, etc)
  - trastornos neuromusculares, trastornos convulsivos o disfunción cognitiva que puede afectar el manejo de las secreciones respiratorias
  - insuficiencia renal crónica
- Pacientes en estado de gestación y dos semanas después del alumbramiento
- Personas con trastornos inmunes o en tratamiento inmunosupresor
- Personas con obesidad (IMC ≥ 40)
- Personas que requieren tratamientos prolongados con aspirina (artritis reumatoide, síndrome de Kawasaki, etc)
- Residentes en hogares de ancianos y otras instituciones de cuidados prolongados

Además, también se recomienda el inicio de tratamiento antiviral ante la infección o sospecha de infección de los pacientes con las siguientes características:

- Pacientes que requieren hospitalización
- Pacientes con factores de riesgo para complicaciones de infección por influenza:
  - Edad ≥ 65 años
  - Embarazadas y puérperas en las dos primeras semanas
  - Pacientes definidos previamente como de alto riesgo de complicaciones

## Introducción

Es necesario resaltar que la indicación de tratamiento antiviral en los pacientes de alto riesgo no significa que requiera obligatoriamente su ingreso hospitalario<sup>89</sup>.

Se debe tener en cuenta que el mayor riesgo de mortalidad y morbilidad grave (por hospitalización), está presente en los pacientes con inmunodepresión grave y ancianos (mayores de 85 años) institucionalizados; los menores de 24 meses presentan un alto índice de hospitalización pero menor mortalidad<sup>90,91</sup>.

Los mayores beneficios del tratamiento antiviral se alcanzan cuando su inicio se realiza en las primeras 48 horas de la sintomatología, reduciendo la mortalidad hasta en un 62%, por lo que no se recomienda esperar a la confirmación del diagnóstico<sup>92</sup>. De forma global el tratamiento antiviral reduciría la mortalidad hasta en un 25% en los pacientes que requieren hospitalización. Esta disminución de la mortalidad no ha quedado confirmada completamente, siendo los infantes el grupo de población con mayor incertidumbre sobre el beneficio final del tratamiento antiviral<sup>92-94</sup>.

Durante el periodo estacional de influenza la infección puede ser por tipo A o B. Los dos tipos de antivirales disponibles actualmente son:

- Inhibidores de la neuraminidasa: zanamivir, oseltamivir y peramivir. Activos frente influenza A y B.
- Adamantanos: amantadina y rimantadina. Activos sólo frente a influenza A.

El tratamiento de elección se realiza con oseltamivir y zanamivir, siendo utilizado el peramivir cuando no es posible utilizar los anteriores.

Tabla 7. Agentes antivirales frente al virus influenza<sup>86</sup>.

Agente, grupo	Tratamiento	Quimioprofilaxis
<b>Inhibidores de las neuraminidasas</b>		
Oseltamivir	75 mg / 12h x 5 días po	75mg / 24h po
Zanamivir	10 mg / 12h inh 600mg/12h ev	10mg / 24h inh
Peramivir	600mg/24h ev	
<b>Adamantanos</b>		
Rimantadina	200mg / 24h	200mg / 24h
Amantadina	200mg / 24h	200mg / 24h

#### 1.2.8.1.1.1. Vacunación

La vacunación se presenta como una de las formas más eficaces de prevención de la infección por influenza<sup>82</sup>. Obteniendo niveles de anticuerpos adecuados a partir de la segunda semana hasta los 6 – 8 meses de su administración, lo que justifica la revacunación anual<sup>51</sup>. Lamentablemente, menos del 35% de los pacientes hospitalizados con factores de alto riesgo de complicación de infección por influenza, estaban vacunados<sup>95</sup>; incluso entre los trabajadores sanitarios la adherencia a la vacunación se sitúa entre el 44% y 20%<sup>96</sup>. Su efectividad y seguridad ha sido sobretodo estudiada durante la última pandemia, demostrando su alta eficacia (seroprotección >70%). El riesgo de efectos adversos (EA) ha sido muy variable en función de los sistemas de monitorización utilizados, variando entre 0,2% – 41,7%. Los EA más habituales, considerados menores, fueron la fiebre (15%), el enrojecimiento-induración-dolor local (38%), mialgias (5% – 7%), rinorrea (10% – 15%) y cefalea (12% – 27%). Dentro de los EA más graves se encontraban cuadros hematológicos y neurológicos como encefalitis, narcolepsia y síndrome de Guillain-Barré. Este último es uno de los más identificados con la vacuna, que sin embargo no presentó diferencias en su aparición entre el periodo epidémico y pandémico<sup>97,98</sup>, pese a que la estimación de su incidencia se sitúa actualmente en 3 casos por millón de vacunados<sup>99</sup>.

## Introducción

### 1.2.8.1.1.2. Quimioprofilaxis

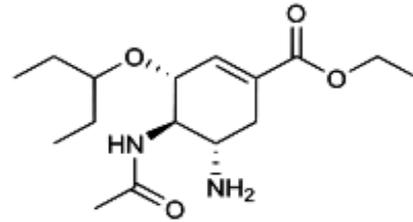
La quimioprofilaxis consiste en el uso de sustancias (en este caso antivíricos) para prevenir la infección, sin embargo no sustituye a la vacuna. Está indicada en las personas con alto riesgo de complicaciones y que no pueden recibir la vacuna. Además, es especialmente útil en pacientes de alto riesgo y en el personal sanitario que han sufrido exposiciones durante brotes epidémicos (duración 10 días en caso de exposición en domicilio; 7 días en el resto). 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<sup>51</sup>.

Los antivirales utilizados para la quimioprofilaxis siguen el mismo patrón que los utilizados en el tratamiento (Tabla 7).

### 1.2.8.1.2. Oseltamivir

La acción del oseltamivir (Figura 2) se basa en la inhibición de las neuraminidasas, que permiten la liberación del virus de las células infectadas, favoreciendo su diseminación. No actúa sobre la respuesta inmunitaria frente al virus. Su administración en las primeras 48 horas tras iniciar los síntomas disminuye la sintomatología y las complicaciones de la infección por influenza<sup>100</sup>. Sólo está disponible en formulación oral, el fármaco se absorbe íntegramente, y por acción de las esterasas intestinales y hepáticas, se transforma en oseltamivir-carboxilato (forma activa) un 75% del total administrado. Presenta un buen volumen de distribución, pudiéndose encontrar en pulmones, pituitaria nasal, oído medio y tráquea. Su eliminación se realiza por la orina (90%) y heces.

(3R,4R,5S) – 4 – Acetilamino – 5 – amino – 3 – (1 – etilpropoxi) – 1 – ciclohexen – 1 – carboxilato de etilo



**Figura 2. Estructura química del oseltamivir.**

La dosis recomendada es de 75 mg dos veces al día durante 5 días<sup>89</sup>. En relación a la dosis, durante la infección por H5N1 al igual que en los pacientes de alto riesgo de complicaciones por infección de H1N1 pandémico, se recomendó doblar la dosis diaria a 150mg cada 12 horas<sup>101,102</sup>, sin embargo no se presentaron evidencias de mayor efectividad<sup>103,104</sup>. Del mismo modo, la duración de 5 días se corresponde con el tiempo de eliminación del virus por las vías respiratorias. Se ha propuesto un periodo más largo en pacientes graves o inmunodeprimidos, particularmente en aquellos que el resultado de RT-PCR para influenza en muestra respiratoria continúa siendo positivo<sup>87</sup> o presentan complicaciones graves como neumonía viral<sup>105</sup>. Acorde con el estudio observacional realizado por el GTEI/SEMICYUC, en el que la mediana de tratamiento de los pacientes ingresados en UCI fue de 10 días<sup>51,74</sup>, la recomendación que realizan es mantener el tratamiento durante al menos 10 días en los pacientes críticos que evolucionan favorablemente o hasta la negativización de la PCR, dado que la persistencia de la eliminación viral no tiene por qué significar necesariamente actividad infecciosa. En caso que la evolución sea tórpida y la PCR persista 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 resistencias durante el tratamiento<sup>51</sup>.

## Introducción

En relación a la efectividad del tratamiento con oseltamivir, numerosos estudios relacionados con la pandemia han mostrado su beneficio en relación a los síntomas y a la mortalidad<sup>92</sup>. Sin embargo estos beneficios no son tan claros en las infecciones estacionales del virus, donde participan a parte de virus A(H1N1), el virus influenza A(H3N2) e Influenza B<sup>106,107</sup>.

Entre los efectos adversos se encuentran las náuseas (10%); vómitos (8%); cansancio (7%); diarreas (6%); bronquitis aguda (3%); cefaleas (2%); mareo y vértigos (2%); dolor abdominal (2%); dispepsia (2%); insomnio (1%); infecciones del tracto respiratorio como herpes simple (1%); rinorrea y tos (1%), y mialgias (1%). También se han descrito cuadros desde hepatitis aguda a hepatitis fulminante. Quizás los cuadros más graves son los relacionados con anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica<sup>108,109</sup>. Otras alteraciones descritas han sido en forma de convulsiones y trastornos psiquiátricos que se han observado durante el tratamiento con el fármaco, pero sin haberse podido establecer relaciones directas con el fármaco.

En general, el uso de inhibidores de neuroaminidasa en mujeres embarazadas está indicado debido a que son un grupo de alto riesgo de complicaciones debidas a la infección por influenza. Aunque se encuentran catalogados dentro de la categoría "C" durante el embarazo, lo que indica que los datos de los estudios clínicos de seguridad no son adecuados para su valoración en embarazadas, los EA relacionados son menores y no se han hallado evidencias que relacionen su uso con alteraciones en el curso de la gestación<sup>110,111</sup>. Por lo tanto, el oseltamivir es el indicado en el tratamiento de las gestantes con infección por influenza y en ningún caso tiene que ser retrasado el tratamiento en espera de la confirmación por el laboratorio<sup>112</sup>.

### ***1.2.8.1.3. Otros inhibidores de la neuroaminidasa***

Los otros inhibidores de la neuroaminidasa son el zanamivir y peramivir. Ambos con presentación endovenosa y las ventajas que ello implica.

El zanamivir fue descubierto en 1989, cuya presentación inicial era inhalatoria. La utilidad en los periodos de influenza no está bien determinada<sup>100</sup>. Sin embargo, es la primera opción en los pacientes que no se puede utilizar la vía oral, así como en aquellos que han presentado resistencias al oseltamivir. La administración inhalatoria está contraindicada en pacientes asmáticos o con otra patología respiratoria crónica y la utilización endovenosa ha sido valorada en varios ensayos pero actualmente continúa siendo su uso de modo compasivo<sup>113,114</sup>. Al igual que con el oseltamivir, las resistencias presentadas frente al zanamivir son escasas<sup>115</sup>. Estas resistencias se han observado en niños inmunodeprimidos con tratamiento prolongado.

El peramivir es el último de los inhibidores de la neuraminidasa incorporados al tratamiento del virus influenza, con una dosis diaria de 600mg, demostrando no ser inferior al oseltamivir<sup>116</sup>.

### ***1.2.8.1.4. Resistencias a Antivíricos***

La disminución de sensibilidad del virus influenza a los antivirales evoluciona rápidamente. Por este motivo, es muy importante mantener una actualización del tipo de virus que está afectando a la comunidad local, así como de la situación general que se tiene en relación al propio virus en su forma epidémica y pandémica. La susceptibilidad a los inhibidores de la neuroaminidasa por el virus influenza es manifiesta, tanto para el zanamivir como para el oseltamivir.

## Introducción

De forma esporádica han aparecidos resistencias a oseltamivir en virus influenza A (H1N1)pdm09, cuyo impacto a nivel de la salud pública no ha sido manifiesto<sup>117,118</sup>. La importancia de esta resistencia radica en el hecho que el oseltamivir es el inhibidor de la neuroaminidasa más ampliamente utilizado. Estas resistencias se han visto también durante el periodo epidémico estacional de infección, llegando en algunas series hasta el 18%<sup>119</sup>. El desarrollo de resistencias durante el tratamiento fue más común durante el predominio de influenza A(H1N1) con un 27%, que durante el predominio de influenza A(H3N2) o influenza B con un 3% y sin resistencias respectivamente<sup>120</sup>.

Durante la pandemia del 2009, los pacientes en los que se han presentado resistencias eran inmunodeprimidos, en los que el periodo de replicación viral permanecía activo mientras recibían tratamiento o pacientes que desarrollaban la enfermedad mientras recibían quimioprofilaxis.

La transmisión de resistencias entre las personas con infección por influenza A o B son raras, aunque han sido documentadas<sup>121</sup>.

El aumento de resistencias al oseltamivir se ha asociado a una mutación de una histidina a tirosina (H274Y) en la neuroaminidasa, durante la infección por influenza A(H1N1). Las personas afectadas con esta resistencia no habían recibido tratamiento previo y se desconocía su contacto con pacientes que lo hubieran recibido. La sintomatología de los pacientes afectados por esta mutación no presentaba diferencias con los pacientes infectados por las cepas sensibles a oseltamivir. Debido a la escasa circulación de este tipo de cepas, los casos aparecidos son de forma esporádica y se relacionan con la mutación H275Y. Estas cepas fueron sensibles a zanamivir<sup>122-124</sup>. Sin embargo, otra mutación que

acompañó a algunas cepas del A(H1N1)pdm09, H1N1 estacional y H5N1 fue la mutación S247N, confiriendo resistencia frente a ambos inhibidores de la neuraminidasa<sup>125</sup>.

La resistencia de influenza A frente a los adamantanos aumentó rápidamente durante 2003/04 en todo el mundo, pasando de un 0,4% en 1994/95 a un 12,3% durante 2003/04<sup>126</sup>. Según el CDC el 92% de los pacientes infectados por influenza A estacional durante la temporada 2005/06 (con circulación predominante de H3N2), presentaban un cambio en el aminoácido 31 del gen M2 que condicionaba la resistencia a adamantanos<sup>127</sup>. Esta resistencia se ha mantenido durante la circulación de influenza A(H1N1)pdm09, desaconsejando su uso en el tratamiento o la quimioprofilaxis.

#### ***1.2.8.1.5. Tratamiento Antibacteriano Coadyuvante***

El tratamiento antibacteriano está indicado en las complicaciones como neumonía, otitis media o sinusitis de origen bacteriano, presentes durante la infección por influenza. La elección del antibiótico dependerá del momento de aparición de la infección (co-infección o sobreinfección), de los factores de riesgo del paciente y de la ecología local.

#### ***1.2.8.1.6. Tratamiento durante la Pandemia***

La indicación del tratamiento antivírico que se realizó durante la pandemia sigue las mismas premisas presentadas anteriormente. Priorizando el inicio del tratamiento antivírico en los pacientes de alto riesgo de complicaciones con sospecha de infección<sup>77,128</sup>, y dando total protagonismo al oseltamivir frente al resto de inhibidores de la neuraminidasa. Se aumentaron las recomendaciones de iniciar tratamiento antibacteriano en los pacientes que presentaban neumonía inicial, dado el riesgo de co-infección con *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*<sup>72,129</sup>.

## Introducción

El uso de corticoides durante la pandemia ha sido tema de un largo debate. Utilizados para la modulación de la respuesta inflamatoria durante décadas, han sido aceptados clásicamente en el manejo del shock séptico refractario dentro del conjunto de medidas para la sepsis grave<sup>130</sup>, aunque estudios recientes cuestionan su beneficio incluso a dosis bajas<sup>131</sup>. Por otro lado, los corticoides han sido ampliamente estudiados en el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), que junto a la neumonía viral rápidamente progresiva han sido las principales preocupaciones de lesión pulmonar en los pacientes infectados. Su indicación inicial partió de un estudio retrospectivo en pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos con infección por influenza A(H1N1)pdm09 que habían recibido dosis altas de corticoides y se observó una reducción de la necesidad de ventilación mecánica<sup>132</sup>. Sin embargo, Han et al. en un estudio con pacientes hospitalizados no críticos, presentó el uso de corticoides como factor de riesgo de mala evolución y aumento de complicaciones, desaconsejando su uso<sup>133</sup>. Lamentablemente, junto a la falta de unanimidad en las conclusiones, se suman las limitaciones de los trabajos en relación al tipo de pacientes estudiados, gravedad, dosis de corticoides y momento de inicio de los mismos. Actualmente, con los datos disponibles no existe evidencia científica suficiente para recomendar el uso de corticoides en los pacientes con neumonía viral por influenza A(H1N1)pdm09<sup>51</sup>.

### **1.2.8.2. Manejo de la insuficiencia respiratoria**

El virus influenza A(H1N1)pdm09 presentó una alta afinidad por las vías respiratorias inferiores, desarrollando neumonía viral entre un 23% y un 66% de los casos<sup>134</sup>. Este hecho condicionó que al menos un 30% de los pacientes hospitalizados por infección por influenza requirieran ingresar en unidades de Medicina Intensiva, siendo uno de los motivos más frecuentes de su admisión la insuficiencia respiratoria aguda (IRA). La IRA se define por la

presencia de taquipnea ( frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por minuto), hipoxemia ( $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg; respirando en aire ambiente) o hipercapnia ( $\text{PaCO}_2 > 45$  mmHg). Se acompaña de disnea, aumento del trabajo respiratorio y/o alteraciones del nivel de conciencia<sup>135</sup>.

Junto al cuadro de neumonitis viral, frecuentemente acompañado de SDRA se asociaron otras formas de afectación de la función respiratoria como episodios de reagudización asmática y de EPOC, coinfección bacteriana asociada a infección viral y episodios de bronquiolitis en pacientes pediátricos. Los pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva (VMI) presentaron una mortalidad del 33%<sup>136</sup>, atribuyéndose la mortalidad en numerosos casos a hipoxemia refractaria. Habitualmente el SDRA se presentaba en el grupo de población de riesgo comentado anteriormente (jóvenes sin comorbilidad, gestantes y pacientes con obesidad), generalmente asociado a fallo multiorgánico precoz.

Desde el punto de vista histológico se produce una lesión alveolar difusa asociada a bronquiolitis necrotizante y amplias zonas de hemorragia. Se aprecia además, daño citopático y necrosis celular del epitelio alveolar y bronquial; junto a hiperplasia epitelial y metaplasia de grandes vías aéreas<sup>137</sup>.

Su tratamiento se centra en dos pilares: el tratamiento de la causa y las medidas de soporte que mejoran la situación del paciente. El tratamiento de la causa, la infección por influenza, se ha comentado previamente. En relación a las medidas para mejorar la situación del paciente con IRA se basan en la administración de oxígeno y de medidas no invasivas e invasivas que mejoren el trabajo respiratorio.

## Introducción

En los próximos apartados serán descritas las diferentes formas de administración de oxígeno, así como las terapias no invasivas e invasivas utilizadas para mantener la oxigenación y disminuir el trabajo respiratorio.

### *1.2.8.2.1. Oxigenoterapia Convencional*

La administración de oxígeno se puede realizar de manera invasiva o no invasiva, siendo esta última la forma preferida. Dentro de estos modos no invasivos tenemos los sistemas de alto y bajo flujo.

Los sistemas de bajo flujo realizan el suministro de oxígeno puro a un flujo menor que el flujo inspiratorio del paciente ( $< 10 - 15$  L/min). De esta manera el oxígeno administrado se mezcla con el aire inspirado y como resultado se obtiene una fracción de oxígeno real inhalada ( $F_{iO_2}$ ) menor al teórico, sobretodo para  $F_{iO_2}$  deseadas elevadas. Este sistema es de elección si la frecuencia respiratoria es menor de 25 respiraciones por minuto, con un patrón respiratorio estable y una correcta saturación de oxígeno. Las interfaces de las que se disponen son las cánulas nasales, la mascarilla simple y la mascarilla con reservorio (Tabla 8).

Las **cánulas nasales** entregan un flujo constante de oxígeno a nivel de nasofaringe y orofaringe, que actúan a modo de reservorio (su capacidad es de alrededor de 50ml o cerca de un tercio del espacio muerto anatómico). El flujo que se puede entregar es de 1 a 6 litros por minuto, lo que indica una  $F_{iO_2}$  de 0,24 a 0,46. Esta relación puede variar cuando el volumen minuto del paciente aumenta y se inhala más aire ambiente, lo que disminuiría la  $F_{iO_2}$ . Su principal ventaja es la tolerabilidad de los pacientes. Se recomienda que con flujos igual o mayores de 4 L/min el sistema esté humidificado, para mejorar la tolerancia y evitar complicaciones a nivel de mucosas.

Las  **mascarillas faciales**  aportan un reservorio entre 150 – 250ml. Su flujo de oxígeno se encuentra entre 5 y 10 L/min. Se requiere un volumen minuto de 5L para evitar la re-inhalación de CO<sub>2</sub> secundario al acúmulo de aire en la mascarilla. La máxima F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> que alcanza es del 0,60.

Las  **mascarillas con reservorio** , presentan como su nombre indica, un reservorio mayor que tiene una capacidad entre 0,6L – 1L. Permite que el paciente sólo inhale el gas que se encuentra en el reservorio. Este tipo de mascarillas se presenta en dos tipos, uno que permite que parte del gas exhalado por el paciente vuelva al reservorio para que pueda volver a ser inhalado, y otro que no permite esta re-inhalación. El primer tipo puede alcanzar una F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> entre 0,7 y 0,8, mientras que el segundo tipo permite F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> 1. Su principal ventaja son las altas concentraciones de oxígeno que se pueden alcanzar, pero debido a que se necesita un buen ajuste de la mascarilla con el paciente, impide la terapia inhalatoria y la alimentación oral.

**Tabla 8. Dispositivos de oxigenación convencional.**

Dispositivo	Reservorio	Flujo O <sub>2</sub> (L/min)	F <sub>I</sub> O <sub>2</sub>
Cánulas nasales	50 mL	1	0,21 – 0,24
		2	0,24 – 0,28
		3	0,28 – 0,34
		4	0,34 – 0,38
		5	0,38 – 0,42
		6	0,42 – 0,46
Mascarilla facial	150 – 250 mL	5 – 10	0,6
Mascarilla con reservorio	750 – 1250 mL		
Re-inhalación parcial		5 – 7	0,35 – 0,75
No re-inhalación		5 – 10	0,45 – 1

### *1.2.8.2.2. Oxigenoterapia de Alto flujo*

Los dispositivos presentados anteriormente para la oxigenación convencional, presentan un límite de flujo situado en 15 L/min y habitualmente no se administran en condiciones ideales de temperatura y humedad (37° C y 100% de humedad relativa). Esta limitación al flujo administrado produce una dilución del oxígeno con el aire ambiente condicionado por el pico inspiratorio del paciente. Esta situación en pacientes con hipoxemia leve puede presentar poca traducción clínica, sin embargo en pacientes con hipoxemia severa que requieren picos de flujo inspiratorio mayores (hasta 60 L/min), dificultaría la resolución de la IRA. Una de las alternativas que se presentan para solventar este problema son los dispositivos de ventilación mecánica no invasiva (VMNI), cuya principal limitación es la incomodidad y la mala tolerancia de los pacientes.

La oxigenoterapia de alto flujo (OAF) ha permitido vencer estas restricciones. Inicialmente utilizada sobretodo en niños<sup>138-140</sup>, la OAF ha incrementado rápidamente su uso en adultos, permitiendo utilizar flujos de gas acondicionados de forma óptima hasta 60 L/min<sup>141</sup>. Su uso permite una mejoría de la oxigenación por diferentes mecanismos como son fundamentalmente la disminución de la dilución del oxígeno administrado con el aire ambiente, la disminución del espacio muerto, el aumento de volumen circulante y la generación de un cierto grado de presión positiva en la vía aérea.

El equipamiento necesario para la administración de OAF es:

- Interface del paciente: se utilizan unas cánulas nasales especiales hechas de silicona y más largas que las convencionales; con diferentes tamaños para una mejor adaptación. También existen adaptadores para pacientes traqueostomizados.

- Mezclador de flujo y  $F_{iO_2}$ : sistema que permite la administración de gas a alto flujo (hasta 60L/min).
- Humidificador: se describirá en la sección sobre humidificación.
- Tubuladura no condensante: evitan y previenen la condensación del gas acondicionado, disminuyendo la incidencia de infecciones que este fenómeno favorece<sup>142</sup>.

Hasta la fecha, no han sido descritos efectos adversos importantes relacionados con la OAF. La adaptación del gas inhalado mediante los sistemas de humidificación minimiza los posibles efectos secundarios que puedan aparecer sobre la nasofaringe. Es importante resaltar la precaución de usar altas concentraciones de oxígeno en pacientes EPOC que podría favorecer la presencia de acidosis respiratoria<sup>143</sup>, aunque sí utilizar flujos altos con  $F_{iO_2}$  bajas para beneficiarse de los otros efectos de la OAF. Así como la importancia de la tubuladura no condensante que evitaría favorecer la aparición de infecciones por la condensación del gas<sup>142</sup>.

#### 1.2.8.2.2.1. Concepto de humidificación

El aire que respiramos se acondiciona (calienta y humidifica) normalmente en las vías respiratorias altas (fosas nasales) y tráquea, alcanzando las condiciones idóneas a 5 cm de la carina. Se produce a ese nivel la agregación de calor y humedad al aire inspirado, y la extracción del mismo del aire espirado. La humidificación se consigue al añadir vapor de agua por evaporación y aumentar la temperatura por un mecanismo de convección. La humedad absoluta es directamente proporcional a la temperatura del gas, se expresa en mg/ml. La humedad absoluta a la que se prepara el aire inspirado es de 48 mg/ml, en la zona alveolar; la humedad relativa a 37° C es del 100%. De modo que si un gas sale de un

## Introducción

humidificador a una temperatura de 34° C y una humedad relativa del 100%, y es calentado a 37° C la humedad relativa disminuye, no estando completamente saturado y contribuyendo a un mayor espesor y deshidratación de las secreciones en las vías respiratorias; este hecho es lo que se pretende evitar con los humidificadores<sup>144,145</sup>.

El humidificador básicamente consta de un recipiente con agua destilada que ocupa hasta dos tercios de su capacidad interpuesto en el sistema de oxigenación, de modo que proporciona la humedad requerida a los gases inspirados por el paciente.

Existen numerosos sistemas de humidificación:

- Humidificadores simples: la humidificación se logra cuando el gas pasa a través del agua.
- Humidificador en línea: el gas pasa sobre la superficie del agua y luego se dirige al paciente.
- Humificador de burbuja: el gas se dirige por debajo de la superficie del agua lo que permite que las burbujas se dirijan hacia la superficie, aumento su eficacia. Son los más utilizados.
- Humificadores térmicos: el aumento de temperatura del gas o del agua aumenta la evaporación y favorece la capacidad del gas de transportar vapor de agua. Se usan sobretodo en gases administrados en la OAF (Figura 3). Son los que optimizan al máximo la humidificación y además permiten una disminución del espacio muerto.
- Humidificador higroscópico o Intercambiadores de Calor y Humedad. Es el sistema más utilizado en los casos de ventilación mecánica. Es una alternativa menos costosa y sin riesgo de contaminación bacteriana, dado que no favorece la condensación del

circuito<sup>146</sup>, aunque el grado de humidificación es subóptimo y aumenta el espacio muerto.

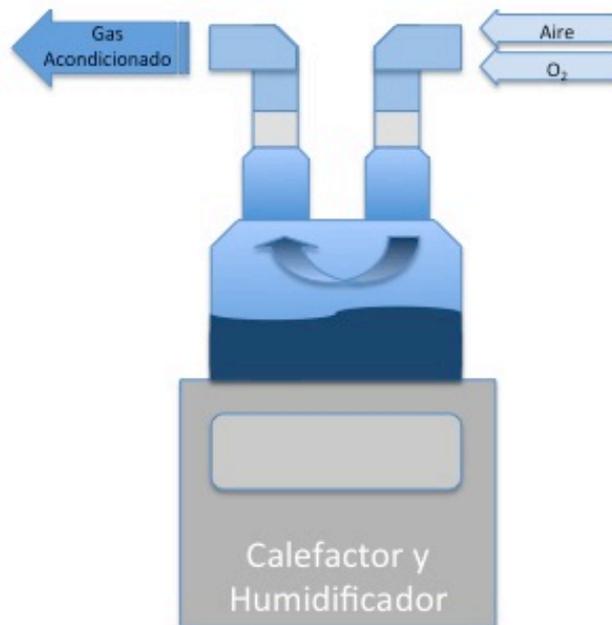


Figura 3. Diagrama de dispositivos de humidificación térmicos.

#### 1.2.8.2.2.2. Concepto de Alto flujo

La OAF permite administrar flujos de 20 a 60 L/min a través de unas cánulas nasales de silicona. Las principales características y mecanismos fisiológicos que facilitan la resolución de la IRA con la OAF se resumen en la Tabla 9.

**La dilución de oxígeno<sup>147</sup>** es uno de los principales inconvenientes de la oxigenoterapia con flujos menores de 15L/min. El pico de demanda inspiratorio (PDI) del paciente en condiciones normales varía entre 30 – 40 L/min<sup>142</sup>. Este rango es alcanzado por la OAF, permitiéndonos un mejor control de la  $F_{iO_2}$  que se administra al paciente<sup>148</sup>, al minimizar la

## Introducción

dilución de oxígeno administrado con el aire ambiente. El PDI aumenta en los pacientes con IRA grave siendo en ellos muy importante el fenómeno de dilución de oxígeno<sup>149</sup>.

La **generación de presión positiva** en la vía aérea se produce a nivel de nasofaringe y cavidad oral así como en las presiones esofágicas tele-espíatorias y traqueales, gracias a la resistencia generada por el flujo continuo<sup>150</sup>. La OAF puede generar hasta 5 – 7 cmH<sub>2</sub>O a nivel de la faringe con la boca cerrada<sup>151</sup>. Además se ha observado un aumento de la impedancia pulmonar al final de la espiración, que se correlaciona con el volumen pulmonar<sup>152</sup>.

La **disminución del espacio muerto** se debe a que el flujo continuo sobre la nasofaringe favorece el lavado del aire exhalado, evitando la re-inhalación<sup>153</sup>. La reducción del espacio muerto anatómico permite un aumento de la ventilación alveolar<sup>147</sup>, disminuyendo la disnea y mejorando la oxigenación.

La **disminución del trabajo respiratorio** se basa por una parte en la disminución de las resistencias de la vía aérea<sup>149,154</sup>, y por otra en el acondicionamiento del gas, que permite una mejor tolerancia y comodidad de los pacientes. Además también permite una mejoría en la oxigenación y una disminución de la frecuencia respiratoria<sup>148,152,155</sup>. La humidificación facilita el aclaramiento de secreciones al mejorar la función mucociliar, evitando la formación de atelectasias<sup>149</sup> y mejorando la relación ventilación/perfusión<sup>155</sup>.

Los cambios de la OAF sobre el **patrón respiratorio** son debidos a la generación de cierta presión positiva en la vía aérea que evita el colapso fisiológico de la nasofaringe durante la inspiración, mejorando incluso la sincronía torácico-abdominal en comparación a la oxigenoterapia convencional<sup>156</sup>. Así mismo se ha constatado un aumento de la impedancia

pulmonar, traducción de cambios de los volúmenes circulantes<sup>157</sup>, que se acompaña de una disminución de la frecuencia respiratoria sin alteración de la PaCO<sub>2</sub>. Este cambio en el patrón respiratorio unido a la generación de cierta presión positiva intratorácica podría conllevar alteraciones hemodinámicas. Roca et al. valoró este efecto en pacientes con insuficiencia cardíaca estable, observando una disminución de la precarga del ventrículo derecho, lo que supondría una mejora hemodinámica si la IRA fuese secundaria a disfunción miocárdica<sup>158</sup>.

El **mayor grado de confort** alcanzado por la OAF es gracias al acondicionamiento del gas que inspira el paciente<sup>149,155</sup>, así como a la disminución de ruido del sistema<sup>159</sup> y otras molestias que pueden ocasionar los sistemas de oxigenoterapia convencional (sequedad de mucosas) o de VMNI (lesiones por presión de las diferentes interfaces, sensación claustrofóbica, irritación de mucosas y distensión gástrica), además del rápido restablecimiento de la función respiratoria en el intercambio de gases.

**Tabla 9. Características y Mecanismos de la OAF que favorecen la resolución de la IRA.**

Características	Mecanismos
<b>Mejoría de la oxigenación</b>	Menor dilución del oxígeno Generación de presión positiva Disminución del espacio muerto Disminución del trabajo respiratorio Disminución del metabolismo en acondicionamiento de gases
<b>Mejoría del patrón ventilatorio y hemodinámico</b>	Disminución de las resistencias de la vía aérea superior Aumento de la impedancia pulmonar
<b>Mejoría del confort</b>	Menor ruido y mejor acondicionamiento del gas Mejoría en la oxigenación, patrón ventilatorio y hemodinámico

## Introducción

### 1.2.8.2.2.3. Utilización de la OAF en la insuficiencia respiratoria aguda

La OAF ha presentado una franca mejoría en la oxigenación y en la disminución del trabajo respiratorio en los pacientes con IRA, incorporándose a la práctica clínica de forma gradual. Una de las principales características para tal aceptación es la rápida respuesta que produce, pudiéndose evaluar la mejoría en los parámetros clínicos y fisiológicos en los primeros 30 minutos de uso<sup>155</sup>.

La relación  $F_{iO_2}$  y PEEP que permite la OAF ha dado buenos resultados en la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica. Sztrym et al. describieron 38 pacientes con insuficiencia respiratoria media-moderada, en los cuales la OAF mejoró la oxigenación y disminuyó la sensación de disnea y el trabajo respiratorio<sup>149</sup>. Los mismos autores presentaron datos de su utilización en pacientes con distrés de etiología respiratoria (neumonía adquirida en la comunidad) y séptica<sup>160,161</sup>, con resultados similares.

En los pacientes con IRA de etiología infecciosa, el mejor manejo de las secreciones ofrecido por la OAF, facilitando la fluidez de las secreciones y la funcionalidad del epitelio mucociliar, podría favorecer su evolución<sup>160</sup>.

Por otro lado, el uso de la OAF podría disminuir la necesidad de VMNI e incluso de VMI. Numerosos estudios han analizado esta cuestión, encontrando una tasa de fracasos de la OAF que varía entre un 10 y un 30%, este último equiparable al fracaso de la VMNI<sup>148,149,160</sup>.

Lamentablemente, todavía no hay respuesta a la pregunta de si la OAF permite disminuir la necesidad de VMI. En el estudio retrospectivo de Schibler et al. sobre una muestra de infantes con bronquiolitis admitidos en una UCI pediátrica, la utilización de la OAF coincide con una disminución en las necesidades de intubación y ventilación de estos pacientes<sup>162</sup>.

Conclusiones similares presentaron Roca et al. en los pacientes adultos trasplantados pulmonares reingresados en UCI por IRA<sup>163</sup>. Por lo tanto, pese a que la impresión de muchos clínicos es que el uso de la OAF evita la intubación y ventilación mecánica de algunos pacientes, sigue pendiente de ser ratificada por un ensayo clínico controlado. Del mismo modo, su uso podría retrasar la intubación de los pacientes que finalmente requiriesen la VMI, siendo una incógnita si este hecho sería contraproducente en su evolución.

Recientemente, Frat et al. presentaron los resultados del estudio FLORALI<sup>164</sup>, un estudio prospectivo aleatorizado controlado en 23 UCIs con un total de 310 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica. Los pacientes fueron asignados a diferentes formas de oxigenoterapia: convencional (94 pacientes), OAF (106 pacientes) y VMNI (110). El 79% presentaron infiltrados bilaterales y el 77% una relación  $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2$  igual o menor a 200 mmHg. El motivo más frecuente de IRA fue la neumonía adquirida en la comunidad (64%). La necesidad de intubación a los 28 días fue del 47%, 38% y 50%, respectivamente. Los resultados fueron favorables a la OAF, aunque de forma global sin significación, con un mayor número de días libres de ventilación mecánica y reducción de la mortalidad a los 90 días, siendo el riesgo de mortalidad dos veces mayor en el grupo de oxigenoterapia convencional, y dos veces y medio mayor en el de VMNI con relación al grupo de OAF. Tales diferencias en la disminución de la mortalidad se mantuvieron tras ajustar el análisis a la gravedad del paciente, valorada por el APACHE II, y a los antecedentes de insuficiencia cardíaca. En un análisis *post hoc* de los pacientes con hipoxemia más grave (relación  $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2 \leq 200$  mmHg), la necesidad de intubación fue significativamente menor en el grupo de OAF, incluso tras ajustar el análisis a los infiltrados pulmonares bilaterales, la frecuencia respiratoria y a los antecedentes de insuficiencia cardíaca.

## Introducción

Destaca el aumento del confort de los enfermos y la disminución de la sensación de disnea del grupo de pacientes con OAF. Las complicaciones derivadas de los diferentes sistemas de oxigenación fue similar en todos los grupos.

Entre las limitaciones que tiene el estudio FLORALI se encuentran la baja potencia para detectar diferencias entre las proporciones de intubación en los tres grupos y la reducida proporción de intubación de los pacientes con IRA más grave. Sin embargo, puntos como tratarse de un estudio randomizado multicéntrico con criterios protocolizados de intubación y un seguimiento a 90 días, permiten que sus resultados sean generalizables a otros pacientes admitidos en UCI con IRA no hipercápnica.

Los resultados obtenidos del uso de la OAF en la IRA hipercápnica han sido alentadores. El beneficio que presenta se relaciona con el aumento del volumen corriente, con la disminución del trabajo respiratorio y con un incremento en la tolerancia al esfuerzo en pacientes con enfermedad obstructiva crónica<sup>165-167</sup>. Junto a ellos, Millar et al. demostraron una mayor tolerancia y manejo de la hipercapnia en pacientes que no toleraron la VMNI, proporcionando una amplia alternativa a su utilización<sup>168</sup>.

Es importante resaltar que existen una serie de predictores precoces, en las primeras 12h, que orientan al fracaso de la OAF, como son: la persistencia de taquipnea, la descoordinación toracoabdominal y la ausencia de mejoría de la oxigenación<sup>160</sup>.

El uso de la OAF está creciendo exponencialmente debido a las nuevas aplicaciones que presenta, como:

- en la pre-oxigenación que se realiza previamente a la intubación<sup>169</sup>;

- en el *weaning* de la VMI, en concreto durante la post-extubación del paciente<sup>170,171</sup>, permitiendo una mejoría de los parámetros respiratorios, del confort y disminuyendo el riesgo de reintubación;
- durante procedimientos invasivos como fibrobronoscopias, fibrogastoscopias o ecocardiogramas transesofágicos, en los cuales la hipoxemia puede persistir horas después de su realización<sup>172</sup>;
- en los pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>141,173</sup>, mejorando la frecuencia respiratoria y la disnea, e incluyendo los paciente con insuficiencia cardíaca crónica en fase estable al reducir la precarga del ventrículo derecho<sup>158</sup>;
- en urgencias, donde muchos de los pacientes acuden por disnea e hipoxemia, de etiología infecciosa o debido a descompensaciones pulmonares o cardíacas<sup>159</sup>;
- en los pacientes en los que la VMI se descarta y permite mayor confort que otros sistemas de oxigenación, mejorando la sensación de disnea e hipoxemia<sup>174</sup>;
- y en los pacientes con apnea del sueño<sup>150</sup> y EPOC descompensados (con especial atención a la F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> suministrada).

En conclusión, el uso de OAF en pacientes con IRA permitiría una mejoría de la disnea y la hipoxemia, un buen manejo de las secreciones respiratorias y una disminución de la necesidad de intubación y ventilación mecánica. De este modo se colocaría como la opción preferida en el manejo de la IRA hipoxémica, siendo superior al resto de modos de oxigenoterapia no invasivos<sup>175</sup>.

### ***1.2.8.2.3. Ventilación Mecánica***

La ventilación mecánica es un procedimiento terapéutico que consiste en asistir o reemplazar mecánicamente la ventilación pulmonar espontánea cuando sus mecanismos son ineficaces o se encuentran alterados por circunstancias concretas.

Sus orígenes datan de 1543 cuando Vesalio facilitó la ventilación de un perro mediante un sistema de fuelles conectados directamente a su tráquea. Pese a que el experimento fue perfectamente documentado, no fue hasta 1776 cuando John Hunter retomó el trabajo de Vesalio. Desde ese momento los avances en la ventilación mecánica han sido continuos. Uno de los mayores puntos de inflexión fue la creación de un ventilador que funcionaba con presión negativa, por Woillez (1876), muy utilizado sobretodo en enfermedades neurodegenerativas. Su base teórica consistía en crear una presión negativa alrededor del tórax del paciente aislado herméticamente, simulando los movimientos respiratorios; actualmente ha quedado relegado<sup>176</sup>. No fue hasta 1938 cuando comenzaron a utilizarse los ventiladores que funcionan en presión positiva, los cuales son los más habituales en nuestros días y cuya base teórica consiste en la presurización de la vía aérea hasta una determinada presión que permite la entrada de aire dentro de los pulmones durante la fase inspiratoria, permitiendo la espiración de forma pasiva.

Junto con los ventiladores de presión positiva han ido surgiendo diferentes modalidades ventilatorias que dependen fundamentalmente del grado de participación del paciente. Cabe destacar que junto a estas diferentes modalidades han surgido diferentes dispositivos que permiten facilitar esta presión al paciente. Clasificando de invasivos a los dispositivos con acceso a la tráquea del paciente (mascarilla laríngea, tubo naso/oro-traqueal y cánula traqueal) y no invasivos los dispositivos cuyo acceso son externos a las estructuras

naso/oro-faríngeas (mascarillas nasales, mascarillas naso-orales, mascarillas faciales y cascos integrales).

Si bien clásicamente el inicio de la ventilación mecánica se ha orientado en función de varios parámetros fisiológicos (Tabla 10), en la práctica clínica diaria se basan fundamentalmente en :

- La clínica que presenta el paciente y en
- El intercambio de gases, monitorizado por
  - Relación  $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$  ó  $\text{SpO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$
  - Frecuencia respiratoria
  - Trabajo respiratorio
  - $\text{PaCO}_2$
  - pH

**Tabla 10. Parámetros fisiológicos clásicos que orientan el inicio de ventilación mecánica.**

	Indicación de VM	Valor Referencia
<b>Relacionados con la Ventilación</b>		
$\text{PaCO}_2$ (mmHg)	> 55	35 – 45
pH	< 7,30	7,35 – 7,45
$V_D/V_T$	> 0,6	0,2 – 0,4
<b>Relacionados con la Oxigenación</b>		
$\text{PaO}_2$ (mmHg) (aire ambiente)	< 60	75 – 100
$\text{SaO}_2$ (%) (aire ambiente)	< 90	> 95
$\text{F}_1\text{O}_2$	> 0,6	0,21
Relación $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$	< 200	350 – 450
$\text{P(A-a)O}_2$ con $\text{F}_1\text{O}_2 = 1$	> 450	25 – 65
$\text{Q}_s/\text{Q}_t$ (%)	> 20	≤ 5
<b>Relacionados con la Mecánica Ventilatoria</b>		
Volumen circulante (ml/kg)	< 5	5 – 8
Frecuencia respiratoria (rpm)	> 35	12 – 20
Volumen minuto (L/min)	> 10	5 – 6
Capacidad Vital (ml/kg)	< 10 – 15	65 – 75
Fuerza inspiratoria máxima (cmH <sub>2</sub> O)	-20 a 0	-100 a -80
Uso de la musculatura respiratoria accesoria	Sí	No

## Introducción

### 1.2.8.2.3.1. VM No invasiva

#### *1.2.8.2.3.1.1. Definición y principios básicos*

La ventilación mecánica no invasiva es un procedimiento terapéutico que pretende suplir o ayudar a la función ventilatoria del paciente manteniendo intacta su vía aérea superior<sup>177,178</sup>. La aplicación de una presión positiva superior a la de la atmósfera en la vía aérea producirá un flujo inspiratorio seguido de una espiración pasiva por la capacidad elástica pulmonar y de la caja torácica. Hay que tener en cuenta que para un determinado gradiente de presión, el flujo inspirado dependerá de las resistencia de la vía aérea, y el cambio de volumen alveolar por este flujo dependerá de la compliance pulmonar.

La presión positiva generada por la VMNI producirá cambios a diferentes niveles:

- Pulmonar: Cambios en el volumen pulmonar y la presión de la vía aérea dependerá del ventilador y las características mecánicas del sistema respiratorio.
- Cardiocirculatorio: Puede disminuir el retorno venoso y afectar al gasto cardiaco con aumento de las resistencias vasculares pulmonares que pueden afectar el trabajo del ventrículo derecho, así como disminuir la postcarga del ventrículo izquierdo.
- Renal: Favorece la retención hidrosalina probablemente debido a una reducción del filtrado glomerular, estimulación de los barorreceptores o producción del péptido natriurético atrial.

El efecto que se pretende con la VMNI es conseguir una ventilación suficiente para mantener un adecuado intercambio gaseoso, corrigiendo la hipoventilación alveolar, disminuyendo el trabajo ventilatorio y mejorando la función de los músculos respiratorios:

- El reclutamiento de unidades alveolares colapsadas, mejora el cociente ventilación/perfusión y disminuye las áreas de shunt, favoreciendo el intercambio gaseoso. Además, favorece el aumento de la capacidad residual funcional y la distensibilidad.
- El aporte de presión del ventilador ayuda al paciente a vencer las resistencias del sistema respiratorio, disminuyendo su trabajo respiratorio.
- Las modificaciones que la VMNI produce sobre el patrón respiratorio permiten cambios en el ciclo respiratorio al variar flujos y tiempos.
- La corrección de la hipercapnia permite la normalización de los centros respiratorios y de la frecuencia respiratoria.

Las indicaciones de VMNI se presentan en la Tabla 11:

**Tabla 11. Indicaciones para el uso de VMNI<sup>177</sup>.**

Situación Aguda	Situación Crónica	
	Enf Restrictivas	Enf Obstructivas
Aumento de la disnea (moderada-grave)	Síntomas de hipoventilación o cor pulmonale más (al menos una):	Sintomatología (astenia, disnea, somnolencia, etc.) y una de las siguientes:
Taquipnea	Hipercapnia diurna	PaCO <sub>2</sub> > 55mmHg
Uso de musculatura accesoria o respiración paradójica	Desaturación nocturna(SaO <sub>2</sub> < 90% más de 5 min ó > 10% de la noche)	PaCO <sub>2</sub> > 50 – 54 mmHg y SaO <sub>2</sub> < 88% mas 10% de la noche (con O <sub>2</sub> suplementario) y tratamiento médico al máximo
Fallo ventilatorio	FVC <20%, <15ml/kg ó <800ml	
PaCO <sub>2</sub> >45mmHg, pH<7,35	PI máx <40cmH <sub>2</sub> O	
Hipoxemia		
PaO <sub>2</sub> /F <sub>1</sub> O <sub>2</sub> <200		

Las modalidades de VMNI son principalmente dos: por presión positiva continua en vía aérea (CPAP) y por otro lado la ventilación por presión positiva intermitente (NIPPV).

## Introducción

Las principales contraindicaciones para el uso de la VMNI son<sup>178,179</sup>:

- Falta de colaboración del paciente
- Inestabilidad hemodinámica
- Cardiopatía isquémica inestable
- Arritmias mal controladas
- Obstrucción de la vía aérea
- Riesgo de aspiración bronquial
- Hemorragia digestiva alta
- Encefalopatía severa
- Traumatismo o cirugía facial
- Parada cardíaca o respiratoria

La VMNI ha demostrado su utilidad en diferentes causas de IRA como son la infecciosa, traumática, cardiogénica o el distrés. Antonelli et al. presentaron los resultados de un estudio comparativo de VMNI y oxigenoterapia convencional mostrando un claro beneficio de la VMNI. Además observaron una disminución de las complicaciones relacionadas con los pacientes que requirieron VMI<sup>180</sup>. Sin embargo Delclaux et al. no observaron tan claramente estos efectos beneficiosos al comparar la oxigenoterapia convencional con la CPAP en pacientes con IRA hipoxémica sin hipercapnia<sup>181</sup>.

Al igual que ocurre con la OAF, una de las cuestiones que se plantean con la VMNI es si reduce el riesgo de intubación y VMI. Keenan et al. presentaron los resultados de una revisión sobre la VMNI en los pacientes con IRA de origen no cardiogénico, llegando a la conclusión que disminuye el riesgo absoluto de intubación pero los efectos sobre la mortalidad no son evidentes<sup>182</sup>. Una de las incógnitas relacionadas con la VMNI es el pronóstico de los pacientes en los que fracasa, retrasando el momento de la intubación. Rana et al. observaron que la mortalidad observada en estos pacientes fue significativamente mayor que la esperada según el APACHE III (68% vs. 39%,  $p < 0,01$ )<sup>183</sup>.

Antonelli et al. valoraron en un estudio multicéntrico los principales factores asociados al fracaso de la VMNI en los pacientes con IRA hipoxémica, concluyendo que los pacientes de

mayor edad con IRA secundaria a neumonía adquirida en la comunidad o por distrés y que en la primera hora de terapia con VMNI no mejoraron, presentan un alto riesgo de requerir intubación y VMI<sup>184</sup>. Otras características como la frecuencia respiratoria en VMNI, el retraso en su inicio, la presencia de shock, la acidosis metabólica y el requerir terapias de sustitución renal también se han presentado como predictores del fracaso de la VMNI<sup>183,185,186</sup>.

L'Her et al. en un estudio de 10 pacientes con lesión pulmonar aguda valoraron la utilidad de la CPAP y NIPPV. Observaron que ambas modalidades mejoraron la oxigenación, pero fue la NIPPV quien disminuyó más la frecuencia respiratoria, mejoró la disnea y disminuyó el trabajo respiratorio<sup>186</sup>. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva serían los que más se beneficiarían de una presión positiva continua (CPAP) en su recuperación<sup>187</sup>.

Las situaciones en las que se ha utilizado la VMNI son numerosas y variadas. Las más frecuentes y evidenciadas, la agudización del EPOC y el edema agudo de pulmón en pacientes con insuficiencia cardíaca, serán tratadas en los siguientes apartados. La utilización de la VMNI en pacientes con fallo en la retirada de la VMI fue evidenciado por Ferrer et al.<sup>188</sup>, en su estudio de 43 pacientes ventilados, de los cuales 21 fueron randomizados a utilizar VMNI observando un menor periodo de ventilación, de incidencia de neumonía nosocomial, de estancia en UCI y hospitalaria, así como un aumento de la supervivencia a los 90 días. Este estudio fue concluido cuando se llevaba el 50% del reclutamiento ante los claros beneficios en la duración de la VMI ( $p = 0,003$ ). Otras situaciones han sido en pacientes con enfermedades neuromusculares y pacientes en los que se ha descartado la VMI<sup>189,190</sup>. De manera más crónica se ha utilizado en pacientes con

## Introducción

síndrome de hipoventilación y apnea del sueño, empleándose tanto la CPAP como la NIPPV en los casos que fuese necesario asegurar un volumen corriente<sup>191</sup>.

### *1.2.8.2.3.1.2. VMNI en los pacientes con agudización de la EPOC*

El uso de la VMNI en los paciente EPOC comenzó a principio de los '90. Pese a que inicialmente los datos no fueron muy esperanzadores<sup>192</sup>, ensayos posteriores demostraron su utilidad en la insuficiencia respiratoria hipercápnica<sup>193</sup>; pacientes con agudización de EPOC que presentaban PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg o un pH < 7,35, reducían la necesidad de VMI y la mortalidad<sup>194</sup>. Tales resultados fueron confirmados en el metaanálisis de Lightowler et al., proponiendo sus autores que la VMNI debía de ser la primera línea de actuación en los EPOC agudizados con IRA y PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg<sup>195</sup>. Numerosos estudios han confirmado la reducción en la necesidad de VMI, así como la mortalidad<sup>196</sup>, que varía entre el 10% en los ensayos clínicos hasta el 33% en los estudios observacionales<sup>193,197</sup>. Tales conclusiones llevaron a Elliot<sup>198</sup> a nombrar la VMNI como *gold standard* del tratamiento de las exarcebaciones del paciente con EPOC (reflejado en la normativa GOLD<sup>199</sup>).

Una de las mayores polémicas que ha habido en la utilización de la VMNI en el paciente EPOC agudizado ha sido el retraso en la intubación en aquellos pacientes en los que fracasaba la VMNI, que según algunos autores condicionaba un peor pronóstico con más días de ventilación mecánica y mayor mortalidad<sup>200</sup>. En este sentido, Esteban et al.<sup>201</sup> presentaron datos que la mortalidad de los pacientes con EPOC agudizada en los que se aplicó VMNI con éxito fue del 12%, mientras que en aquellos en los que fracasó y fue necesaria la intubación traqueal fue del 27%, muy similar al 23% de los que requirieron directamente intubación y ventilación mecánica.

### *1.2.8.2.3.1.3. VMNI en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva*

En relación a los pacientes con IRA secundaria a ICC, y en concreto en los pacientes que presentan edema agudo de pulmón (EAP), la VMNI ha demostrado un claro beneficio en relación a la oxigenación convencional, reduciendo la necesidad de VMI y la mortalidad<sup>202</sup>. Su uso es una recomendación IIa, con nivel de evidencia A de la clasificación de la “American College of Cardiology / American Heart Association”, en el documento de consenso de la “Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine”<sup>203,204</sup>. La recomendación de su utilización en las situaciones de mayor gravedad de EAP llevan a valorar cuáles serían los candidatos óptimos para su utilización, dado que es una técnica que puede presentar complicaciones. Los casos más graves serían aquellos con un gran edema pulmonar valorados radiográficamente, hipercapnia severa e hipoxemia. Junto al inicio del tratamiento ventilatorio es fundamental mantener el tratamiento vasodilatador, diurético y opioide. Especialmente este último puede ser fundamental para una buena adaptación a la VMNI de los pacientes<sup>205</sup>. Una de las cuestiones pendiente de dilucidar en relación a la VMNI en el EAP es el tipo idóneo de ventilación a utilizar, CPAP o BIPAP. Teóricamente la BIPAP disminuiría el trabajo respiratorio que tiene que realizar el paciente, acompañándose de una disminución de la disnea más rápida y de la hipercapnia. Se ha constatado una mejoría en la oxigenación y una menor necesidad de ingreso en la UCI con BIPAP que con CPAP, pero sin impacto sobre la mortalidad<sup>206,207</sup>. Algunas de las complicaciones que se habían mencionado de la VMNI en este tipo de pacientes, como favorecer el infarto agudo de miocardio<sup>206</sup> al disminuir la tensión arterial, no han sido confirmadas en estudios posteriores<sup>208</sup>.

### *1.2.8.2.3.1.3. Eficacia de la VMNI en las infecciones pulmonares bacterianas*

El uso de la VMNI en las infecciones pulmonares con IRA ha sido estudiado por diversos grupos con resultados muy heterogéneos<sup>209-213</sup>. Confalonieri et al.<sup>209</sup> presenta una cohorte de 56 pacientes randomizados en dos grupos, tratamiento estándar o VMNI, observando un menor número de intubaciones y estancia hospitalaria en los pacientes con VMNI, así como cargas de trabajo de enfermería similares. Además en un estudio *post hoc* de la muestra de pacientes EPOC, mostró una menor mortalidad en los dos primeros meses tras el reclutamiento de los pacientes con VMNI. Similares resultados del paciente EPOC han sido presentados posteriormente por Ruiz et al.<sup>214</sup>. Al comparar la disminución de necesidad de intubación en las infecciones pulmonares respecto a otras patologías en las que se utiliza la VMNI, Antro et al. presentó datos que mostraron una diferencia franca de su efectividad, situándose en un 37%, frente al 78,6% en el edema cardiogénico ó el 64,1% en la agudización del EPOC<sup>215</sup>.

Dentro de los pacientes inmunodeprimidos, la VMNI ha cobrado importancia debido a la alta letalidad que presentan los pacientes inmunodeprimidos intubados, llegando en algunas series de pacientes onco-hematológicos hasta el 70%<sup>216-218</sup>. Hilbert et al. presentaron los resultados de 52 pacientes inmunodeprimidos con infiltrados pulmonares y fiebre que recibieron oxigenoterapia convencional o VMNI, siendo este último grupo el que presentó menos necesidad de intubación, de complicaciones y mayor supervivencia al alta hospitalaria<sup>219</sup>. Similares resultados fueron obtenidos en pacientes con infección no bacteriana como la producida por *Pneumocisti jirovecci*<sup>220</sup>.

#### *1.2.8.2.3.1.4. Eficacia de la VMNI en las infecciones pulmonares virales*

La eficacia de la VMNI en las infecciones virales es incierta y poco estudiada. La dispersión del gas exhalado puede depender del nivel de presión inspiratoria positiva utilizada<sup>221</sup>, si bien con un impacto clínico asistencial discutido.

Así, su utilización durante la pandemia de SARS llevó a desaconsejar por parte de varias sociedades científicas su uso, debido a la escasa eficacia y el potencial riesgo de contagio mediante micro-gotas de Flügge que se le atribuía<sup>222,223</sup>. Dado el riesgo al que eran sometidos los pacientes ingresados en la proximidad a los pacientes con infección por SARS y a los trabajadores sanitarios que atendían a estos pacientes, se recomendó el uso de la ventilación mecánica invasiva de forma precoz como terapia ventilatoria de elección<sup>224</sup>. Sin embargo, estudios como el de Caputo et al.<sup>225</sup> presentaban un incidencia del 13% de transmisión de la infección en los trabajadores sanitarios que intervenían durante las maniobras de intubación y ventilación mecánica de estos pacientes. Fowler et al.<sup>226</sup> obtuvieron resultados similares con un aumento del riesgo relativo de adquirir la infección del 13,39 (IC95% 2,99 – 59,04; p= 0,003) en los facultativos y equipo de enfermería involucrados en la maniobra de intubación, siendo sólo de un 2,33 (IC95% 0,25 – 21,76; p=0,5) en los encargados del cuidado de pacientes con VMNI. Esta asociación fue especialmente fuerte dentro del equipo de enfermería, aunque sin diferencias significativas. Probablemente, el motivo de estas diferencias se deba a un mayor tiempo de exposición durante el proceso de intubación y el periodo posterior.

El uso de la VMNI durante la pandemia ha sido controvertido. La recomendación de diversas sociedades científicas como la Sociedad Europea de Medicina Intensiva (ESICM)<sup>227</sup>, la British Thoracic Society, la SEMICYUC<sup>51</sup> y la OMS<sup>228</sup> fue de no utilizarla en los pacientes con IRA

## Introducción

secundaria a SDRA. Sin embargo, según datos epidemiológicos hasta un 30% de los pacientes fue manejado inicialmente con VMNI, con respuesta favorable en más de una cuarta parte de los mismos. La mortalidad en los pacientes que fracasó fue del 38%, asociándose el retraso en la intubación con mayor riesgo de muerte (OR 1,23; IC95% 0,8 – 2)<sup>51</sup>. Por otro lado, autores como John McCracken han analizado el uso de la VMNI durante la pandemia por SARS llegando a la conclusión que las recomendaciones que eluden su utilización están basadas, frecuentemente, en suposiciones. Por otro lado existe evidencia científica que la VMNI puede ser de utilidad en determinados grupos de pacientes, estando pendiente su respuesta en situaciones epidémicas<sup>229</sup>.

### 1.2.8.2.3.2. Ventilación Mecánica Invasiva

La ventilación mecánica invasiva (VMI) se caracteriza por la necesidad de un dispositivo colocado a nivel traqueal (tubo naso/oro-traqueal o traqueotomía). La necesidad de VMI se ha asociado a un aumento de la morbi-mortalidad de los pacientes que la requirieron<sup>230</sup>. Su utilización implica la necesidad de sedación del paciente y por lo tanto las complicaciones que conlleva (inmunosupresión, miopatía, mayor estancia hospitalaria, etc.)<sup>231</sup>.

#### 1.2.8.2.3.2.1. Criterios generales de inicio de la VMI

Los criterios generales de inicio de ventilación mecánica han sido expuestos anteriormente.

En el caso concreto de la VMI se exponen a continuación:

- Depresión del nivel de conciencia: inquietud, agitación, confusión, coma.
- Apnea o parada respiratoria inminente.
- Exacerbación aguda de EPOC que curse con acidosis respiratoria aguda y presente alguna contraindicación para la VMNI.

- IRA secundaria a enfermedad neuromuscular, acompañada de acidosis respiratoria aguda, disminución progresiva de la capacidad vital o reducción creciente de la capacidad inspiratoria.
- IRA hipoxémica que no responde.
- Shock cardiogénico.
- Mantenimiento de la vía aérea durante procesos que impliquen sedación profunda.

#### *1.2.8.2.3.2.2. VMI y pandemias*

La utilización de VMI durante las diferentes pandemias ha sido recomendada por las razones expuestas anteriormente<sup>222,227</sup>, en los pacientes que requirieron asistencia ventilatoria.

Durante la pandemia de SARS casi un 25% de los pacientes requirieron ingreso en una unidad de cuidados intensivos<sup>232</sup>, todos ellos debido a fallo respiratorio. Dentro de estos pacientes más del 50% requirieron ventilación mecánica<sup>233</sup>.

En los primeros casos de influenza A(H1N1)pdm09, las premisas seguidas fueron las aprendidas en la pandemia previa por SARS<sup>224</sup>. De los primeros 32 casos reportados a nivel nacional que requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos, casi el 70% necesitó VMI. Estos datos estaban acordes por los reportados desde México y Estados Unidos<sup>75,234</sup>.

Cuando la VMI es necesaria, se sigue el consenso de utilizar estrategias ventilatorias de protección pulmonar. El objetivo principal de estas estrategias es evitar las complicaciones secundarias a la VMI como son: el volotrauma, atelectrauma, barotrauma y biotrauma. Los principios básicos de la ventilación protectora son<sup>51</sup>:

- Volumen corriente < 8 ml/kg de peso ideal
- Presión plateau < 30 cmH<sub>2</sub>O
- Frecuencia respiratoria pautada entre 15 y 25 respiraciones por minuto
- F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> < 0,7 si saturación de O<sub>2</sub> > 90%

## Introducción

- PEEP > 10 – 12 cmH<sub>2</sub>O
- Mínima sedación posible
- Minimizar la posibilidad de desreclutamiento en las desconexiones y aspiraciones
- *Bundles* para disminuir la incidencia de neumonía asociada a la VMI

Estas estrategias se tienen que emplear de forma precoz en los pacientes ventilados para evitar la progresión del daño pulmonar. Algunas series muestran estrategias diferentes con volúmenes corrientes de 6ml/kg de peso ideal, presión plateau de hasta 35 cmH<sub>2</sub>O y PEEP elevadas<sup>46,235</sup>.

Dentro de las estrategias ventilatorias, se utilizaron medidas no convencionales en caso de hipoxemia refractaria, entre las que destacaron las maniobras de reclutamiento<sup>236</sup>, el decúbito prono<sup>237</sup>, la ventilación con alta frecuencia<sup>238</sup> e incluso técnicas de oxigenación y eliminación de CO<sub>2</sub> extracorpóreas<sup>239–241</sup>.

### **1.3. Periodo post-pandémico**

La pandemia por virus influenza A(H1N1)pdm09, estaba caracterizada por el protagonismo de este nuevo virus influenza para el cual la mayoría de personas no presentaba ninguna inmunidad. La dominancia de este virus relegó a los virus influenza estacionales, destacando características clínicas diferentes a las vistas en la época estacional, por ejemplo grupos de riesgo diferentes a los convencionales, como eran jóvenes sanos<sup>112</sup>.

#### **1.3.1. Concepto epidemiológico**

El periodo post-pandémico se caracteriza por presentarse tras una pandemia, y durante un periodo en el cual todavía continúa en circulación el virus causante de la misma pero con características distintas a las que favorecieron su propagación, dado que parte de la población ha desarrollado inmunidad.

Las fases de alerta de la pandemia han sido descritas por la OMS y se muestran en la Tabla 12.

La actividad de la infección por influenza volvería a los niveles normales del periodo estacional, por lo que se esperaría que el virus pandémico se comporte como un virus estacional. El mantenimiento de la vigilancia y la actualización de los planes de preparación y respuesta son cruciales ante una pandemia. Puede que sea necesaria una intensa fase de recuperación y evaluación.

Tabla 12. Niveles de alerta de pandemia según la OMS<sup>242</sup>.

Periodo Interpandémico	
<b>Fase 1</b>	En la naturaleza, los virus gripales circulan continuamente entre los animales, especialmente las aves. Aunque en teoría dichos virus podrían convertirse en virus pandémicos, en la fase 1 no hay entre los animales virus circulantes que hayan causado infecciones humanas.
<b>Fase 2</b>	Se sabe que un virus gripal animal que circula entre animales domésticos o salvajes ha causado infecciones humanas, por lo que se considera una posible amenaza de pandemia.
Periodo de Alerta Pandémica	
<b>Fase 3</b>	Un virus gripal animal o un virus reagrupado humano-animal provoca casos esporádicos o pequeños conglomerados de casos humanos, pero la transmisión entre humanos no se considera suficiente para sostener un brote a nivel comunitario. La transmisión limitada entre humanos puede producirse en determinadas circunstancias como, por ejemplo, cuando hay un contacto directo entre una persona infectada y un cuidador sin protección. Sin embargo, la escasa transmisión en estas condiciones restringidas no indica que el virus haya alcanzado el nivel de transmisión entre humanos necesario para causar una pandemia.
<b>Fase 4</b>	Está caracterizada por la verificación de la transmisión entre humanos de un virus animal o un virus reagrupado humano-animal, capaz de causar un “brote a nivel comunitario”. La capacidad de causar brotes sostenidos de la enfermedad en una comunidad marca un cambio al alza considerable en el riesgo de pandemia. Cualquier país que sospeche o que haya verificado este suceso debe comunicarlo inmediatamente a la OMS para que la situación se pueda evaluar en conjunto y el país afectado pueda tomar una decisión si está justificada la aplicación de una rápida operación de contención de pandemia. La fase 4 indica un aumento considerable del riesgo de pandemia, pero no significa necesariamente que la pandemia sea el resultado último.
<b>Fase 5</b>	Está caracterizada por la propagación del virus entre humanos en al menos dos países de una región de la OMS. Mientras la mayoría de los países no se verán afectados en esta fase, la declaración de la fase 5 es una buena señal de que la pandemia es inminente y que queda poco tiempo para concluir la organización, comunicación y ejecución de las medidas de mitigación planeadas.
Periodo Pandémica	
<b>Fase 6</b>	Está caracterizada por brotes a nivel comunitario en al menos otro país de una región distinta de la OMS además de los criterios definidos en la fase 5. En la declaración de esta fase, se indicará que hay una pandemia mundial en marcha.
Periodo Post-Pico	
Los niveles de pandemia en la mayoría de países con una vigilancia adecuada caen por debajo del pico observado. El periodo post-pico significa que la actividad de la pandemia parece disminuir; sin embargo, no es seguro que no se produzcan más oleadas y que los países no necesiten prepararse para una segunda oleada	
Periodo Post-Pandémico	
La actividad de la gripe volverá a los niveles normales de la gripe estacional. Se espera que el virus pandémico se comporte como un virus de Gripe A estacional. En esta etapa, es importante mantener la vigilancia y actualizar los planes de preparación y respuesta ante una pandemia en consecuencia. Puede que sea necesaria una intensa fase de recuperación y evaluación.	

### 1.3.2. Intensidad de los brotes

La situación presentada en el periodo post-pandémico es diferente, dado que muchas personas de diferentes grupos de edad presentan cierta inmunidad para este virus y también se están registrando casos de infección por virus influenza estacionales.

Independientemente a este razonamiento, las diferentes pandemias nos han enseñado que las olas post-pandémicas suelen presentar un recrudecimiento de la infección, con aumento de la morbi-mortalidad de los afectados<sup>32</sup>.

### 1.3.3. Subtipos virales

Los periodos inter-pandémicos se ven caracterizados por la prevalencia de los virus influenza estacionales, así como por las características clínicas de los mismos<sup>243</sup>. Como se ha comentado anteriormente, pese al aumento de los virus estacionales, con predominio del virus influenza B, se mantiene una distribución del virus pandémico decreciente. Sin embargo, un probable aumento de la morbi-mortalidad ha sido presentado por algunos autores en los periodos post-pandémicos<sup>32</sup>.

### 1.3.4. Grupos de población de riesgo

Los grupos de población de riesgo afectados durante el periodo post-pandémico serán similares a los que sufrieron la pandemia. Sin embargo, su mayor grado de inmunidad evitaría un nuevo aumento de la morbilidad sobre los mismos. Esta situación se vería mejorada con la implementación de los nuevos subtipos a la vacuna estacional. Dado que durante el periodo post-pandémico la circulación de virus influenza tiende a la normalización, esto daría lugar a la afectación de los grupos de riesgo clásico estacional; habitualmente comprendidos entre edades extremas de la vida<sup>243</sup>.

### 1.3.5. Periodicidad de las fases post-pandemia (inter-pandemia)

Los expertos manifiestan que las pandemias de virus influenza se producen de forma cíclica, con una periodicidad que va desde los 10 a los 30 años. Sin embargo tras la pandemia de 2009, se demuestra que este tipo de predicciones son más complicadas. El motivo de este aumento de la dificultad se debe a las diferentes mutaciones presentadas por el virus influenza.

Los ejemplos se suceden a lo largo del último siglo. Las pandemias de 1957 y 1968, presentaron una tendencia a presentarse cada diez u once años, tal como se había previsto en 1841, sin realizarse una clara distinción entre epidemia y pandemia. El brote de gripe porcina en 1976 no fue seguido de la pandemia esperada. Sin embargo, tras veinte años, en 2009 aparece un descendiente del subtipo H1N1 de 1918 en co-circulación con H3N2, virus que había ocupado un importante lugar dentro de las endemias de los últimos tres años<sup>244</sup>.

De modo que los periodos inter-pandémicos se ven limitados por la presencia de pandemias, cuyos mecanismos de aparición se deben a:

- Mutaciones de novo
- Modificaciones de un virus humano circulante, alteración HA
- Adaptación de un virus no-humano que permite la infección al ser humano

Maurice Hilleman planteó macro ciclos con los diferentes tipo de HA que afectan al ser humano y que se repiten aproximadamente cada 68 años<sup>13</sup>.

## 2. Hipótesis y Objetivos

---

La pandemia por virus influenza A(H1N1)pdm09 se caracterizó por una afectación severa de la función respiratoria por un nuevo virus sobre una población concreta. Dentro de las terapias utilizadas en Medicina Intensiva para el mantenimiento y soporte de la función respiratoria se encuentran las modalidades invasivas y no invasivas. Lamentablemente, las modalidades invasivas se han relacionado con una evolución desfavorable, tanto por la mayor gravedad del paciente que las requiere, como por las complicaciones asociadas a su uso. Los nuevos sistemas no invasivos de ventilación y oxigenación con alto flujo utilizados en pacientes críticos se presentan como prometedoras alternativas a los medios invasivos. La experiencia adquirida durante la pandemia ha facilitado el manejo de los pacientes con infección por influenza durante los periodos pandémicos y post-pandémicos, y también ha permitido a la Medicina Intensiva mayor precocidad en el diagnóstico y tratamiento del paciente.

### 2.1. Hipótesis

El papel de la Medicina Intensiva en el manejo de la insuficiencia respiratoria aguda por infección por virus influenza A es fundamental, tanto por el uso de estrategias de soporte no invasivo, como por la precocidad en su control epidemiológico, diagnóstico y manejo; durante la pandemia y post-pandemia.

### 2.2. Objetivo principal

Valorar la eficacia y seguridad de las nuevas terapias respiratorias no invasivas durante la pandemia y post-pandemia por virus Influenza A (H1N1)pdm09.

### **2.3. Objetivos secundarios**

1. Identificar las características clínicas de la población que se beneficiaría de las terapias respiratorias no invasivas.
2. Determinar la necesidad de utilizar terapias invasivas para el manejo de la insuficiencia respiratoria.
3. Valorar la repercusión de las terapias respiratorias no invasivas en la morbi-mortalidad.
4. Evaluar los datos epidemiológicos y la experiencia adquirida durante la pandemia en el periodo post-pandémico para manejo de la infección por virus influenza.

## 3. Metodología

---

Se plantearon tres estudios para valorar la hipótesis enunciada, cuyos datos se recopilaban en dos fases.

- **Estudio 1. Ventilación Mecánica no Invasiva en pacientes con neumonía por Influenza A(H1N1)pdm 2009.**

En la primera fase, los datos se obtuvieron de un registro voluntario creado por el nodo 18 del CIBERES (PCI neumonía) y reclutados por los investigadores del Grupo de Enfermedades Infecciosas de la SEMICYUC en 2009/10. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con neumonía viral mayores de 18 años, que requirieron ingreso en UCI y presentaron confirmación microbiológica de infección por influenza A(H1N1)pdm09 mediante PCR en tiempo real. El estudio fue aprobado por la junta de revisión institucional del Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona (España). Se registraron datos demográficos, comorbilidades, tiempos de inicio de la enfermedad y de la admisión hospitalaria, tiempo de la primera dosis de antiviral y hallazgos microbiológicos y radiográficos al ingreso en la UCI. También se registraron la necesidad de intubación y los requerimientos de ventilación mecánica (invasiva y no invasiva), las complicaciones médicas durante su estancia en la UCI y los hallazgos de laboratorio al ingreso en la UCI. La VMNI siempre se utilizó para la IRA en una etapa temprana. Se definió fracaso de la VMNI si el paciente era intubado y ventilado

## Metodología

invasivamente cuando SpO<sub>2</sub> < 92% o el trabajo respiratorio aumentaba severamente. Los datos se expresaron como frecuencia (porcentaje) o mediana (rango intercuartílico). En el análisis univariado las pruebas de  $\chi^2$  y Fisher se utilizaron para las variables cualitativas y las variables cuantitativas se analizaron mediante la comparación de medias con la prueba *t-Student*. El análisis multivariado se realizó con regresión logística tomando las variables que tenían valores de  $p \leq 0,20$  en el análisis univariado, u otras con un especial interés clínico (enfermedad pulmonar obstructiva crónica o insuficiencia cardiaca), como variables dependientes. Un valor de  $p \leq 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

- Estudio 2. **Oxigenoterapia de alto flujo en pacientes con infección respiratoria aguda grave por influenza A(H1N1)pdm 2009.**

Del registro adquirido en la primera fase, se realizó un análisis *post-hoc* de la cohorte admitida en el SMI del Hospital Universitari Vall d'Hebron, con IRA secundaria a infección por virus influenza A(H1N1)pdm09 durante el periodo de pandemia, desde el 1 de septiembre del 2009 al 31 de enero del 2011. Los pacientes de este estudio fueron reportados al registro nacional de la pandemia, el cual había recibido la aprobación del Comité Ético en Julio del 2009 (ref.07/J23), no siendo requerido consentimiento informado, dadas las características observacionales del mismo.

Los criterios de inclusión consistieron en pacientes con IRA y confirmación de infección por virus influenza A(H1N1)pdm09 a partir de muestras nasofaríngeas o secreciones

endobronquiales, mediante PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR) en tiempo real<sup>228</sup>. Los criterios de exclusión fueron: edad menor de 18 años y la falta de confirmación de la infección por influenza A.

Se registraron datos demográficos, comorbilidades, características clínicas y de laboratorio, índices de gravedad y hallazgos radiológicos. Se utilizaron criterios clínicos y epidemiológicos de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud<sup>41</sup>. Las definiciones de la neumonía adquirida en la comunidad, la neumonía bacteriana secundaria y la neumonía nosocomial se basaron en las guías de la Sociedad Torácica Americana (ATS) y de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) del 2007<sup>245</sup>. La neumonía viral primaria se define en pacientes que presentan durante la fase aguda de la enfermedad del virus influenza un síndrome de distrés respiratorio agudo e infiltrados alveolares, que afectan a dos o más lóbulos, con cultivos respiratorios y en sangre negativos para bacterias. Diariamente la valoración clínica y radiológica era realizada por especialistas en el manejo del paciente crítico. El barotrauma se definió como la presencia de neumotórax en la radiografía de tórax. Los pacientes obesos fueron definidos como aquellos con índice de masa corporal (IMC) superior a  $30 \text{ kg/m}^2$ <sup>246</sup>. La definición de shock y shock séptico se acomodó a los criterios de consenso existentes<sup>130</sup>. La severidad de la enfermedad al ingreso en la UCI se evaluó con el APACHE II<sup>247</sup> en todos los pacientes dentro de las primeras 24 horas; la insuficiencia de órganos se valoró mediante la escala SOFA<sup>248</sup>.

Se adoptaron medidas estándar y de control de gotas para todos los pacientes incluidos. Los pacientes fueron aislados durante al menos 7 días después de la aparición de la enfermedad. El personal sanitario utilizó un equipo especial de protección personal (EPP), con mascarillas faciales de filtración (FFP3), batas, guantes y protección para los ojos.

## Metodología

Después de cada uso, el EPP fue desechado de manera adecuada y se realizó un adecuado lavado de manos. Las infecciones secundarias entre el personal sanitario fueron notificadas independientemente.

El sistema de OAF modelo Optiflow™ (Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, Nueva Zelanda) se utilizó en pacientes con IRA hipoxémica con  $SpO_2 < 92\%$  utilizando oxigenoterapia convencional con una mascarilla estándar (Oxinova, Carbuos Médica, España) y un humidificador de burbuja (Respiflo Agua y adaptador MN, Tyco Healthcare, Gosport, Reino Unido). Las cánulas nasales de baja resistencia disponibles permiten entregar hasta 60 L/min de una mezcla de gas acondicionada (Figura 4). La fracción de oxígeno inspirado ( $F_{iO_2}$ ) y el caudal se ajustaron a las necesidades individuales del paciente con un objetivo de  $SpO_2$  del 95%. Los parámetros utilizados para evaluar la insuficiencia respiratoria fueron la frecuencia respiratoria, la relación  $PaO_2/F_{iO_2}$ ,  $SpO_2$ ,  $PaCO_2$  y flujo total entregado. Los parámetros evaluados para valorar el nivel de soporte respiratorio fueron la  $F_{iO_2}$  y el flujo de gas entregado.

Los resultados clínicos relevantes fueron el fracaso de la OAF (definida como la necesidad de VMI en un paciente sometido a OAF) y la mortalidad en UCI. Los criterios de intubación e inicio de VMI fueron la incapacidad para corregir la oxigenación ( $PaO_2 < 80$  mmHg con CNAF a 30 L/min y  $F_{iO_2} = 1$ ), la acidosis respiratoria ( $PaCO_2 > 50$  mmHg con  $pH < 7,30$ ), la frecuencia respiratoria  $> 30$  respiraciones/min, la parada cardiaca y la incapacidad para eliminar las secreciones.

Los datos se expresaron como frecuencia (porcentaje) o mediana (rango intercuartílico). La prueba exacta de Fisher y la  $\chi^2$  se utilizaron para llevar a cabo comparaciones entre las

variables categóricas. Las comparaciones entre grupos se realizaron con el análisis de la varianza y las variables cuantitativas con la prueba de Mann-Whitney. La curva de Kaplan-Meier fue utilizada para representar el retraso en la intubación de los pacientes con OAF. Los valores de  $p \leq 0,05$  fueron considerados estadísticamente significativos.

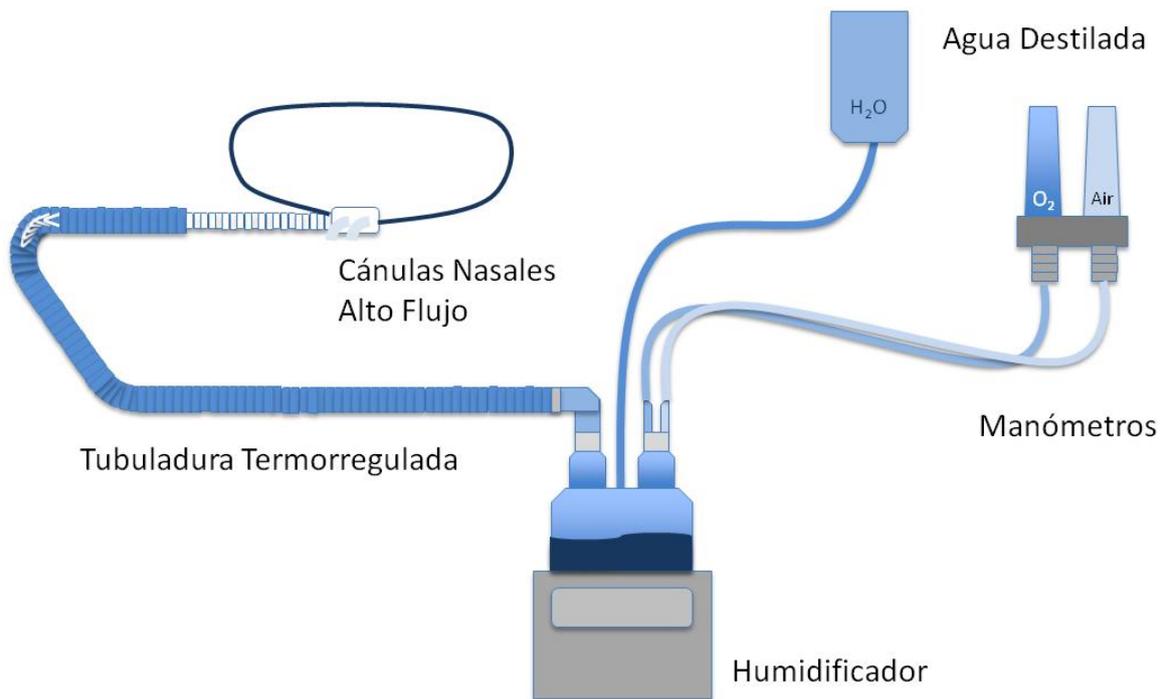


Figura 4. Esquema del Sistema de OAF modelo Optiflow™.

- Estudio 3. **Infección por influenza durante la post-pandemia en la Unidad de Cuidados Intensivos.**

En la segunda fase se diseñó un estudio observacional prospectivo para evaluar los pacientes con IRA admitidos en la UCI del Hospital Universitari Vall d'Hebron en Barcelona, España, en un período posterior a la pandemia de influenza A. Los datos fueron recogidos

## Metodología

durante las temporadas 2011/12, 2012/13 y 2013/14 (cada temporada desde la semana 48 hasta la semana 18 del año siguiente). En Cataluña, el período epidémico de influenza (PEI) se definió como más de 100 casos/100.000 habitantes por semana y fue establecido de la semana 52/2011 a 10/2012, de 3/2013 a 9/2013 y de 2/2014 a 7/2014. Los datos fueron reportados por los médicos tratantes y por revisión de historias clínicas, radiología y registros de laboratorio dentro de las primeras 24 horas de ingreso en la UCI. El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitari Vall d'Hebron (Ref. PR(AG) 283/2011).

Se registraron datos demográficos, comorbilidades, el tiempo de los síntomas de inicio y de ingreso en el hospital, datos microbiológicos y hallazgos radiográficos al ingreso en la UCI. También se registraron los requerimientos de oxigenación y ventilatorios de los pacientes, los hallazgos de laboratorio al ingreso en la UCI y las complicaciones médicas durante la estancia en UCI.

Los datos fueron expresados como frecuencia (porcentaje) o mediana (rango intercuartílico). La prueba exacta de Fisher y la prueba de  $\chi^2$  se utilizaron para llevar a cabo comparaciones entre las variables categóricas y la prueba de Mann-Whitney entre las variables continuas. Un valor de  $p \leq 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

Todos los estudios fueron analizados con el programa SPSS 18.0 software (Chicago, IL, EE.UU.).

## 4. Resultados y Publicaciones Originales

---

Los resultados de los estudios que integran esta Tesis Doctoral se presentan a continuación:

- **Estudio 1:** Ventilación Mecánica no Invasiva en pacientes con neumonía por Influenza A(H1N1)pdm 2009. Generando la publicación:

Masclans JR, **Pérez M**, Almiral J, Lorente L, Marqués A, Socías L, Vidaur L, Rello J and H1N1 GTEI/SEMICYUC Investigators. Early non-invasive ventilation treatment for severe influenza pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2013 Mar;19(3):249-56.

Factor de Impacto 5,768 (Q1), según “The 2014 Journal Citation Reports® Science Edition”.

- **Estudio 2:** Oxigenoterapia de alto flujo en pacientes con infección respiratoria aguda grave por influenza A(H1N1)pdm 2009.
- **Estudio 3:** Infección por influenza durante la post-pandemia en la Unidad de Cuidados Intensivos. Generando la publicación:

**Pérez-Carrasco M**, Lagunes L, Antón A, Gattarello S, Laborda C, Pumarola T, Rello J; CRIPS investigators. Influenza Infection In The Intensive Care Unit: Four Years After 2009 Pandemic. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015 May 26.

Factor de Impacto 2,172 (Q3), según “The 2014 Journal Citation Reports® Science Edition”.

El Factor de Impacto acumulado de las dos publicaciones que conforman esta Tesis es **6,811**, según “The 2010 - 2014 Journal Citation Reports® Science Edition”.



#### **4.1. Estudio 1. Early non-invasive ventilation treatment for severe influenza pneumonia**

Masclans JR, **Pérez M**, Almiral J, Lorente L, Marqués A, Socias L, Vidaur L, Rello J and H1N1 GTEI/SEMIC- YUC Investigators. *Clin Microbiol Infect.* 2013 Mar;19(3):249-56.



## Early non-invasive ventilation treatment for severe influenza pneumonia

J. R. Masclans<sup>1,2</sup>, M. Pérez<sup>1</sup>, J. Almirall<sup>2,3</sup>, L. Lorente<sup>4</sup>, A. Marqués<sup>5</sup>, L. Socias<sup>6</sup>, L. Vidaur<sup>2,7</sup>, J. Rello<sup>1,2</sup> and HINI

GTEI/SEMICYUC Investigators\*

1) Critical Care Department, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, 2) CIBERes, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, 3) Critical Care Department, Hospital de Mataró, Mataró, Barcelona, 4) Critical Care Department, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, 5) Critical Care Department, Hospital de la Ribera, Valencia, 6) Critical Care Department, Hospital Son Llatzer de Mallorca, Palma de Mallorca and 7) Critical Care Department, Hospital Donostia, San Sebastian, Spain

### Abstract

The role of non-invasive ventilation (NIV) in acute respiratory failure caused by viral pneumonia remains controversial. Our objective was to evaluate the use of NIV in a cohort of (H1N1)v pneumonia. Usefulness and success of NIV were assessed in a prospective, observational registry of patients with influenza A (H1N1) virus pneumonia in 148 Spanish intensive care units (ICUs) in 2009–10. Significant variables for NIV success were included in a multivariate analysis. In all, 685 patients with confirmed influenza A (H1N1)v viral pneumonia were admitted to participating ICUs; 489 were ventilated, 177 with NIV. The NIV was successful in 72 patients (40.7%), the rest required intubation. Low Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II, low Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) and absence of renal failure were associated with NIV success. Success of NIV was independently associated with fewer than two chest X-ray quadrant opacities (OR 3.5) and no vasopressor requirement (OR 8.1). However, among patients with two or more quadrant opacities, a SOFA score  $\leq 7$  presented a higher success rate than those with SOFA score  $> 7$  (OR 10.7). Patients in whom NIV was successful required shorter ventilation time, shorter ICU stay and hospital stay than NIV failure. In patients in whom NIV failed, the delay in intubation did not increase mortality (26.5% versus 24.2%). Clinicians used NIV in 25.8% of influenza A (H1N1)v viral pneumonia admitted to ICU, and treatment was effective in 40.6% of them. NIV success was associated with shorter hospital stay and mortality similar to non-ventilated patients. NIV failure was associated with a mortality similar to those who were intubated from the start.

**Keywords:** Influenza A (H1N1), non-invasive ventilation, prognosis, respiratory failure, viral pneumonia

**Original Submission:** 4 November 2011; **Revised Submission:** 30 January 2012; **Accepted:** 30 January 2012

Editor: M. Paul

**Article published online:** 14 February 2012

*Clin Microbiol Infect* 2013; **19**: 249–256

10.1111/j.1469-0691.2012.03797.x

**Corresponding author:** J. Rello, Critical Care Department, Vall d'Hebron University Hospital, P Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona, Spain  
E-mail: jrello@crips.es

\*List of HINI GTEI/SEMICYUC Investigators in Appendix I.

### Introduction

In the last decade, two viral pandemics have had a significant impact on worldwide health, resulting mainly in severe acute respiratory failure (ARF). The first was the Severe Acute Respiratory Syndrome (or SARS) in 2003 [1], a virulent clinical entity with a high mortality rate; the second was influenza A (H1N1)v [2–6] in 2009, which, according to the WHO

report, caused more than 18 000 deaths within the first season.

The use of non-invasive ventilation (NIV) in adults has proved effective in treating chronic obstructive pulmonary disease exacerbation, cardiogenic pulmonary oedema, and ARF in immunocompromised patients [7]. In these patients, NIV has achieved significant reductions in the rate of endotracheal intubation and ventilator-associated complications, and has improved survival rates. Nevertheless, some meta-analyses argue against the use of NIV in ARF, because it offers no advantages over conventional ventilation [7,8]; moreover, delaying intubation in hypoxaemic intubated patients with pneumonia may increase the risk of complications [9,10].

Early use of NIV in ARDS caused by viral pneumonia is controversial. We tried to assess when clinicians used this technique and whether it was successful, performing a secondary

analysis of the GTEI/SEMICYUC (Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas/Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias) Registry, a large cohort of patients admitted to intensive care units (ICUs) for respiratory failure caused by 2009 pandemic influenza A (H1N1)v pneumonia. Secondary objectives were to assess if NIV use might increase mortality if intubation was subsequently required and if in some patients NIV could be predicted to be more successful. We hypothesized that the use of NIV in patients with ARF because of pandemic viral pneumonia might be effective in some cases and might avoid the need for invasive mechanical ventilation.

## Material and Methods

Data for this study were obtained from a voluntary registry created by node 18 (Director: Jordi Rello) of CIBERES (PCI Neumonia) and recruited by investigators of the GTEI/SEMICYUC Study Group (Coordinator: Rafael Zaragoza), in 2009–10. Inclusion criteria were: adult viral pneumonia patients aged over 18 years, febrile ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) acute illness; respiratory symptoms such as cough, sore throat, myalgia or influenza-like illness; ARF (conventional oxygen therapy  $\geq 0.5$  to maintain  $\text{SpO}_2 \geq 92\%$ ) requiring ICU admission; and microbiological confirmation of 2009 pandemic influenza A (H1N1)v by real-time PCR. Data were reported by the attending physician reviewing medical charts and radiological and laboratory records within the first 12 h after ICU admission. Patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, acute pulmonary oedema, acute asthma and those already intubated at ICU admission or using NIV for palliative use or rescue therapy were excluded from the analysis [11]. The study was approved [11] by the institutional review board of Joan XXIII University Hospital, Tarragona (Spain). Patient identification remained anonymous and the requirement for informed consent was waived because of the observational nature of the study. The ICU admission criteria and treatment decisions for all patients, including determination of the need for intubation and type of antibiotic and antiviral therapy administered, were not standardized and were made by the attending physician.

Nasopharyngeal-swab specimens were collected at admission and respiratory secretions were also obtained in intubated patients. Reverse transcription-PCR testing was performed in accordance with the CDC protocol (<http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance>). H1N1 testing was performed at each institution, or centralized in a reference laboratory when not available. A 'confirmed case' was defined as an acute respiratory illness with laboratory-confirmed pan-

demic H1N1 virus infection by real-time reverse transcription-PCR or viral culture [12]. Only 'confirmed cases' were included in the current study.

The following information was recorded: demographic data, comorbidities, times of illness onset and hospital admission, time to first dose of antiviral delivery, microbiological findings and chest X-ray findings at ICU admission. Intubation and mechanical ventilation requirements (invasive and non-invasive), medical complications during ICU stay and laboratory findings at ICU admission were also recorded. Chronic obstructive pulmonary disease was defined as a disease state characterized by the presence of airflow limitation because of chronic bronchitis or emphysema. The airflow obstruction could be accompanied by airway hyper-reactivity and could be partially reversible [13]. To determine the severity of illness, the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score [14] was recorded in all patients within 24 h of ICU admission. In addition, organ failure was assessed using the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scoring system [15].

Definition of community-acquired pneumonia was based on current American Thoracic Society and Infectious Disease Society of America guidelines [16]. Primary viral pneumonia was defined in patients in the acute phase of influenza virus illness who presented with acute respiratory distress and unequivocal alveolar opacities with negative respiratory and blood bacterial cultures. Secondary bacterial pneumonia was considered in patients with confirmation of influenza virus infection who showed recurrence of fever, increase in cough and production of purulent sputum plus positive bacterial respiratory or blood cultures [17]. Respiratory cultures were based on tracheal aspirates obtained immediately after intubation. Acute renal failure was defined as the need for renal replacement therapy, in accordance with the International Consensus Conference criteria [18].

We have defined comorbidities as the pathological antecedents of each patient, and antiviral gap as time of delay between the onset of symptoms and the start of antiviral treatment. Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) and shock were defined following international criteria [15,19]. NIV was always used for ARF at an early stage. Failure of NIV was defined if the patient was intubated and invasively ventilated after an NIV trial (when  $\text{SpO}_2 < 92\%$  or important respiratory work appeared).

Data were analysed using SPSS 18.0 software (Chicago, IL, USA). Data are expressed as frequency (percentage) or median (25th–75th interquartile range). For univariate analysis of the qualitative variables, the Chi-squared and Fisher tests were used. Quantitative variables were analysed by comparison of means with the Student's *t* test. Stepwise multivariate analysis

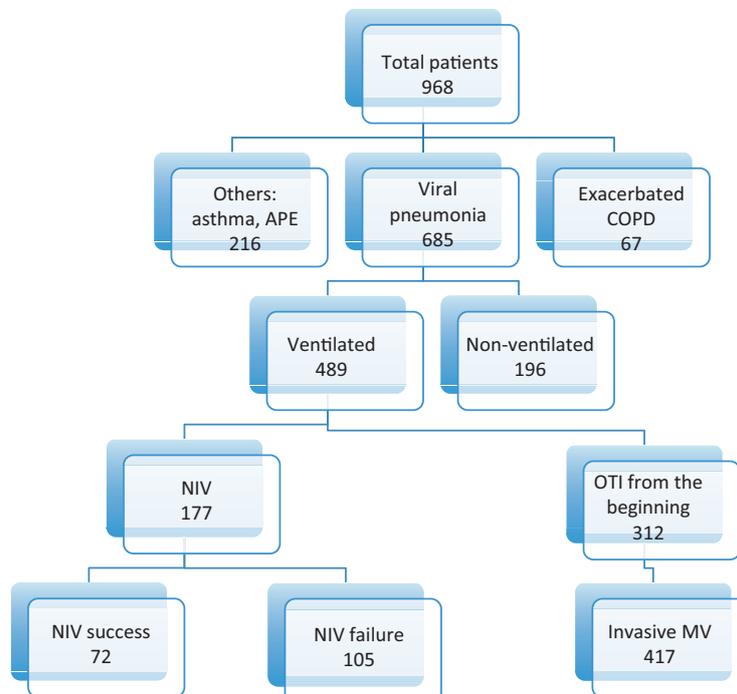
was performed with logistic regression taking the variables which had  $p$  values  $<0.20$  in the univariate analysis, or others with a special clinical interest (chronic obstructive pulmonary disease or heart failure), as dependent variables. A  $p$  value of 0.05 or less was considered to be statistically significant.

## Results

In all, 685 adults with 2009 pandemic influenza A viral pneumonia were admitted to the ICUs. Fig. 1 shows the distribution of the study population depending on the ventilation provided. Baseline characteristics of 177 non-invasively ventilated patients, compared with other subgroups, are briefly described in Table 1. Compared with non-ventilated subjects, patients with successful NIV presented more comorbidities (70.8 versus 57%;  $p < 0.05$ ), a higher lactate dehydrogenase (758 versus 523 U/L;  $p < 0.05$ ) and creatine kinase (307 versus 133 U/L;  $p < 0.05$ ) levels, as well as longer ICU stay (6 versus 4 days;  $p < 0.05$ ) (Table 1). An NIV trial was successful in 72 patients (40.7%), but failed in 105 (59.3%), who required intubation and invasive mechanical ventilation. Hence, of the 417 patients who underwent intubation, 312

(74.8%) were intubated and ventilated from the beginning, and 105 (25.2%) were intubated and ventilated after NIV failure. Therefore, 14.7% of ventilated patients admitted to the ICU for influenza A (H1N1)v pneumonia benefited from NIV.

Lower APACHE II score (median 10 versus 14,  $p < 0.001$ ), lower SOFA score (median 3.5 versus 6,  $p < 0.001$ ), the presence of fewer than two chest X-ray quadrant opacities, haemodynamic stability (analysed as the absence of the need for vasopressors) and the absence of acute renal failure or MODS were associated with NIV success (Table 2). These patients required shorter mechanical ventilation time (median 3 versus 12 days,  $p < 0.001$ ), shorter ICU stay (6 versus 15 days,  $p < 0.001$ ) and shorter hospital stay (11.5 versus 20.5 days,  $p < 0.001$ ) than patients with NIV failure. Multivariate analysis (Table 2) demonstrated that NIV success was associated with the presence of fewer than two chest X-ray quadrant opacities (OR 3.59) and no vasopressor requirement (OR 8.18). Moreover, when we compared the subset of non-invasively ventilated patients with two or more quadrant opacities for those with a SOFA score  $>7$  versus those with a SOFA  $\leq 7$ , the success rate increased from 5.9% to 40% (OR 10.7, 95% CI 1.3–88.6), whereas when the SOFA score was  $\leq 3$ , the success rate became 71% (95% CI 58–84%).



**FIG. 1.** Patients with influenza A (H1N1) virus infection admitted to intensive care units. APE, acute pulmonary oedema; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; MV, mechanical ventilation; NIV, non-invasive ventilation; OTI, orotracheal intubation.

**TABLE 1. Baseline characteristics of the patients admitted to intensive care units because of 2009 influenza A (H1N1)v pneumonia, comparing non-ventilated with all the groups of ventilated patients**

Variables	Non-ventilated (n = 196)	Non-invasive ventilation			Initially intubated (n = 312)
		All (n = 177)	Successful (n = 72)	Failed (n = 105)	
Gender (male) (%)	56.2	56.5	56.9	56.2	53.4
Age (years)	41 (32–52)	44 (33–53)	45 (34–53)	44 (32–53)	43 (32–52)
APACHE II	9 (6–13)	12 (9–16)	10 (8–14)	14 (10–18.2)*	15 (10–19)
SOFA score	3 (2–4)	4 (3–7)	4 (3–4)	6 (4–8)*	6 (4–9)
Comorbidities (%)	57	74.6	70.8*	77.1	71.2
MODS (%)	29.1	61	27.8	83.8*	82.7
CXRqo <2 (%)	34.6	46.2	38.8	35.3**	43.2
Shock (%)	8.4	45.2	13.9	66.7*	65.8
Obesity >30% BMI (%)	17.9	31.6	38.9	26.7	21.7
Chronic renal failure (%)	4.2	5.6	2.8	7.6	5.2
Asthma (%)	11.1	10.2	13.9	7.6	8.4
COPD (%)	5.8	13.6	13.9	13.3	11.7
Heart failure (%)	3.2	6.2	8.3	4.8	4.9
Leucocyte count (per mm3)	6250 (3450–10 650)	5400 (3500–8770)	5000 (4000–7975)	6000 (3475–9175)	6215 (3775–10 200)
Platelet count (1000/mm3)	161.5 (117.5–228.3)	156 (121.5–226.5)	158 (115.8–2350)	155 (124–217)	150 (110–201.5)
LDH (U/L)	523(313–829)	781 (441–1116)	758(441–1006)*	835 (438–1249)	787(458–1136)
CK (U/L)	133 (53–365)	265 (102–580)	307 (105–618)*	251 (100–572)	22 (95–636)
Serum creatinine (mg/dL)	0.84 (0.6–1)	0.88 (0.61–1.12)	0.8 (0.6–1)	0.9 (0.7–1.2)	0.9 (0.7–1.3)
Antiviral gap (days)	5 (3–7)	4 (2–6)	4 (2–6)	4 (2–6)	5 (3–6)
Oseltamivir treatment (days)	7 (5–10)	10 (7–12.2)	7 (7–10)	10 (7–14)**	11 (10–14)
Steroid treatment (%)	32.3	43.5	36.7	48.5	41.4
Days from symptom onset to hospital admission	5 (3–6)	4 (3–5)	4 (2–5)	5 (3–6)	4 (3–6)
Days from hospital to ICU admission	1 (1–2)	1 (1–2)	1 (1–2)	1 (1–2)	1 (1–2)
MV days		7 (3–14)	3 (2–6)	12 (5–18.5)*	13 (8–23)
VAP (%)		11.1	0	11.1***	19.2
ICU days	4 (3–6)	9 (5–17)	6 (3–9)	15 (8–25)*	17 (10–28.2)
Hospital days	9 (7–13)	16 (10–24.2)	11.5 (7–15)*	20.5(13.7–32.7)*	24 (15–37.5)
In-hospital mortality (%)	2.2	17.3	4.2	26.5*	24.2

Data are expressed as medians (25th–75th interquartile range), or percentage. APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment scoring at ICU admission; MODS, multiple organ dysfunction syndrome; CXRqo, chest X-ray quadrants opacities; BMI, body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; LDH, lactate dehydrogenase; CK, creatine kinase; MV, mechanical ventilation; VAP, ventilation-associated pneumonia; ICU, intensive care unit. Comorbidities included obesity >30% BMI, chronic renal failure, asthma, COPD and heart failure, and calculated as the percentage of patients having at least one comorbidity. All the laboratory parameters are at ICU admission. Antiviral gap: time from symptom onset to start antiviral treatment. Hospital days: from hospital admission to discharge. \*p <0.05 comparing successful NIV with non-ventilated H1N1 pneumonia patients; \*p <0.001 (NIV failure versus NIV success); \*\*p <0.01 (NIV failure versus NIV success); \*\*\*p <0.05 (NIV failure versus NIV success).

**TABLE 2. Univariate and multivariate analysis of the comorbidities and parameters associated with non-invasive ventilation success (Total of 177 patients)**

	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	p value	OR	95% CI	p value
Comorbidities						
Asthma	0.51	0.19–1.36	0.18			
COPD	0.95	0.39–2.28	0.91			
Heart failure	0.55	0.16–1.87	0.34			
Non-chronic renal failure	2.88	0.59–14.01	0.18			
Pregnancy	3.28	0.68–15.65	0.13			
BMI <30%	0.57	0.30–1.08	0.08			
APACHE <15	2.94	1.26–6.87	<0.05			
SOFA <7	15.90	3.51–72.06	<0.01			
CXRqo <2	2.89	1.35–6.19	<0.01	3.59	1.15–11.19	<0.05
Haemodynamic stability	12.4	5.67–27.09	<0.01	8.18	2.07–32.30	<0.01
No MODS	13.45	6.47–27.97	<0.01			
Normal renal function	8.42	1.86–38.09	<0.01			

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; BMI, body mass index; APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment scoring at intensive care unit admission; CXRqo, chest X-ray quadrant opacities; MODS, multiple organ dysfunction syndrome. Haemodynamic stability analysed as absence of vasopressor requirement.

No differences were found comparing invasively ventilated patients after NIV failure with those initially submitted to orotracheal intubation and invasively ventilated, with regard to APACHE II and SOFA scores, radiographic infiltrates, proportion of shock or ventilator-associated pneumonia, ICU and hospital stay or mortality.

To study the possible association of complications with delay in intubation in NIV failure patients, we compared these patients intubated because of NIV failure with those intubated at ICU admission but they did not show significantly different rates of ventilator-associated pneumonia (19.2 versus 11.1%). Over two-thirds of the ventilator-associated pneumonia episodes (68.8%) were caused by *Pseudomonas aeruginosa* (31.1%), *Acinetobacter baumannii* (24.4%) or methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (13.3%). Mortality rates in ICU were similar in patients who failed NIV (26.5%) and in those who were intubated and invasively ventilated from the beginning (24.2%) (OR 1.12; 95% CI 0.67–1.88; p 0.64). Lengths of ICU stay and of hospital stay were also similar in both groups.

## Discussion

This is the first large multicentre cohort study to suggest that ARF in some patients with viral 2009 influenza A (H1N1) pneumonia may respond to NIV therapy. Patients with only one radiological quadrant opacity, haemodynamic stability plus a SOFA score <8, were more likely to have a positive response to this treatment. Moreover, in patients with NIV failure, delayed intubation because of a trial of non-invasive mechanical ventilation did not increase mortality.

The use of NIV by clinicians in this large cohort of patients with severe acute respiratory infection is provocative, contrasting with the recommendations in many guidelines. Probably based on a previous study during the severe acute respiratory syndrome pandemic [20], the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) [21], the British Thoracic Society and WHO [22] include NIV as a high-risk procedure for disease transmission in ARF caused by influenza A (H1N1)v, although it has been shown that intubation is associated with a higher risk of viral particle transmission during severe acute respiratory syndrome [23]. Nonetheless, some reports suggest that NIV can be used in the management of some specific clinical cases of respiratory failure [24,25].

In this cohort, clinicians used NIV in 36.1% of ventilated patients, corresponding to 25.8% of all patients admitted to ICUs with influenza A (H1N1)v pneumonia. These values are comparable to other series with an average of reported cases of around 25% [4,5,26,27] ranging from 19% [27] to 40.7% [4] of all ventilated patients, with and without pneumonia. Overall, these reports include a total of 158 NIV patients. Only three of these series [4,5,26], with a total of 94 patients, assessed the efficacy of NIV, reporting it to be around 25% (ranging from 14.6% [5] to 58.8% [26]). None of these studies was designed with the purpose of studying only the role of NIV, so heterogeneity and lack of standardized criteria to start NIV is obviously a weakness.

Treatment decisions were not standardized and were made by the attending physician. NIV was performed in several patients despite possible contra-indications, i.e. haemodynamic instability and MODS (61% of patients). Indeed, the multivariate analysis identified haemodynamic stability and presentation with chest X-ray opacities in fewer than two quadrants as independent factors associated with NIV success. Although, vasopressor use per se is not an absolute contra-indication for NIV, data on vasopressor dosage and lactate levels could have better clarified this aspect. Based on the severity of illness of several patients undergoing NIV, one of the main messages of the present study could be that

NIV should not be offered to critically ill patients with acute respiratory failure complicating H1N1 viral pneumonia and other severe acute organ failures.

However, a key question is what happens to patients who fail NIV and must be intubated and invasively ventilated, and whether the delay is really detrimental to their clinical outcome. Some studies have reported an increasing risk of complications and worse prognosis in hypoxaemic patients intubated after NIV failure [9,10,28,29]. In our series, our comparison of invasively ventilated patients after NIV failure with those initially intubated and invasively ventilated presented a similar mortality. We found no differences between the two populations.

The main limitation of this study was its observational design. It is a secondary study of a database in which NIV was not implemented with a standardized protocol. First, no data were provided on the severity of acute respiratory failure in the patients included in the study (for instance: respiratory rate, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH). It is different to use NIV at an early stage of respiratory failure (for instance when the PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio is <250) or a late stage of ARF in patients presenting with intubation criteria. The lack of these data does not allow comparison of this study with previous studies dealing with hypoxaemic respiratory failure. Moreover, ICU admission and intubation criteria were not standardized. Delay time of intubation after NIV failure was not recorded. For the same reasons, NIV techniques and ventilation protocols are not reported. Again, comparison with previous studies is not possible. In addition, we cannot exclude that the lack of statistical difference in incidence of ventilator-associated pneumonia between patients intubated from the beginning (19.2%) and those intubated after NIV failure (11.1%) is the result of a lack of power of the current sample size. In patients at risk of failure with NIV, methods used to optimize NIV are not reported. Another limitation is the self-reporting by sites, which introduces the risk of selection bias. Healthcare workers were not prospectively assessed with follow-up serologies and the safety of the procedure should be investigated. Although no official notification of nosocomially transmitted cases has been reported using this therapy, the technique must be applied using the security measures recommended by the CDC guidelines and many scientific societies. In spite of recommendations against its use and these limitations, clinicians used NIV in nearly half of this large multicentre cohort, and in a significant proportion it was successful, suggesting that patients with severe acute respiratory infection can take benefit from early non-invasive oxygenation techniques. A randomized clinical trial is warranted to determine which patients may benefit from these techniques, to improve prognosis and to help reduce healthcare costs.

In conclusion, clinicians used NIV in 25.8% of patients with influenza A (H1N1)v viral pneumonia admitted to ICU and treatment was effective in 40.6% of them. NIV was successful in patients who presented with fewer than two chest X-ray opacities with haemodynamic stability and SOFA score  $\leq 7$ . NIV failure was associated with a mortality similar to that in patients who were intubated from the start.

### Author Contributions

Drs Masclans and Rello contributed to the conception and design of this study, acquisition of data, analysis and interpretation of data, and manuscript preparation. Both are guarantors of the paper, taking responsibility for the integrity of the work as a whole. Drs Pérez, Socías, Marques, Vidaur, Lorente and Almirall contributed to the acquisition of data, analysis and interpretation of data, and manuscript preparation. Investigators from 148 ICUs of GTEI/SEMYCIUC contributed to the acquisition of data, and are listed in the Appendix. In addition, Dr Perez was specifically responsible for statistical analysis.

### Transparency Declaration

The authors have reported that no potential conflicts of interest exist with any companies/organizations whose products or services may be discussed in this article. Administrative support, logistics and storage of data were funded by resources assigned to node I8 (Director: Jordi Rello) of CIBERES (Centro de Investigación Respiratoria en Red en Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain), being part of PCI Neumonía-CIBERES and its own research group. Indeed, the generous dedication of Thiago Lisboa, Sandra Trefler, Mireia Llauro and Rosi Luque (salary funded by node I8 of CIBERES) and Alejandro Rodríguez (salary funded by Institut Català de la Salut) during the peak of the pandemic is greatly appreciated.

### Appendix I

#### H1N1 Participating Investigators of GTEI/SEMYCIUC Working Group (Coordinator: Rafael Zaragoza. Associated Coordinator: Alejandro Rodríguez)

**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*); Antonio Jareño, A. 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 (*Hospital Virgen de la Victoria, Málaga*); Miguel Ángel 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*); Ángel 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*).

**Aragón:** Manuel Luis Avellanas, Arantxa Lander, S Garrido Ramírez de Arellano, MI Marquina Lacueva (*Hospital San Jorge, Huesca*); Pilar Luque (*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 Socías, Pedro Ibáñez, Marcio Borges-Sa; A. Socías, 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, J Ferrer, Jordi Sole-Violan (*Hospital Dr Negrín, Las Palmas de Gran Canaria*); 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, JJ. 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*); Ángel 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 (*Hospital General Yagüe, Burgos*); Zulema Ferreras (*Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca*); Santiago Macías (*Hospital General de Segovia, Segovia*); José Ángel Berezo, Jesús Blanco Varela (*Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid*); Andaluz Ojeda A (*Hospital Universitario, Valladolid*); Antonio Álvarez Terrero (*Hospital Virgen de la Concha, Zamora*); Fabiola Tena Ezpeleta (*Hospital Santa Bárbara, Soria*); Zulema Paez; Álvaro García (*Hospital Virgen Vega, Salamanca*).

Catalunya: Rosa M<sup>a</sup> Catalán (*Hospital General de Vic, Vic*); Miquel Ferrer, Antoni Torres (*Hospital Clínic, Barcelona*); Sandra Barbadillo (*Hospital General de Catalunya – CAPIO, Barcelona*); Lluís Cabré (*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 (*Centro Médico Delfos, Barcelona*); Rafael Mañé, J. Ballús, Rosa M<sup>a</sup> Granada (*Hospital de Bellvitge, Barcelona*); Jordi Vallés, Marta Ortíz, C. Guía (*Hospital de Sabadell, Sabadell*); Fernando Arméstar, Joaquim Páez (*Hospital Dos De Mayo, Barcelona*); Jordi Almirall, Xavier Balanzo (*Hospital de Mataró, Mataró*); Elena Arnau, Cesar Laborda, Jessica Souto, JR Masclans, Lluís Llopart, Ana Sanchez, 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, Montserrat Valverdú-Vidal, Fernando Barcenilla (*Hospital Arnau de Vilanova, Lleida*); Mònica Magret (*Hospital Sant Joan de Reus, Reus*); MF 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 (*Hospital Quirón, Barcelona*); Jordi Rello, Alejandro Rodríguez, Thiago Lisboa, Diego de Mendoza, Ana Parra, Evelyn García (*Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona*); Rosa María Díaz (*Hospital San Camil. Sant Pere de Ribes, Barcelona*); Eduard Mesalles (*Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona*).

Extremadura: Juliá-Narváez José (*Hospital Infanta Cristina, Badajóz*); Alberto Fernández-Zapata, Teresa Recio, Abilio Arascaeta, 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*); Ana Díaz Lamas (*Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol*); Javier Blanco Pérez, M Ortiz Piquer (*Hospital Xeral –*

*Calde, Lugo*); Eleuterio Merayo, Victor Jose López-Ciudad, Juan Cortez, Eva Vilaboy (*Complejo Hospitalario de Ourense, Ourense*); Eva Maria Saborido (*Hospital Montecelo, Pontevedra*); Raul José González (*H. Miguel Domínguez, Pontevedra*); Santiago Freita (*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, M 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, Jaime Benitez Peyrat (*Hospital Gregorio Marañón, Madrid*); Enrique Cerdá, Manuel Alvarez, 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, Susana García-Plaza (*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*); P 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*); JA Cambronero (*Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid*); Sonia Gómez-Rosado (*Hospital de Móstoles, Madrid*); Luis Miguel Prado López (*Hospital Sanitas La Zarzuela, 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: 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, Emilio Perez-Trallero (*Hospital de Donostia, San Sebastián*); B. Santamaría (*Hospital de Basurto, Bilbao*); Juan Carlos Vergara, Jose Ramon Iruretagoyena Amiano (*Hospital de Cruces,*

Bilbao); Alberto Manzano (*Hospital Santiago Apóstol, Vitoria*); Carlos Castillo Arenal (*Hospital Txagorritxu, Vitoria*); Pedro María Olaechea (*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 Torreveja 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 (*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*).

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

## References

- Lee N, Hui D, Wu A *et al.* A major outbreak of SARS in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348: 1986–1994.
- Rello J, Rodríguez A, Ibañez P *et al.* Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit Care* 2009; 13: R148–R156.
- Jain S, Kamimoto L, Bramley AM *et al.* Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361: 1935–1944.
- Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE *et al.* Critically ill patients with 2009 Influenza A (H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009; 302: 1880–1887.
- Kumar A, Zarychanski R, Pinto R *et al.* Critically ill patients with 2009 Influenza A (H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009; 302: 1872–1879.
- The ANZIC Influenza Investigators. Critical Care Services and 2009 H1N1 Influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* 2009; 361: 1925–1934.
- Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet* 2009; 374: 250–259.
- Antonelli M, Conti G, Moro ML *et al.* Predictors of failure on non-invasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1718–1728.
- Moretti M, Cilione C, Tampieri A, Fracchia C, Marchioni A, Nava S. Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success. *Thorax* 2000; 55: 819–825.
- Kikuchi T, Toba S, Sekiguchi Y *et al.* Protocol-based noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure. *J Anesth* 2011; 25: 42–49.
- Díaz E, Rodríguez A, Martín-Loeches I *et al.* Impact of obesity in patients infected with 2009 Influenza A (H1N1). *Chest* 2011; 139: 382–386.
- Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA *et al.* The novel influenza A (H1N1) pregnancy working group. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009; 374: 451–458.
- Rello J, Rodríguez A, Torres A *et al.* Implications of COPD in patients admitted to the intensive care unit by community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 27: 1210–1216.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818–829.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J *et al.* The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707–710.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A *et al.* Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44: S27–S72.
- Cate TR. Viral pneumonia due to influenza and parainfluenza viruses and adenoviruses. In: Marrie J, ed. *Community acquired pneumonia*. New York: Kluwer Academic, 2001; 593–616.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute dialysis quality initiative workgroup: acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group. *Crit Care* 2004; 8: R204–R212.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC *et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; 29: 530–538.
- Yu IT, Xie ZH, Tsoi KK *et al.* Why did outbreaks of severe acute respiratory syndrome occur in some hospital wards but not in others? *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1017–1025.
- Sprung CL, Cohen R, Bruria A, ESICM Task force. Recommendations and standard operating procedures for ICU and hospital preparations for an influenza epidemic or mass disaster. *Intensive Care Med* 2010; 36: s65–s69.
- World Health Organization. *CDC protocol of realtime RTPCR for influenza A (H1N1)*. Geneva: World Health Organization, 2009. Available at: <http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/> (last accessed 21 February 2012).
- Fowler RA, Guest CB, Lapinsky SE *et al.* Transmission of severe acute respiratory during intubation and mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1198–1202.
- Winck JC, Marinho A. NIV in ARF related to 2009 pandemic influenza A/H1N1v infection. *Crit Care* 2010; 14: 408.
- Djibre M, Berkane S, Salengro A *et al.* Non-invasive management of ARDS related to influenza A (H1N1)v pneumonia in a pregnant woman. *Intensive Care Med* 2010; 36: 373–374.
- Esquinas A. International survey acute respiratory failure in H1N1 infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: A6117.
- Estenssoro E, Ríos FG, Apezteguía C *et al.* Pandemic 2009 influenza A in Argentina. A study of 337 patients on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 41–48.
- Festic E, Grajic O, Limper AH, Aksamit TR. Acute respiratory failure due to pneumocystis pneumonia in patients without human immunodeficiency virus infection. *Chest* 2005; 128: 573–579.
- Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND *et al.* Non-invasive positive-pressure ventilation for respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 283–291.

## **4.2. Estudio 2. Oxigenoterapia de alto flujo en pacientes con infección respiratoria aguda grave por influenza A(H1N1)pdm 2009**



Treinta y cinco pacientes adultos con infección confirmada por virus influenza A(H1N1)pdm09 requirieron ingreso en UCI por infección respiratoria aguda grave (IRAG) con hipoxemia severa o síndrome de distrés respiratorio agudo. Todos los pacientes recibieron oseltamivir oral y antibióticos parenterales. Diez pacientes (28,6%) requirieron intubación justo a su ingreso en la UCI. Los datos de los pacientes intubados se compararon con los pacientes que precisaron tratamiento con CNAF. Los pacientes con CNAF fueron significativamente más jóvenes (37 (29 – 47) vs. 50 (44 – 56) años;  $p < 0,05$ ), y con un menor número de órganos afectados (2 (1 – 2) vs. 3 (2 – 4);  $p < 0,05$ ) y menor gravedad, medida por la puntuación del APACHE II (11 (8 – 14) vs. 25 (13 – 31);  $p < 0,05$ ) y la puntuación de SOFA (3 (3 – 5) vs. 8 (4 – 12);  $p < 0,01$ ). Entre la cohorte de pacientes no intubados con IRAG, sólo 5 (20%) mantuvieron una  $SpO_2 > 92\%$  con la oxigenoterapia convencional, y 20 (80%) fueron sometidos a CNAF (Figura 5). Ningún paciente fue sometido a ventilación no invasiva. De hecho, en estos 5 pacientes que fueron tratados con éxito con la oxigenoterapia convencional, el flujo basal de gas total entregado fue significativamente menor (15 (11 – 18) vs. 30 (20 – 30) L/min;  $p = 0,02$ ) con la misma  $F_{IO_2}$  estimada (1 (0,5 – 1) vs. 1 (0,7 – 1);  $p = 0,76$ ) para mantener similares saturaciones de oxígeno medida por  $SpO_2$  (97% (96% – 98%) vs. 96% (90% – 97%);  $p = 0,23$ ) al ingreso en la UCI. Estos 5 pacientes fueron dados de alta sin requerir intubación. Al ingreso en la UCI, los pacientes tratados con oxigenoterapia convencional presentaron una menor frecuencia respiratoria (24 (22 – 26) vs. 31 (24 – 34) rpm;  $p = 0,09$ ) en comparación con los que requirieron CNAF (Figura 6). Las características basales de la población general con IRA y la cohorte estudiada se presentan en la Tabla 13. La mediana de flujo utilizado fue 30 L/min. Entre los 20 pacientes con CNAF, 18 fueron diagnosticados de neumonía viral (5 con coinfección bacteriana) y éxito en el uso de CNAF en 7 (39%). Los dos pacientes que no presentaron neumonía viral y que requirieron CNAF

evolucionaron favorablemente. Los pacientes con CNAF presentaron inicialmente una mediana de  $F_{I}O_2$  1 (0,75- 1) y de flujo de 30 L/min (20-33 L/min). El tratamiento con CNAF fue exitoso en 9 pacientes (45%) de la cohorte total de 20 que recibieron esta tratamiento (Figura 5). La Tabla 14 presenta una descripción comparativa de las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes tratados con CNAF. Las características basales con diferencias estadísticamente significativas fueron: la presencia de shock, que requirió uso de fármacos vasoactivos, característico en los que no respondieron a las CNAF (72,8% vs. 0%;  $p < 0,01$ ); SOFA y APACHE II al ingreso en la UCI, con un valor de puntuación SOFA  $\geq 4$  (72,7% vs. 11,1%;  $p < 0,05$ ) y una puntuación APACHE II  $\geq 12$  (60% vs. 11,1%;  $p < 0,05$ ), que se asocian con fracaso de las CNAF. Todos los pacientes con CNAF y que requirieron fármacos vasoactivos necesitaron intubación y VMI (Tabla 15). De hecho, los pacientes con CNAF y fármacos vasoactivos presentaron un riesgo relativo de requerir VMI de 4 (IC95%, 1,5-10,6). Sin embargo, la presencia de enfermedades respiratorias crónicas tales como asma o EPOC fue más prevalente en los respondedores (55,5% vs 0%;  $p < 0,01$ ) (Tabla 14). Entre los 5 pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, dos de ellos presentaron exacerbación de la enfermedad respiratoria subyacente sin alteraciones radiográficas, uno tenía afectación de 3 cuadrantes, y los 2 restantes tenían los 4 cuadrantes radiográficos afectados. Seis horas después del inicio del tratamiento con CNAF, los pacientes que no respondieron tendían a requerir flujos de gas más altos (Tabla 16). Por otra lado, la relación  $PaO_2/F_{I}O_2$  mejoró significativamente en los pacientes que respondieron a las CNAF (135 (84 – 210) vs. 73 (56 – 81) mmHg;  $p < 0,05$ ). Los pacientes con CNAF no presentaron intolerancia ni se informaron de otros efectos secundarios, como infecciones secundarias entre el personal sanitario. Ninguno de los pacientes con CNAF desarrolló neumonía nosocomial durante su uso. Todos los pacientes con buena respuesta a las CNAF sobrevivieron, mientras

que en los que fracasó la terapia presentaron una mortalidad en UCI del 27,3%. La mediana de tiempo en iniciar la VMI en los pacientes que falló el tratamiento con CNAF fue de 18 horas (6-38 horas). Todos los pacientes que requirieron VMI fueron intubados en las primeras 48h de ingreso en la UCI (Figura 7), sin presentar diferencias con la mortalidad de los pacientes inicialmente intubados.

**Tabla 13. Características basales de los pacientes ingresados en UCI con IRAG por influenza A(H1N1)pdm 2009.**

	<b>Total (n = 35)</b>	<b>Sin Ventilación Mecánica (n = 25)</b>
Edad (años)	43 (33 – 53)	38 (30 – 51)
Genero (masculino)	19 (52,8%)	14 (56%)
<b>Comorbilidades</b>		
Obesidad (IMC > 30)	8 (22,9%)	5 (20%)
EPOC	11 (31,4%)	9 (36%)
Inmunosupresión	3 (8,6%)	3 (12%)
Gestante	3 (8,6%)	2 (8%)
Días desde el diagnóstico a UCI	5 (3 - 7)	5 (2 – 7)
<b>Ingreso en UCI</b>		
APACHE II	12,5 (8,75 – 24,25)	10,5 (7 – 16,25)
SOFA	4 (3 – 5,75)	3 (3 – 4,5)
Shock	15 (42,9%)	9 (36%)
Nº órganos afectados	2 (1 – 2,75)	1 (1 – 2)
Nº pacientes con ≥ 1 QRT	27 (77%)	19 (76%)
Neumonía	20 (57%)	14 (56%)
Co-infección bacteriana	10 (28,6%)	7 (28%)
Días de estancia en UCI	10 (3 – 27,75)	7 (3 – 31,5)
Días de estancia hospitalaria	12 (8 – 32,25)	10 (7,25 – 53,5)
Mortalidad UCI	5 (14,3%)	3 (12%)

IRAG: Infección respiratoria aguda grave; CNAF: Cánulas nasales alto flujo; IMC: Índice de masa corporal; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; QRT: Cuadrante radiología de tórax.

Los datos se expresan como frecuencia (porcentaje) o mediana (rango intercuartílico).

Tabla 14. Principales características de los 20 pacientes tratados con CNAF.

	Pacientes con Éxito de CNAF (n = 9)	Pacientes con Fracaso de CNAF (n = 11)	p
Edad (años)	37 (29 - 49)	37 (29 - 47)	0,82
Genero (masculino)	5 (55,6%)	5 (45,5%)	1
Comorbilidades			
Obesidad (IMC > 30)	1 (11,1%)	3 (27,3%)	0,59
EPOC	5 (55,5%)	0	<0,01
Inmunosupresión	0	2 (18,2%)	0,48
Gestante	1 (11,1%)	1 (9,1%)	1
Días desde el diagnóstico a UCI	5 (2 - 8)	6 (2 - 7)	0,88
Ingreso en UCI			
APACHE II	10 (4,5 - 11)	13 (9,75 - 27)	0,08
SOFA	3 (2 - 3)	4 (3 - 5)	<0,01
Shock	0	8 (72,7%)	<0,01
Nº órganos afectados	1 (1 - 2)	2 (1 - 2)	0,26
Nº pacientes con ≥ 1 QRT	6 (66,7%)	10 (90,9%)	0,28
Síndromes Clínicos			
Co-infección bacteriana	1 (11,1%)	5 (45,5%)	0,16
Neumonía viral primaria	6 (66,7%)	6 (54,5%)	0,67
Mortalidad UCI	0	3 (27,3%)	0,22

CNAF: Cánulas nasales alto flujo; IMC: Índice de masa corporal; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; QRT: Cuadrante radiología de tórax.

Los datos se expresan como frecuencia (porcentaje) o mediana (rango intercuartílico).

Tabla 15. Diferencias entre los pacientes con CNAF con y sin shock.

	Pacientes con CNAF <u>con</u> shock (n = 8)	Pacientes con CNAF <u>sin</u> shock (n = 12)	<i>p</i>
Edad (años)	36 (29 - 46)	36 (30 - 51)	0,62
A la admisión en UCI			
APACHE II	14 (10 - 36)	10 (7,25 - 11)	0,04
SOFA	4 (3 - 5,7)	3 (2,25 - 4)	0,10
Resultado en UCI			
Necesidad de VMI	8 (100%)	3 (25%)	<0,01
Mortalidad en UCI	3 (37%)	0	0,04

CNAF: Cánulas nasales de alto flujo; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VMI: Ventilación mecánica invasiva.

Los datos se expresan como frecuencia (porcentaje) o mediana (rango intercuartílico).

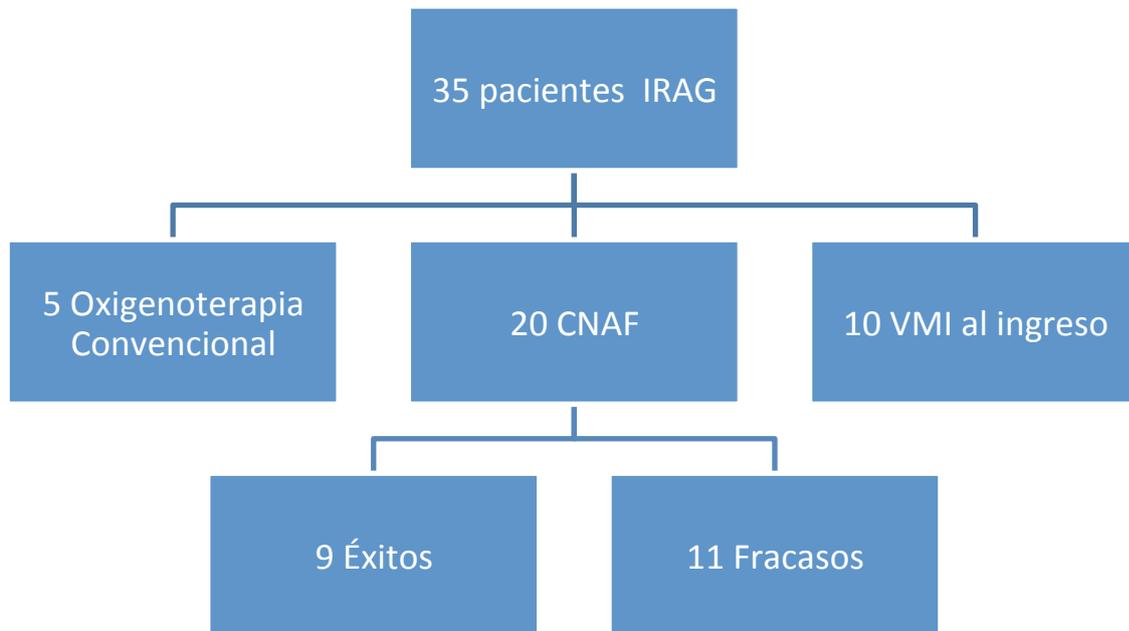
Tabla 16. Parámetros respiratorios 6 horas después de iniciar CNAF en pacientes con IRAG

	<b>Pacientes con Éxito de CNAF (n = 9)</b>	<b>Pacientes con Fracaso de CNAF (n = 11)</b>
Frecuencia respiratoria (rpm)	21 (20 – 25)	21 (12 – 31)
Relación PaO <sub>2</sub> /F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> (mmHg)*	135 (84 – 210)*	73 (56 – 81)*
SpO <sub>2</sub> (%)	98 (97 – 98)	94 (91 – 99)
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	38 (36 – 38)	37 (28 – 43)
Flujo entregado (L/min) (**)	25 (20 – 30)	30 (30 – 34)

CNAF: Cánulas nasales de alto flujo; IRAG: Insuficiencia respiratoria aguda grave.

Los datos se expresan como frecuencia (porcentaje) o mediana (rango intercuartílico).

(\*)  $p < 0,05$  y (\*\*)  $p = 0,12$ .



**Figura 5. Diagrama de flujo de 35 pacientes con IRAG por influenza A(H1N1)pdm 2009 que requirieron ingreso en el SMI.**

IRAG: Infección respiratoria aguda grave; CNAF: Cánulas nasales de alto flujo; VMI: Ventilación Mecánica Invasiva.

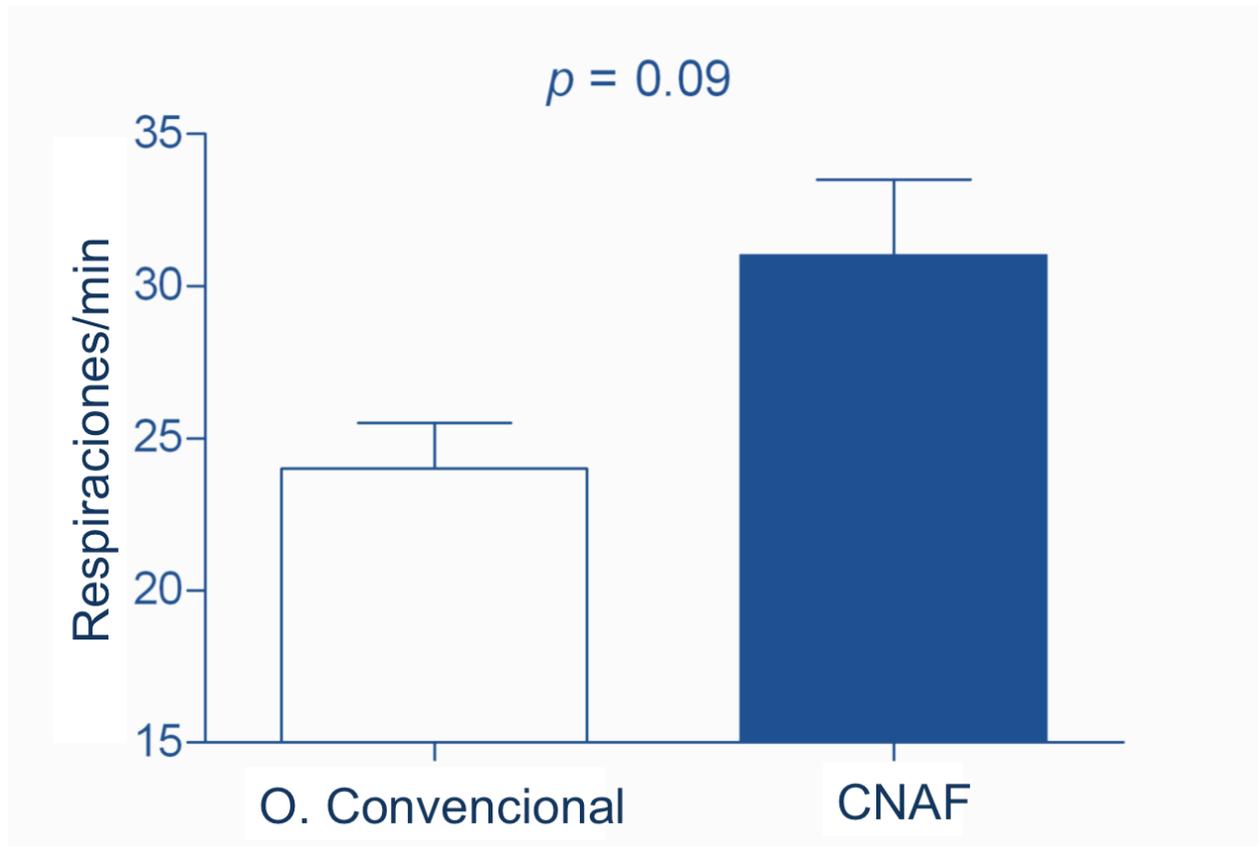


Figura 6. Frecuencia respiratoria al ingreso en UCI de los pacientes que requirieron Oxigenoterapia convencional vs. CNAF, según criterio clínico.

CNAF: Cánulas nasales de alto flujo.

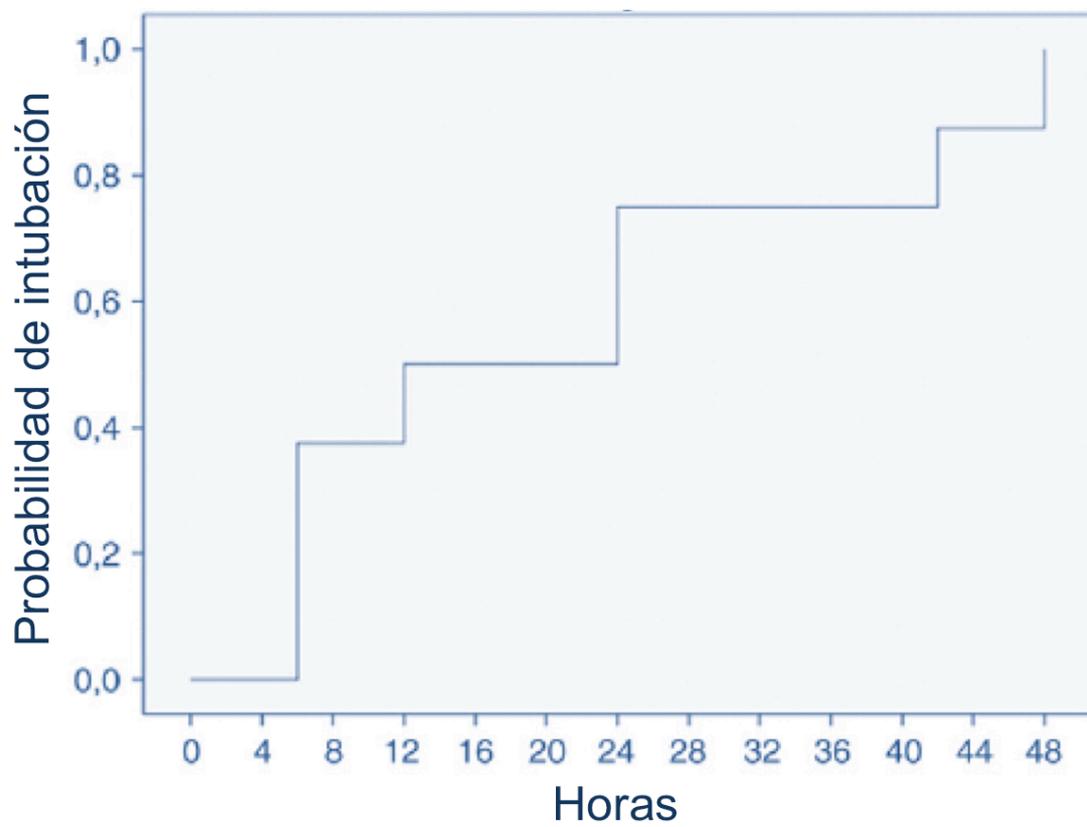


Figura 7. Probabilidad acumulada de intubación en los pacientes que no respondieron a CNAF.

### **4.3. Estudio 3. Influenza infection in the intensive care unit: Four years after 2009 pandemic**

**Pérez-Carrasco M**, Lagunes L, Antón A, Gattarello S, Laborda C, Pumarola T, Rello J; CRIPS investigators. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015 May 26.





# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original article

## Influenza infection in the intensive care unit: Four years after the 2009 pandemic<sup>☆</sup>

Marcos Pérez-Carrasco<sup>a,\*</sup>, Leonel Lagunes<sup>a</sup>, Andrés Antón<sup>b</sup>, Simone Gattarello<sup>a</sup>, César Laborda<sup>a</sup>, Tomás Pumarola<sup>b</sup>, Jordi Rello<sup>a,c</sup>, CRIPS investigators<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Critical Care Department, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Spain

<sup>b</sup> Department of Microbiology, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

<sup>c</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red: Enfermedades Respiratorias (CIBERes), Spain

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 15 November 2014

Accepted 7 April 2015

Available online xxx

#### Keywords:

Influenza A virus

A(H1N1)pdm09

Influenza-like illness

Severe acute respiratory infection

Acute respiratory failure

### ABSTRACT

The role of influenza viruses in severe acute respiratory infection (SARI) in Intensive Care Units (ICU) remains unknown. The post-pandemic influenza A(H1N1)pdm09 period, in particular, has been poorly studied.

**Objective:** To identify influenza SARI patients in ICU, to assess the usefulness of the symptoms of influenza-like illness (ILI), and to compare the features of pandemic vs. post-pandemic influenza A(H1N1) pdm09 infection.

**Methods:** A prospective observational study with SARI patients admitted to ICU during the first three post-pandemic seasons. Patient demographics, characteristics and outcomes were recorded. An influenza epidemic period (IEP) was defined as >100 cases/100,000 inhabitants per week.

**Results:** One hundred sixty-three patients were diagnosed with SARI. ILI was present in 65 (39.9%) patients. Influenza infection was documented in 41 patients, 27 (41.5%) ILI patients, and 14 (14.3%) non-ILI patients, 27 of them during an IEP. Influenza A viruses were mainly responsible. Only five patients had influenza B virus infection, which were non-ILI during an IEP. SARI overall mortality was 22.1%, and 15% in influenza infection patients. Pandemic and post-pandemic influenza infection patients shared similar clinical features.

**Conclusions:** During influenza epidemic periods, influenza infection screening should be considered in all SARI patients. Influenza SARI was mainly caused by subtype A(H1N1)pdm09 and A(H3N2) in post-pandemic seasons, and no differences were observed in ILI and mortality rate compared with a pandemic season.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

## Infección por virus influenza en la unidad de cuidados intensivos: Cuatro años después de la pandemia del 2009

### RESUMEN

El papel de los virus influenza en la infección respiratoria aguda grave (IRAG) en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) sigue siendo desconocido. En particular, en el periodo post-pandemia de gripe A (H1N1) pdm09 ha sido poco estudiada.

**Objetivo:** identificar a los pacientes con IRAG por influenza en la UCI, para evaluar la utilidad de los síntomas por influenza (SI) y comparar las características de pandemia vs. post-pandemia de gripe A (H1N1) pdm09.

**Métodos:** Estudio observacional prospectivo de pacientes con IRAG admitidos en UCI durante las tres primeras temporadas post-pandémica. Se registraron demográficos, características y resultados de los pacientes. Periodo epidémico de Influenza (PEI) se definió por encima de 100 casos/100.000 habitantes por semana.

#### Palabras clave:

Virus de la gripe A

A (H1N1) pdm09

Enfermedad tipo gripe

Infección respiratoria aguda grave

Insuficiencia respiratoria aguda

<sup>☆</sup> Presented in part at ESICM Conference, Barcelona, September-27th-2014.

\* Corresponding author.

E-mail address: [marperez@vhebron.net](mailto:marperez@vhebron.net) (M. Pérez-Carrasco).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.04.004>

0213-005X/© 2015 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Please cite this article in press as: Pérez-Carrasco M, et al. Influenza infection in the intensive care unit: Four years after the 2009 pandemic. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.04.004>

**Resultados:** Ciento sesenta y tres pacientes fueron diagnosticados con IRAG. SI estaba presente en 65 (39,9%). La infección por influenza se documentó en 41 pacientes, 27 (41,5%) pacientes SI y 14 (14,3%) de los pacientes que no presentaban SI; 27 de ellos durante el PEI. Los virus de influenza A fueron los principales responsables; sólo cinco pacientes presentaron infección por el virus de la influenza B, todos en PEI y sin SI. La mortalidad global fue del 22,1%, y 15% en pacientes con infección por gripe. Pacientes con infecciones de influenza pandémica y post-pandemia comparten características clínicas similares.

**Conclusiones:** Durante los períodos de epidemia de influenza, la detección de infecciones por influenza deben considerarse en todos los pacientes con IRAG. Influenza IRAG fue causado principalmente por el subtipo A (H1N1) pdm09 y A (H3N2) en las temporadas posteriores a la pandemia y no se observaron diferencias en la presentación de SI ni en la mortalidad en comparación con la pandemia.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

## Introduction

The world was startled by the unexpected emergence of a novel swine-origin A(H1N1) virus which caused the first influenza pandemic of the 21st century.<sup>1</sup> Influenza A(H1N1)pdm09 virus was the predominant subtype of influenza virus during 2009/10. This virus predominated in the 2010/11 influenza season in Europe but the influenza B virus also circulated widely, being the most prevalent type in countries such as Ireland. In hospitalized cases, the A(H1N1)pdm09 virus was by far the most commonly reported.<sup>2</sup>

During the pandemic period, patients infected by influenza A(H1N1)pdm09 virus were usually young and previously healthy. Obese persons and pregnant women were at increased risk of infection.<sup>1</sup> The main clinical features were respiratory symptoms with signs of pneumonia and in the Intensive Care Unit (ICU) setting, patients were admitted with acute respiratory failure frequently requiring mechanical ventilation. Mortality of patients requiring mechanical ventilation was above 30%.

Early data from the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) revealed that in France, Ireland, Spain and the United Kingdom the 2011/12 influenza season was dominated by influenza A(H3N2) virus with scarce circulation of influenza A(H1N1)pdm09 virus and influenza B virus. Since week 40/2011, 43,233 influenza viruses from sentinel and non-sentinel sources were typed: 39,296 (91%) tested positive for influenza A and 3937(9%) for influenza B. Of the influenza A viruses, 21,526 were subtyped: 20,656 (96%) as A(H3N2) and 870 (4%) as A(H1N1)pdm09. In comparison to the 2010/11 season, the proportion of subtype A(H3) among hospitalized cases increased and was associated with a greater predilection for extreme age groups.<sup>3,4</sup> During 2012/13 season the proportion of subtype A(H1) was similar to subtype A(H3) and there was also a tendency towards balance between influenza A and B with the largest proportion of cases in the 45–64 year-old group.<sup>5</sup>

Unfortunately, hospital surveillance for severe acute respiratory infections (SARI) was a weak link in the European strategy of surveillance in a pandemic.<sup>6</sup> Furthermore, very few data are available in the literature on risk factors and clinical presentation of post-pandemic influenza virus infection in SARI.

The main objectives of the present study were to identify patients with influenza virus SARI admitted in ICU during a post-pandemic period and to assess usefulness of influenza-like illness (ILI) in its diagnosis. Secondary objectives were to compare the clinical features of confirmed cases of influenza infection during pandemic A(H1N1)pdm09 vs. post-pandemic period.

## Materials and methods

This prospective observational study was designed to assess SARI patients admitted to the ICU of a large tertiary care hospital in Barcelona, Spain, in a post-pandemic influenza period. Data were collected during the 2011/12, 2012/13 and 2013/14 seasons (every

season from week 48 to week 18 the following year). In Catalonia, the influenza epidemic period (EIP) was defined as more than 100 cases/100,000 inhabitants per week and established as week 52/2011 to 10/2012, week 3/2013 to 9/2013 and week 2/2014 to 7/2014.

Patients with severe chronic illness in whom respiratory failure was an expected terminal event were not included. Data were reported by attending physicians reviewing medical charts, radiology and laboratory records within the first 24 h of ICU admission.

The study was approved by the institutional review board of Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain. Patients' identification remained anonymous and the ethics committee waived the requirement for informed consent due to the observational nature of the study (Ref. PR(AG)283/2011).

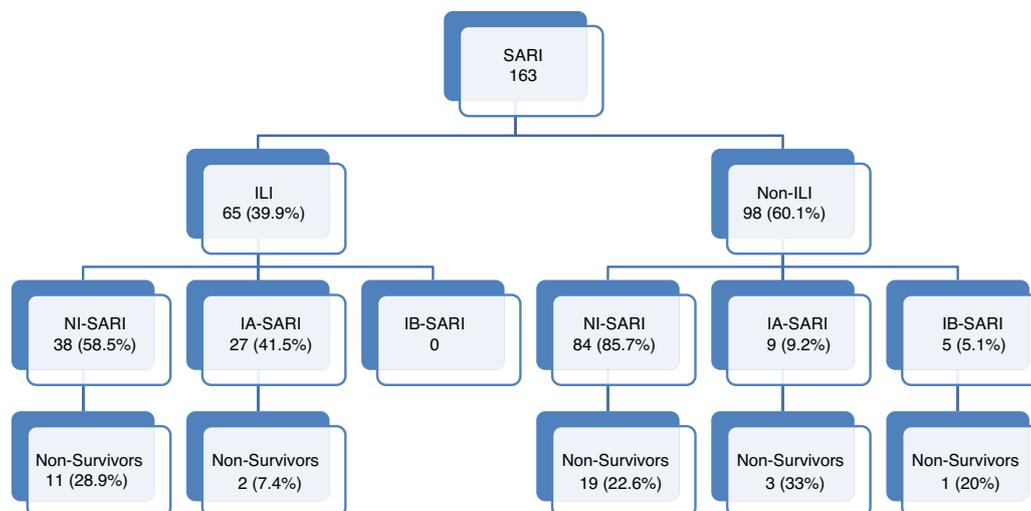
The ICU admission criteria and therapeutic decisions for all patients, including determination of the need for intubation and type of antibiotic and antiviral therapy administered, were applied by the attending physician according to standard clinical practice in the unit.

A SARI case was defined as sudden onset of fever (>38 °C), cough or sore throat in the absence of any other diagnosis and shortness of breath or difficulty in breathing.<sup>7</sup> Nosocomial SARI was defined as patients who fulfilled requirements for SARI and nosocomial infection.<sup>8</sup> ILI was determined when a patient presented two or more of the following: fever, cough, myalgia, headache, sore throat, sudden onset of symptoms or malaise, based on criteria suggested by a standardized definition for European institutions.<sup>7</sup>

Respiratory specimens from upper and lower respiratory tract were collected at admission from all enrolled patients. Total nucleic acids were extracted using NucliSense easyMAG (bioMérieux, Marcy l'Étoile, France) according to the manufacturer's instructions. Influenza viruses and other respiratory viruses was detected. The detection of influenza viruses and other respiratory viruses were performed either by immunofluorescence (D<sup>3</sup> Ultra 8™ DFA Respiratory Virus Screening & Identification Kit, Diagnostic HYBRIDS, USA), by real-time multiplex RT-PCR (Anyplex II RV16 Detection Kit, Seegene, Korea) or by influenza-specific (GeneXpert Flu, Cepheid, USA) assays. In addition, a specific one-step multiplex real-time RT-PCR was performed for influenza subtyping (H1pdm09 and H3) on FLUAV-positive samples.<sup>9</sup>

The following information was recorded: demographic data, comorbidities, time of symptoms onset and of hospital admission, microbiological and radiographic findings at ICU admission. Intubation and mechanical ventilation requirements, laboratory findings at ICU admission and medical complications during ICU stay were also recorded. Comorbidities were defined as the pathological antecedents of each patient. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was defined as a disease state characterized by the presence of airflow limitation due to chronic bronchitis or emphysema.<sup>10</sup> The airflow obstruction could be accompanied by airway hyper-reactivity and could be partially reversible. Immunocompromised state was defined as primary immunodeficiency or

Please cite this article in press as: Pérez-Carrasco M, et al. Influenza infection in the intensive care unit: Four years after the 2009 pandemic. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.04.004>



**Fig. 1.** Flow-chart patients with acute respiratory failure admitted to intensive care units. SARI: Severe acute respiratory infection; ILI: Influenza-like illness. NI-SARI: Severe acute respiratory non-influenza infection. IA-SARI: Severe acute respiratory influenza A infection. IB-SARI: Severe acute respiratory influenza B infection. Data were expressed as number (percent) or median (interquartile range).

secondary immunodeficiency induced by radiation treatment, use of cytotoxic and immunosuppressive drugs (in case of steroids, daily doses of >20 mg of prednisolone or equivalent for >2 weeks) or AIDS.<sup>11</sup> Severity of illness was assessed by the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II<sup>12</sup> score in all patients within 24 h of ICU admission and organ failure by the Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) scoring system<sup>13</sup> at admission. Shock was defined as the need for vasopressor for >4 h after fluid replacement.<sup>14</sup> Acute renal failure was defined as the need for renal replacement therapy, in accordance with the International Consensus Conference criteria.<sup>15</sup> Primary viral pneumonia was defined in patients presenting with acute respiratory distress syndrome and unequivocal alveolar opacification involving two or more lobes with negative respiratory and blood bacterial cultures (and Gram staining) during the acute phase of influenza virus illness. Bacterial co-infection was considered in patients with confirmation of influenza virus infection that showed positive bacterial sputum or blood cultures or positive urinary antigen detection for *Legionella spp.* or *Streptococcus pneumoniae* in the first 72 h from influenza infection diagnosis.<sup>16</sup> Secondary bacterial pneumonia was considered in patients with confirmation of influenza virus infection that showed recurrence of fever, increase in cough and production of purulent sputum plus positive bacterial sputum or blood cultures.<sup>17</sup> Respiratory cultures were based on tracheal aspirates obtained immediately after intubation. Bronchoalveolar lavage was not routinely performed because of the high risk of generating aerosols.

The features of patients admitted with influenza A(H1N1) pdm09 in our ICU during the 2009/10 and 2010/11 seasons have been reported elsewhere.<sup>18</sup>

Data were expressed as frequency (percentage) or median and 25th–75th interquartile range (the latter given in parentheses). For univariate analysis of the qualitative variables, the Chi-square and Fisher's tests were used. Comparisons between groups were performed with Mann–Whitney *U* tests for continuous variables according to data distribution. Fisher's exact test and the Chi-square test were used to carry out comparisons between categorical variables as appropriate. A *p* value of 0.05 or less was considered to be statistically significant. Data were analyzed using SPSS 18.0 software (Chicago, IL, USA).

## Results

A total of 163 patients were diagnosed with SARI during the study period (Fig. 1). Epidemiological and clinical characteristics of the admitted cases are presented in Table 1 (Supplementary Table 1 shows the characteristics at enrollment in each season). A quarter of SARI (41, 25.2%) patients were diagnosed with influenza virus infection with a median age of 54 (IQR 41–65.5) years and APACHE II score of 18 (IQR 12–24) at ICU admission; ILI was more frequent in influenza infection (65.9% vs. 31.1%; *p* < 0.01).

Of all SARI patients, 65 (39.9%) presented ILI symptoms. ILI and non-ILI groups were comparable in terms of baseline demographics with the exception of age, empiric oseltamivir treatment and nosocomial origin (Table 2). More than half of SARI (65.6%) patients were admitted during IEP (Fig. 2). SARI of nosocomial origin was diagnosed in 32 patients; ILI (15.6% vs. 45.8%), days for symptoms-to-ICU admission (2(0–3) vs. 4(2–6)), immunocompromised (50% vs. 22.3%), previous steroid treatment (42% vs. 22%), ICU length of stay (33(26–58) vs. 18(11–28)) and mortality rate (37.5% vs. 18.5%) presented significant differences with respect to community acquisition.

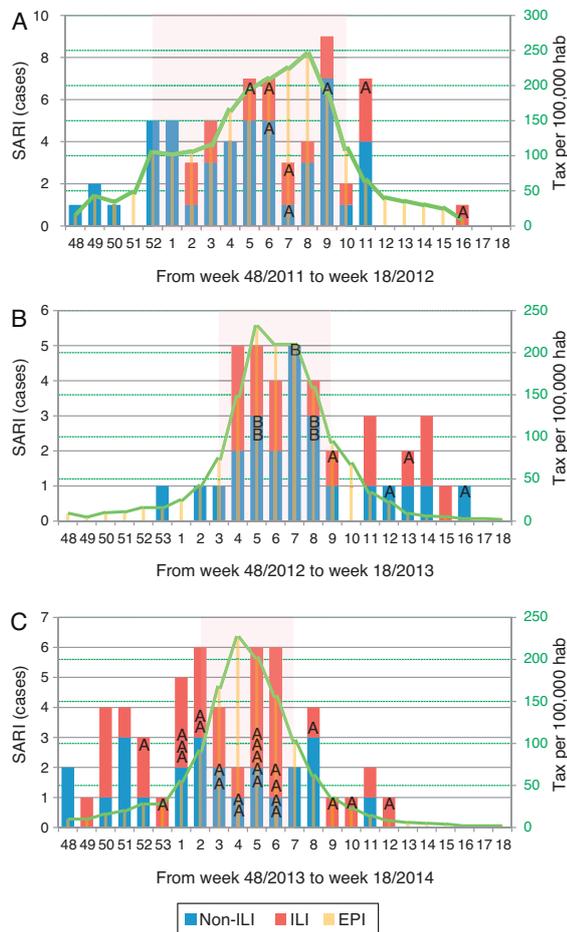
Co-morbidities, shock, need of mechanical ventilation (MV) and bacterial pneumonia were similar in both ILI and non-ILI group (Table 2). Neither ICU LOS (median 7(IQR 4–14) vs. 8(IQR 5–19) days *p* = 0.30) nor mortality rate (20.3% vs. 23.5% *p* = 0.64) presented differences.

Documented influenza infection (41 patients) was more frequent in ILI group (27 (41.5%) vs. 14 (14.3%); OR: 4.26, 95% CI 2.01–9.03, *p* < 0.01). Sixteen (59.3%) patients in ILI group and eleven (78.6%) in non-ILI group were diagnosed with influenza infection during influenza epidemic period (IEP). With the exception of five patients (influenza B), the rest were influenza A typed as H1N1 or H3N2. Solely four of the documented influenza patients were pregnant and eight presented overweight (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) and less than quarter of the patients with influenza virus infection (21.5%) had received steroid therapy before admission. At admission and during ICU stay of influenza infection patients, 18 presented shock and exclusively two developed acute kidney injury. The most frequent radiologic feature presented by 26 (63.7%) patients was opacification of two or less than two quadrants on the chest

**Table 1**  
Baseline characteristics and outcomes of the patients admitted to the ICU due to SARI.

	SARI(n=163)	Non-influenza infection(n=122)	Influenza infection(n=41)	
Gender, male, n (%)	102 (62.6)	79 (64.8)	23 (56.1)	0.32
Age, years, median (IQR)	55 (44–68)	56.5 (44.8–68.3)	54 (41–65.5)	0.44
APACHE II, median (IQR)	18 (13–24)	19 (14–24.3)	18 (12–24)	0.34
Comorbidities, n (%)	84 (51.5)	59 (48.4)	25 (62.5)	0.12
ILI, n (%)	65 (39.9)	38 (31.1)	27 (65.9)	<0.01
Nosocomial SARI, n (%)	32 (19.6)	28 (23)	4 (9.8)	0.07
CxR > 2 QO, n (%)	55 (33.7)	40 (32.8)	15 (36.3)	0.76
Shock, n (%)	63 (38.7)	45 (37.8)	18 (43.9)	0.49
AKI, n (%)	17 (10.4)	15 (12.4)	2 (5)	0.25
Previous steroid treatment, n (%)	41 (25.2)	31 (26.4)	10 (21.5)	0.79
Immunocompromised, n (%)	45 (27.6)	33 (27.3)	12 (29.3)	0.81
HFNC, n (%)	125 (76.7)	96 (79.3)	29 (70.7)	0.26
Mechanical ventilation, n (%)	85 (52.1)	66 (54.5)	19 (46.3)	0.36
SpO <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> , median (IQR)	99 (93–218)	100 (93–218)	98 (91–208)	0.50
ICU days, median (IQR)	8 (5–18)	8 (5–18)	7 (4–13)	0.35
Mortality, n (%)	36 (22.1)	30 (24.6)	6 (15)	0.21

Data are expressed as number (percentage) or median (interquartile range). Compared non-influenza infection vs. influenza infection. SARI: severe acute respiratory infection; ILI: influenza-like illness; CxR > 2QO: chest X-ray > 2 quadrant opacities; AKI: acute kidney injury; HFNC: high flow nasal cannula; ICU: intensive care unit.



**Fig. 2.** Distribution of patients with influenza infection among SARI cases (ILI/non-ILI groups) and number of cases per 100,000 inhabitants in Catalonia by week, during the 2011/12 season (A), 2012/13 season (B) and 2013/14 season (C). Trend line corresponds to the tax per 100,000 inhabitants of influenza infection in Catalonia. Shady area corresponds to the Influenza Epidemic Period. SARI: Severe acute respiratory infection; ILI: Influenza-like illness; IEP: Influenza Epidemic Period; A: influenza A case; B: influenza B case.

**Table 2**  
Clinical characteristics of 163 patients admitted to the ICU with SARI according to the presence or absence of Influenza-like illness (ILI).

	ILI (n=65)	Non-ILI (n=98)	p value
Gender, male, n (%)	36 (55.4)	66 (67.3)	0.12
Age, years, median (IQR)	51 (41–63.5)	58 (45.8–70.3)	0.02
APACHE II, median (IQR)	18 (13–22)	19 (13.5–26.5)	0.15
Comorbidities, n (%)	29 (44.6)	55 (56.7)	0.13
Nosocomial SARI, n (%)	5 (7.7)	27 (27.6)	0.02
Influenza epidemic period, n (%)	37 (56.9)	70 (71.4)	0.06
Empiric treatment oseltamivir, n (%)	37 (56.9)	15 (19.2)	0.01
Treatment oseltamivir, n (%)	42 (65.6)	23 (24.5)	0.01
Influenza v RT-PCR (+), n (%)	27 (41.5)	14 (14.3)	0.01
At influenza epidemic period, n (%)	16 (59.3)	11 (78.6)	0.01
CxR > 2 QO, n (%)	18 (28.1)	37 (38.9)	0.16
Shock, n (%)	20 (30.8)	43 (45.3)	0.07
AKI, n (%)	6 (9.2)	11 (11.5)	0.65
Previous steroid treatment, n (%)	13 (20)	28 (30.1)	0.15
Immunocompromised, n (%)	16 (24.6)	29 (29.9)	0.46
Bacterial pneumonia, n (%)	19 (29.2)	33 (33.7)	0.55
Streptococcus pneumoniae, n (%)	11 (57.9)	20 (60.6)	
Staphylococcus aureus, n (%)	1 (5.3)	2 (6.1)	
Pseudomonas aeruginosa, n (%)	1 (5.3)	3 (9.1)	
Other gram-negative bacteria, n (%)	3 (15.8)	5 (15.2)	
SpO <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> , median (IQR)	100 (92–217)	99 (93–218)	0.95
HFNC, n (%)	52 (81.3)	73 (74.5)	0.32
Mechanical ventilation, n (%)	28 (43.8)	57 (58.2)	0.07
ICU days, median (IQR)	7 (4–14)	8 (5–19)	0.30
Mortality, n (%)	13 (20.3)	23 (23.5)	0.64

Data are expressed as number (percentage) or median (interquartile range). SARI: severe acute respiratory infection; ILI: influenza like illness; CxR > 2QO: chest X-ray > 2 quadrant opacities; AKI: acute kidney injury; HFNC: high flow nasal cannula; ICU: intensive care unit.

X-ray. High flow nasal cannula (HFNC) was used in 70.7% patients; 20 of them evolving favourably and nine finally requiring MV. Almost half of the patients (46.3%) required MV, none of them presenting MV-related complications. Non-invasive mechanical ventilation was not used in this cohort.

All 41 patients received treatment with oseltamivir 75 mg bid and the median length of treatment was 6 (IQR 5–10) days. Twenty-four non-influenza patients were treated with oseltamivir according to physician criteria, most of them due to unfavourable evolution. It is fitting to point out that post-pandemic non-ILI patients with influenza A infection were older, with more comorbidities and required more oseltamivir treatment days than ILI patients, however mortality rate did not present statistical differences (Table 3). Overall mortality in influenza SARI patients was 15%.

Please cite this article in press as: Pérez-Carrasco M, et al. Influenza infection in the intensive care unit: Four years after the 2009 pandemic. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.04.004>

**Table 3**

Clinical characteristics of 36 patients admitted to the ICU with influenza A infection according to the presence or absence of influenza-like illness (ILI).

	ILI (n = 27)	Non-ILI (n = 9)	
Gender, male, n (%)	14 (51.9)	5 (55.6)	1
Age, years, median (IQR)	49 (33–55)	62 (50–81)	0.02
APACHE II, median (IQR)	15 (9–22)	19 (15–27)	0.12
SOFA, median (IQR)	5 (3–8)	7 (5–8)	0.73
Comorbidities, n (%)	15 (55.6)	8 (88.9)	0.03
Obesity (BMI > 30)	6 (26.1)	2 (25)	1
Pregnancy	3 (11.1)	1 (1.1)	1
Asthma	4 (14.8)	0	0.55
COPD	4 (14.8)	6 (66.7)	0.01
CxR > 2 QO, n (%)	8 (29.6)	4 (44.4)	0.44
Influenza epidemic period, n (%)	16 (59.3)	6 (66.7)	1
Empiric treatment oseltamivir, n (%)	22 (81.5)	4 (44.4)	0.08
Days symptoms-to-oseltamivir treatment, median (IQR)	4 (2–6)	4 (2–7)	1
Days oseltamivir treatment, median (IQR)	7 (5–10)	5 (4–6)	0.03
Primary viral pneumonia, n (%)	16 (59.3)	5 (55.6)	1
Bacterial co-infection, n (%)	8 (29.7)	3 (33.3)	0.83
Secondary bacterial pneumonia, n (%)	2 (7.4)	1 (11.1)	0.73
Shock, n (%)	12 (44.4)	5 (55.6)	0.71
SpO <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> , median (IQR)	150 (90–233)	96 (93–246)	0.86
HFNC, n (%)	19 (70.4)	9 (66.7)	1
Mechanical ventilation, n (%)	14 (51.9)	4 (44.4)	1
MV days, median (IQR)	7 (4–14)	19 (2–19)	0.53
ICU days, median (IQR)	7 (4–14)	6 (5–14)	0.86
Mortality, n (%)	2 (7.7)	3 (33.3)	0.10

Data are expressed as number (percentage) or median (interquartile range). ILI: influenza-like illness; BMI: body mass index; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CxR > 2QO: chest X-ray > 2 quadrant opacities; HFNC: high flow nasal cannula; ICU: intensive care unit.

The clinical features of patients admitted to the ICU with influenza A infection in the post-pandemic period were similar to those obtained in our ICU during the pandemic period (Table 4); ILI (75% vs. 85.7%;  $p = 0.26$ ) with a median of day symptoms to ICU (4 (IQR 2–6) vs. 5 (IQR 3–7);  $p = 0.15$ ). However, in the post-pandemic period median of mechanical ventilation days was lower than pandemic period (7 (IQR 4–17) vs. 13 (8–38);  $p = 0.03$ ). Furthermore, there was a median's difference of nine years (52 (IQR 37–63) vs. 43 (IQR 33–53)  $p = 0.06$ ), with a higher APACHE II (17 (IQR 12–23) vs. 13 (IQR 9–24)  $p = 0.20$ ) and SOFA score (6 (IQR 4–8) vs. 4 (IQR 3–6)  $p = 0.09$ ). During post-pandemic period, primary viral pneumonia (58.3% vs. 57.1%), bacterial co-infection (27.8% vs. 20%), secondary bacterial pneumonia (30.6% vs. 22.8%) and mortality rate (14.4% vs. 14.3%) presented no differences.

## Discussion

This study confirms that ILI is a useful tool in influenza infection diagnosis in post-pandemic SARI subjects, particularly those detected during the IEP. Furthermore, it is valuable due to the extensive report of the characteristics of influenza SARI patients admitted to the ICU in a tertiary hospital during the post-pandemic period.

Among SARI patients, two of five subjects presented ILI; in this group Influenza infection was almost three times more frequent than in non-ILI group. However, up to 14.3% of non-ILI patients were infected with influenza virus, almost all of them with influenza A and only 5 with influenza B (all of influenza B enrolled during the

**Table 4**

Comparison of characteristics of adult patients admitted to ICU with influenza A infection by subtype A(H1N1) pdm09 and non-pandemic influenza infection in Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.

	A(H1N1)pdm09 <sup>a</sup> (n = 35)	Post-pandemic influenza A infection (n = 36)	
Gender, male, n (%)	18 (51.4)	19 (52.8)	0.91
Age, years, median (IQR)	43 (33–53)	52 (37–63)	0.06
APACHE II, median (IQR)	13 (9–24)	17 (12–23)	0.20
SOFA, median (IQR)	4 (3–6)	6 (4–8)	0.09
Comorbidities, n (%)	25 (71.4)	23 (65.7)	0.61
Obesity (BMI > 30)	8 (22.9)	8 (28.8)	0.78
Pregnancy	3 (8.6)	4 (11.1)	1
Asthma	7 (20)	5 (13.9)	0.49
COPD	6 (17.1)	10 (27.8)	0.28
ILI, n (%)	30 (85.7)	27 (75)	0.26
Days symptoms-to-ICU, median (IQR)	5 (3–7)	4 (2–6)	0.15
CxR > 2 QO, n (%)	20 (57.1)	22 (61.1)	0.89
Primary viral pneumonia, n (%)	20 (57.1)	21 (58.3)	0.92
Bacterial co-infection, n (%)	7 (20)	11 (27.8)	0.45
Secondary bacterial pneumonia, n (%)	8 (22.8)	3 (11.1)	0.17
Shock, n (%)	15 (42.9)	17 (46.2)	0.71
HFNC, n (%)	20 (57.1)	25 (69.4)	0.28
Mechanical ventilation, n (%)	21 (60)	18 (50)	0.40
MV days, median (IQR)	13 (8–38)	7 (4–17)	0.03
ICU days, median (IQR)	10 (3–30)	7 (4–14)	0.58
Mortality, n (%)	5 (14.3)	5 (14.4)	1

Data are expressed as number (percentage) or median (interquartile range). ILI: influenza-like illness; BMI: body mass index; CxR > 2QO: chest X-ray > 2 quadrant opacities; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; HFNC: high flow nasal cannula; ICU: intensive care unit.

<sup>a</sup> Data have been reported elsewhere.<sup>19</sup>

IEP). A general screening for influenza viruses among SARI patients without-ILI during IEP could be justified.

Carrat et al.'s study described that two of three infected patients developed flu symptoms or signs.<sup>19</sup> This clinical feature was observed in the previous season in a great majority of patients (85.7%), when subtype A (H1N1)pdm09 dominated. In post-pandemic period, three-fourths of the influenza A infection patients presented flu symptoms or signs; none of the influenza B infection patients presented flu symptoms or signs.

A recent report<sup>20</sup> indicated that during the influenza season, almost one-third of critically ill patients with suspected lower respiratory tract infection had influenza, and in half of them influenza was unsuspected. Moreover, Viasus et al. recommended to suspect influenza A(H1N1)pdm09 virus as causative agent in patients with ILI.<sup>2</sup>

Our current findings in the post-pandemic period are consistent with this report, and support the decision that all subjects admitted in adult ICUs during IEP with suspected lower respiratory tract infection should be systematically screened for influenza virus with lower respiratory tract samples.

The viruses that overwhelmingly dominated the influenza infection were subtype A(H3N2) in season 2011/12, influenza B and subtype A(H1N1) in season 2012/13 and virus A(H1N1)pdm09 in season 2013/14, in contrast to 2009/10 and 2010/11, when virus A(H1N1)pdm09 was by far the most common virus reported.<sup>11</sup> These results are consistent with epidemiologists' reports in Europe from countries such as Ireland, France, UK and Spain.<sup>21</sup>

During the first two pandemic waves influenza A(H1N1)pdm09 virus had shown a clear predilection for otherwise healthy young adults, along with pregnant women and overweight adults.<sup>22-26</sup> This trend was already highlighted in early reports from our department.<sup>15</sup> Data from the post-pandemic seasons showed a shift towards extreme ages and patients with comorbidities, that is, towards the traditional risk groups for influenza infection.<sup>27</sup> Neither higher APACHE II score nor higher SOFA score at ICU admission, respiratory and cardiovascular failures being the most frequent alterations, were associated with increased mortality (14.4% vs. 14.3%).

The pandemic of 1918/19 taught us that second and third waves were associated with greater mortality than the initial wave.<sup>28</sup> This was not the case in our cohort, in spite of the increased severity scores of patients upon admission, similar mortality was presented. As in Gutierrez-Pizarra et al.'s study,<sup>29</sup> influenza B infection patients did not present a higher severity.

This study presents several limitations. Firstly, the whole study was performed in a single centre with a limited cohort of patients, and in consequence caution is required in extrapolating the results to a more extended population. Secondly, non-systematic screening for other respiratory viruses was conducted in the cohort. Finally, the study may be confounded because the definitions of post-pandemic periods or ILI are not clearly defined and present differences between American and European associations. Moreover, the term ILI is widely used in large epidemiological studies but it has not proved its utility in hospitalized patients yet.<sup>30</sup>

In conclusion, findings confirm that ILI is a useful tool for epidemiological purposes but should be carefully used to guide decisions of patient screening. However, during influenza epidemic periods, influenza infection screening should be considered in all SARI subjects. Furthermore, during the post-pandemic seasons the main subtypes were influenza A(H1N1)pdm09 and A(H3N2), presenting a ILI rate and mortality rate similar to pandemic.

#### Conflict of interest

The authors have reported that no potential conflicts of interest exist with any companies/organizations whose products of services may be discussed in this article. Administrative support, logistics and storage of data were funded by resources assigned to node 18 (Director: Jordi Rello) of CIBERES (Centro de Investigación Respiratoria en Red en Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain), being part of PCI Neumonía-CIBERES and their own research group.

#### Author contributions

Drs. Pérez-Carrasco and Rello contributed to the conception and design of this study, acquisition of data, analysis and interpretation of data, and manuscript preparation. Both are guarantors of the paper, taking responsibility for the integrity of the work as a whole.

Drs. Lagunes, Antón, Gatarello, Laborda, Pumarola and CRIPS investigators contributed to the acquisition of data, analysis and interpretation of data, and manuscript preparation.

#### Acknowledgments

The authors thank Dr. Poulakou for proving the data from first post-pandemic season and Dr. Server Salvá for helping translating this article.

#### Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.eimc.2015.04.004.

#### References

- Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Harper SA, Shaw M, Uyeki TM, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med.* 2010;362:1708-19.
- Viasus D, Antón A, Pumarola T, Carratalà J. Influenza A(H1N1)pdm09: beyond the pandemic. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30 Suppl. 4:54-7.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza surveillance in Europe 2010-2011. Stockholm; December 2011.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza surveillance in Europe 2011-2012. Stockholm; October 2012.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza surveillance in Europe 2012-2013. Stockholm; February 2013.
- Thomson G, Nicoll A. Responding to new severe diseases - the case for routine hospital surveillance and clinical networks in Europe. *Euro Surveill.* 2010;15:1-4.
- Commission Decision of 28 April 2008 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council. Notified under document number C(2008)1589. 2008/427/EC. Luxembourg: Publications Office of the European Union. Official Journal; 18 June 2008. L159.P. 0046-0090.
- Ducel A, Fabry G, Nicolle J, Girard L, Perraud R, Prüss M, et al. Prevención de las infecciones nosocomiales. *Who Int.* 2009;2:70.
- Uyeki T. Diagnostic testing for 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in hospitalized patients. *N Engl J Med.* 2009;361:e114.
- Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 1995;333:817-22.
- Rello J, Bodi M, Mariscal D, Navarro M, Diaz E, Gallego M, et al. Microbiological testing and outcome of patients with severe community-acquired pneumonia. *Chest.* 2003;123:174-80.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13:818-29.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruininget 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.
- Calandra T, Cohen J. Conference ISFDolitic. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2005;33:1538-48.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004;8:R204-12.
- Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM, Vaughn FL, John BB, Miller RR, et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit Care Med.* 2012;40:1487-98.
- Martin-Loeches I, Sanchez-Corral A, Diaz 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.
- Poulakou G, Souto J, Balcells J, Pérez M, Laborda C, Roca O, et al. First influenza season after the 2009 pandemic influenza: characteristics of intensive care unit admissions in adults and children in Vall d'Hebron Hospital. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:374-80.
- Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Cauchemez S, Leach S, Valleron AJ, et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol.* 2008;167:775-85.
- Giannella M, Rodriguez-Sanchez B, Roa PL, Catalan P, Muñoz P, de Viedma DG, et al. The Gregorio Marañón Task Force for Pneumonia (GANG). Should lower respiratory tract secretions from intensive care patients be systematically screened for influenza virus during influenza season? *Crit Care.* 2012;16:R104.
- Vaqué R, Pumarola T. Gripe 2014. *Med Clin.* 2014;142:255-8.
- Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet.* 2009;374:451-8.
- Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA.* 2009;302:1872-9.
- The ANZIC Influenza Investigators. Critical care Services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med.* 2009;361:1925-34.
- Ramsey CD, Kumar A. Influenza and endemic viral pneumonia. *Crit Care Clin.* 2013;29:1069-86.
- Rello J, Rodríguez A, Ibañez P, Socías L, Cebrian J, Marques J, et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit Care.* 2009;13:R148.

Please cite this article in press as: Pérez-Carrasco M, et al. Influenza infection in the intensive care unit: Four years after the 2009 pandemic. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.04.004>

27. Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, Arden NH, Cox NJ, Fukuda K. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *J Infect Dis.* 1998;178:53–60.
28. Morens DM, Taubenberger JK, Harvey HA, Memoli MJ. The 1918 influenza pandemic: lessons for 2009 and the future. *Crit Care Med.* 2010;38 Suppl. 4:e10–20.
29. Gutiérrez-Pizarra A, Pérez-Romero P, Alvarez R, Aydillo TA, Osorio-Gómez G, Milara-Ibáñez C, et al. Unexpected severity of cases of influenza B infection in patients that required hospitalization during the first postpandemic wave. *J Infect.* 2012;65:423–30.
30. Babcock HM, Merz LR, Fraser VJ. Is influenza an influenza-like illness? Clinical presentation of influenza in hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006;27:266–70.

## 4.3.1. Material suplementario

**Supplementary Table 1.** Comparison of characteristics of adult patients admitted to ICU with influenza A infection by subtype A(H1N1) pdm09 and non-pandemic influenza infection in Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.

	A(H1N1)pdm09* (n=35)	2011/14 (n=36)	Post-pandemic influenza A infection		
			2011/12 (n=8)	2012/13 (n=4)	2013/14 (n=24)
Gender, male, n (%)	18 (51.4)	19 (52.8)	3 (37.5)	3 (75)	13(54.2)
Age, years, median (IQR)	43 (33-53)	52 (37-63)	50(35-77)	57(40-62)	51(36-62)
APACHE II, median (IQR)	13 (9-24)	17 (12-23)	18(16-24)	15(13-18)	15(9-23)
SOFA, median (IQR)	4 (3-6)	6 (4-8)	6(4-8)	6(4-8)	6(3-10)
Comorbidities, n (%)	25 (71.4)	23 (65.7)	4(50)	3(75)	16(66.7)
Obesity (BMI>30)	8 (22.9)	8 (28.8)	0	1(25)	7(29.2)
Pregnancy	3 (8.6)	4 (11.1)	0	1(25)	3(12.5)
Asthma	7 (20)	5 (13.9)	3(20)	1(12.5)	4(16.7)
COPD	6 (17.1)	10 (27.8)	2(25)	2(50)	6(25)
ILI, n (%)	30 (85.7)	27 (75)	5 (62.5)	2 (50)	20 (83.3)
Days symptoms-to-ICU, median(IQR)	5 (3-7)	4 (2-6)	4(2 -5)	4(1-13)	4(2-6)
CxR > 2 QO, n (%)	20 (57.1)	22 (61.1)	5(62.5)	2(50)	5(20.8)
Primary viral pneumonia, n (%)	20 (57.1)	21 (58.3)	6(75)	1(25)	14(58.3)
Bacterial co-infection, n(%)	7 (20)	11 (27.8)	0	2(50)	9(37.5)
Secondary bacterial pneumonia, n (%)	8 (22.8)	3 (11.1)	1(13)	0	2(8.3)
Shock, n (%)	15 (42.9)	17 (46.2)	2(25)	3(75)	12(50)
HFNC, n (%)	20 (57.1)	25 (69.4)	4(50)	4(100)	17(70.8)
Mechanical Ventilation, n (%)	21 (60)	18 (50)	4(50)	3(75)	11(45.8)
MV days, median (IQR)	13 (8-38)	7 (4-17)	5(3-16)	9(4-14)	7(4-33)
ICU days, median (IQR)	10 (3-30)	7 (4-14)	6(4-10)	11(6-28)	6(4-14)
Mortality, n (%)	5 (14.3)	5 (14.4)	1(12.5)	3(75)	1(4.2)

## 4.3.2. Resultados suplementarios

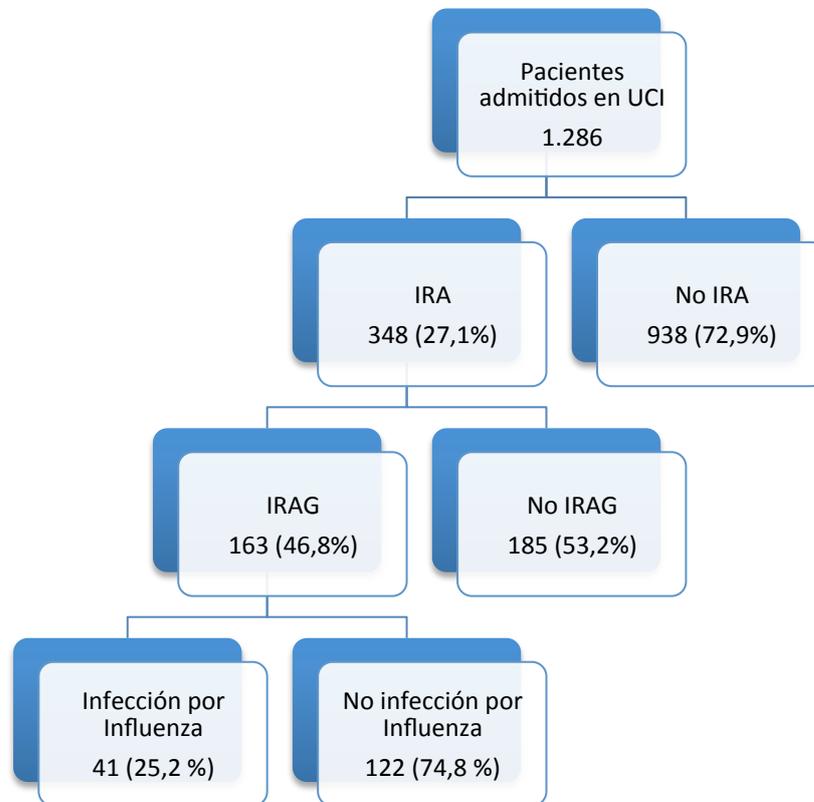


Figura 8. Pacientes ingresados en el SMI durante el periodo de estudio.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; IRA: Insuficiencia respiratoria aguda; IRAG: Infección respiratoria aguda grave; SMI: Servicio de Medicina Intensiva.



#### 4.4. Resumen Global de los Resultados

En esta Tesis Doctoral se ha analizado el papel de la Medicina Intensiva en el control epidemiológico y manejo de los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda por virus influenza A(H1N1)pdm09 durante la pandemia y post-pandemia, y el beneficio de los nuevos sistemas de oxigenación y ventilación no invasiva disponibles.

En el estudio multicéntrico en el que participaron 148 Servicios de Medicina Intensiva españoles, fueron reclutados un total de 968 pacientes con infección por virus influenza A(H1N1)pdm09. Se analizaron 685 pacientes con neumonía viral, de los cuales el 25,8% recibieron VMNI con un éxito del 40,7% (72 pacientes). Un total de 417 pacientes recibieron VMI, 105 tras fracaso de la VMNI. De los pacientes con VMNI, aquellos en los que esta técnica fracasó, presentaron mayor puntuación en el APACHE II (14 vs. 10;  $p < 0,001$ ) y SOFA (6 vs. 4;  $p < 0,001$ ), más tiempo de ventilación mecánica (12 vs. 3 días;  $p < 0,001$ ), y mayor estancia en UCI (15 vs. 6 días;  $p < 0,001$ ) y hospitalaria (21 vs. 12 días;  $p < 0,001$ ). De forma independiente, el éxito de la VMNI se asoció a una afectación menor de dos cuadrantes en la radiografía de tórax (OR=3,59 (IC95% 1,15-11,19);  $p < 0,05$ ) y a no requerir fármacos vasoactivos (OR=8,18 (IC95% 2,07-32,30);  $p < 0,01$ ). Además, los pacientes que presentaron afectación como máximo de un cuadrante en la radiografía de tórax y una puntuación de SOFA  $\leq 7$ , aumentaban las probabilidades de éxito hasta un 40% (OR=10,7 (IC95% 1,3-88,6)). Un dato importante es que no se presentaron diferencias significativas entre los pacientes intubados inicialmente y en los que fracasó la VMNI. Se valoraron las posibles complicaciones del retraso en la intubación a partir de los casos de neumonía asociados a la ventilación mecánica, pero no presentaron diferencias, siendo los patógenos más frecuentes la *Pseudomonas aeruginosa* (31,1%) y *Acinetobacter baumannii* (24,4%). La

## Resultados y Publicaciones Originales

mortalidad en UCI fue similar en los pacientes que fracasó la VMNI y los intubados inicialmente (26,5% vs. 24,2%).

De los 35 pacientes con infección por virus influenza A(H1N1)pdm09 ingresados en el SMI del Hospital Universitari Vall d'Hebron durante la pandemia, sólo 5 pacientes mantuvieron  $SpO_2 > 92\%$  con oxígeno convencional, y 20 recibieron oxigenoterapia de alto flujo con cánulas nasales (CNAF). Los 10 pacientes restantes necesitaron intubación desde el ingreso en UCI. En comparación, los pacientes con CNAF fueron más jóvenes (37 vs. 50 años;  $p < 0,05$ ), con menor número de órganos afectados (2 vs. 3;  $p < 0,05$ ) y menor puntuación APACHE II (11 vs. 25;  $p < 0,05$ ) y SOFA (3 vs. 8;  $p < 0,01$ ) que los pacientes intubados desde el ingreso en UCI. Ningún paciente recibió VMNI.

El tratamiento con CNAF fue un éxito en 9 pacientes (45%). Relacionándose con el fracaso la presencia de shock (72,8% vs 0%;  $p < 0,01$ ), SOFA  $\geq 4$  (72,7% vs 11,1%;  $p < 0,05$ ) y APACHE II  $\geq 12$  (60% vs 11,1%;  $p < 0,05$ ), de modo que los pacientes con CNAF que requerían fármacos vasoactivos presentaban un riesgo relativo de VMI de 4 (IC95% 1,5 – 10,6). Por otro lado, la presencia de enfermedades respiratorias crónicas tales como asma o EPOC fueron más prevalentes en los respondedores (55,5% vs. 0%;  $p < 0,01$ ).

A las seis horas de iniciar el tratamiento con las CNAF, la relación  $PaO_2/FiO_2$  mejoró en los pacientes denominados respondedores (135(84-210)mmHg vs. 73(56-81)mmHg;  $p < 0,05$ ), con una tendencia a requerir menor flujo de gas (25 L/min vs. 30 L/min;  $p = 0,12$ ). Ninguno de los pacientes con CNAF presentó intolerancia al tratamiento con alto flujo ni neumonía nosocomial durante su utilización. El fracaso de las CNAF se asoció a una mortalidad en UCI del 27,3% vs. 20% de los pacientes intubados inicialmente, siendo el lapso de intubación de los que fracasaron de 18 horas (6 – 38 horas).

Durante el periodo post-pandémico, en el SMI del Hospital Vall d'Hebron, 163 pacientes fueron diagnosticados con infección respiratoria aguda grave (IRAG), 41 pacientes (25,2%) con infección por virus influenza. La mediana de edad de estos pacientes fue de 54 (41 – 66) años y la puntuación APACHE II de 18 (12 – 24) al ingreso en la UCI; la presencia de clínica compatible con infección por virus influenza (*Influenza-Like Illness* – ILI) fue más frecuente en la infección por influenza (65,9% vs. 31,1%,  $p < 0,01$ ). El 65,6% de los pacientes fueron ingresados durante el periodo epidémico de influenza.

La infección por influenza documentada fue más frecuente en el grupo de ILI (41,5%) frente a los que no presentaron ILI (14,3%); OR= 4,26 (IC 95% 2,01 a 9,03;  $p < 0,01$ ). El 59 % de los pacientes con ILI y el 78,6% de los pacientes sin ILI con infección por influenza, fueron diagnosticados durante el período epidémico de influenza. Excepto cinco pacientes que presentaron infección por virus influenza B, el resto fueron influenza A (H1N1 ó H3N2). Los pacientes con infección por influenza A en el período post-pandémico presentaron mayor edad (52 vs. 43 años;  $p = 0,06$ ), APACHE II (17 vs. 13;  $p = 0,20$ ) y SOFA (6 vs. 4;  $p = 0,09$ ) que durante la pandemia. No hubo diferencias en la incidencia de neumonía viral primaria (58,3% vs. 57,1%), co-infección bacteriana (27,8% vs. 20%), neumonía bacteriana secundaria (30,6% vs. 22,8%) ni en su mortalidad (14,4% vs. a 14,3 %).

Los cuarenta y un pacientes recibieron tratamiento con oseltamivir durante 6 (5 – 10) días. El 70,7% requirieron CNAF, veinte de ellos con una evolución favorable.

La mortalidad de los pacientes con IRAG por virus influenza en el periodo post-pandémico fue del 15%.



## 5. Discusión

---

La contribución de la Medicina Intensiva en el tratamiento de los pacientes con infección por virus influenza A(H1N1)pdm09 ha demostrado ser fundamental en la identificación y manejo precoz de la insuficiencia respiratoria aguda, siendo los nuevos sistemas de oxigenación de alto flujo y la ventilación no invasiva una alternativa adecuada en su tratamiento.

La pandemia por virus influenza A(H1N1)pdm09 se caracterizó por una afectación severa de la función respiratoria, de predominio en las vías respiratorias inferiores<sup>77</sup>. El periodo post-pandémico, pese a la persistencia de la incidencia del principal protagonista de la pandemia, se vio caracterizado por un aumento de los virus estacionales, H3N2 y virus influenza B, con francas variaciones en los grupos de riesgo diana<sup>243</sup>.

Durante la pandemia por SARS, la ventilación no invasiva (VMNI) fue desaconsejada por el alto riesgo de transmisión de la infección<sup>222</sup>. Las recomendaciones realizadas por la Organización Mundial de la Salud<sup>228</sup>, la Sociedad Europea de Medicina Intensiva<sup>227</sup>, y la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias<sup>51</sup> en relación al uso de VMNI en la infección por virus influenza A(H1N1)pdm09 fueron en el mismo sentido; priorizando el uso de la ventilación mecánica invasiva (VMI) en los pacientes que requiriesen asistencia ventilatoria. Sin embargo, la pandemia por SARS había demostrado que la VMI no descartaba completamente los riesgos de transmisión de la infección<sup>226</sup>, con el perjuicio que puede ocasionar la VMI y la sedación en los pacientes<sup>230,231</sup>.

Centros con experiencia en el manejo de la VMNI habían presentado resultados favorables en más del 50% de los pacientes con distrés respiratorio de etiología diversa en los que se

## Discusión

había utilizado, considerando la VMNI como primera línea de tratamiento<sup>249</sup>. Aunque previamente, tanto el síndrome de distrés respiratorio agudo como la neumonía se habían presentado como factores asociados al fracaso de la VMNI<sup>184</sup>.

En esta tesis se ha demostrado que la VMNI es de utilidad en un determinado grupo de pacientes con infección por virus influenza A, definido por una afectación radiológica menor de dos cuadrantes, estabilidad hemodinámica y puntuación de SOFA menor de 8.

Pese a que el retraso en la intubación tras el fracaso de la VMNI se ha presentado asociado a un mayor número de complicaciones y peor pronóstico que los pacientes intubados inicialmente<sup>250-252</sup>, los resultados en los pacientes con neumonía viral no fueron en este sentido. Probablemente este hecho fue debido a que la intubación se realizó precozmente, si bien no se pudo dilucidar dadas las características de diseño del estudio. La principal limitación del estudio es su diseño observacional, seguido de la ausencia de estandarización en el inicio y manejo de la VMNI y VMI. Además, la seguridad de la VMNI en relación a la transmisión de la infección al personal sanitario no se confirmó mediante serologías de control, o declaraciones conocidas a las Autoridades Sanitarias.

En relación a las terapias de OAF, las cánulas nasales de alto flujo (CNAF) han mostrado un papel destacado durante la infección por virus influenza A(H1N1)pdm09. Las CNAF han sido utilizadas de forma segura, evitando la necesidad de la ventilación mecánica en una proporción significativa de pacientes infectados. Los hallazgos sugieren que los pacientes con inotrópicos deberían de ser intubados. Por otra parte, los pacientes con una frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones/min con oxígeno convencional a su ingreso en UCI se pueden beneficiar de las CNAF. Seis horas después de su inicio, el fracaso de las CNAF no se pudo predecir por gasometría, pero se acompañó de una peor oxigenación (relación

$\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2 < 100$  mmHg) y un aumento del flujo administrado. Los pacientes con comorbilidades respiratorias crónicas se beneficiaron de la OAF.

La indicación de CNAF en la infección respiratoria aguda grave (IRAG) fue segura y su fracaso no se asoció con una mayor mortalidad en la UCI en comparación con los que requirieron VMI al ingreso. No se observaron complicaciones adicionales, como neumonía o barotrauma en los pacientes con OAF. Tampoco se presentaron infecciones secundarias entre el personal sanitario que atendía a estos pacientes. Sin embargo, no se realizó un seguimiento que incluyese serologías a este personal como se ha realizado en otras técnicas, por ejemplo en la ventilación de alta frecuencia<sup>253</sup>. Por otra parte, se debe tener en cuenta que la OAF se ha asociado con mayor comodidad y menor sensación de disnea y sequedad de mucosas en comparación con la oxigenoterapia convencional<sup>155</sup>. Aparte de la corrección de la hipoxemia y la reducción de la frecuencia respiratoria, la entrega de gas apropiadamente acondicionado puede jugar un papel muy importante<sup>254</sup>. Además, las CNAF permiten la ingestión de alimentos con o sin sonda nasogástrica y no interfieren el habla.

Los informes preliminares sobre el uso de CNAF se basan en niños<sup>138</sup>, siendo todavía poco claras las indicaciones para adultos, pero las CNAF pueden ser de interés para tratar la hipoxemia de estos pacientes<sup>148,155,255</sup>. En un estudio comparativo aleatorizado realizado en una UCI cardiorádica y vascular, los pacientes tratados con IRA leve que recibieron OAF tuvieron significativamente menos desaturaciones y menor necesidad de VMNI<sup>148</sup>. En Los pacientes con IRAG la OAF podría mejorar la oxigenación y reducir la frecuencia respiratoria, sin acidosis hipercápnica<sup>155</sup>. La mejoría en la oxigenación observada puede explicarse por varios mecanismos<sup>147</sup>. En primer lugar, proporciona un flujo adecuado para apoyar la demanda de flujo inspiratorio del paciente. En consecuencia, se disminuye la dilución del

## Discusión

oxígeno suministrado con el aire ambiente<sup>256</sup> y puede reducir el trabajo inspiratorio de la respiración. En segundo lugar, la administración de alto flujo continuo elimina el aire exhalado de la vía aérea superior y por lo tanto reduce espacio muerto<sup>167</sup>. En tercer lugar, podría mejorar la mecánica respiratoria al disminuir las resistencias de la vía aérea, favoreciendo la fluidez de las secreciones y el movimiento mucociliar<sup>149,154</sup>. En cuarto lugar, reduce o elimina el coste metabólico que requiere acondicionar el gas inhalado. Por último, puede generar una presión positiva (efecto CPAP)<sup>151,257</sup>.

Los pacientes con IRAG y frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones por minuto pueden beneficiarse de la OAF. Nuestros hallazgos sugieren que la indicación precoz de la OAF podría ser basada en la frecuencia respiratoria, pero esto tiene que ser explorado con un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado. Además, su éxito no pudo ser predicho por gasometría exclusivamente ni por la frecuencia respiratoria, como se ha visto en la VMNI<sup>178</sup>. Sin embargo, la mejoría en la relación  $PaO_2/FiO_2$  a las 6 horas de iniciar la terapia podrían sugerir la ausencia de necesidad de requerir ventilación mecánica invasiva. Similares resultados han sido presentados en un estudio observacional que incluía 38 pacientes con IRA debida a diferentes organismos<sup>149</sup>. En relación a este estudio se debe de tener en cuenta que la presentación clínica y evolución de la infección por virus influenza A(H1N1)pdm09 difiere de la neumonía interpandémica de la comunidad y que solo 5 pacientes con infección por virus pandémico fueron incluidos. Por esta razón algunos otros factores que indiquen la no necesidad de ventilación podrían ser descritos, como por ejemplo la reducción del flujo de gas requerido. Por otro lado, ningún paciente con shock respondió al tratamiento con CNAF, y requirieron intubación. Es la primera vez que variables tan precoces pueden predecir la necesidad de VMI tras OAF.

El subgrupo de pacientes que más probablemente se benefició de la OAF fueron los pacientes con comorbilidades respiratorias crónicas, como asma o EPOC, independientemente del tipo de presentación clínica. De hecho, los 5 pacientes con esta afectación que comenzaron con CNAF respondieron favorablemente. Sin embargo, ninguno de ellos presentó acidosis hipercápnica. Aunque los beneficios de la administración de un gas apropiadamente acondicionado podrían ser interesantes en estos pacientes, la OAF debe aplicarse cuidadosamente, probablemente utilizando tasas de flujo más bajas que en otros pacientes, tratando de evitar la hiperinsuflación y, en el caso de pacientes con EPOC, evitando corregir su hipoxemia basal. En este sentido, la OAF ha sido utilizada previamente de manera segura en pacientes con EPOC severo estable, mejorando la oxigenación y la realización de ejercicio<sup>167</sup>.

Este estudio no está exento de limitaciones y los datos no pueden generalizarse sin más evidencias. Se trata de un estudio observacional en un único centro, en pacientes adultos con IRAG, no diseñado específicamente para analizar el efecto del tratamiento con OAF. Los hallazgos pueden diferir de pacientes con IRA de etiología no infecciosa. Es un análisis *post-hoc* y no hay valores iniciales disponibles sobre el intercambio gaseoso para todos los pacientes. Sin embargo, la frecuencia respiratoria ha demostrado ser un indicador sensible para los pacientes con infección por virus influenza A que se beneficiarían de la OAF. Estos datos son coherentes con un informe preliminar que sugiere una reducción de la tasa de intubación en niños con bronquiolitis de etiología viral<sup>162</sup>. Finalmente, el tamaño de la muestra es pequeño y un error de tipo 2 no se puede descartar.

A pesar de las limitaciones, este es el mayor estudio que describe el impacto clínico de las CNAF en la IRA causada por infección por influenza A(H1N1)pdm09 y los datos sugieren que

## Discusión

la terapia con CNAF parece ser una modalidad innovadora, eficaz y segura en el tratamiento precoz de los pacientes con IRA por virus influenza.

Acorde a estas conclusiones J.L. Vincent ha resaltado la comodidad y facilidad en su uso, así como el lugar que podría ocupar en la resolución de diferentes procesos hipoxémicos<sup>175</sup>. Continúa siendo sugerido el uso de VMNI en los pacientes que se priorice la disminución del trabajo respiratorio, la resolución de la hipercapnia o la presencia de fallo ventricular izquierdo<sup>175</sup>. Se mantiene con reservas su utilidad en los que presentan distrés debido a la necesidad de requerir una ventilación protectora. Durante el uso de la VMNI, las variaciones de presión transpulmonar y elevación de los volúmenes corrientes que se pueden generar, podrían conducir al desarrollo de lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica y contribuir a la mala evolución observada en los pacientes intubados tras fracaso de la misma<sup>258</sup>.

Por lo tanto, los estudios presentados en esta tesis sobre el uso de VMNI y OAF en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda por infección por virus influenza muestran un éxito en su utilización en el 41% y 45% de los casos, respectivamente. Subrayando la importancia de la detección de los no respondedores e intubación precoz (en la mitad de los pacientes con OAF en las primeras 18 horas, sin superar en ningún caso los dos días de terapia) que justifica que el pronóstico de estos pacientes sea igual que los que se intubaron inicialmente. Ambas técnicas han presentado a priori las mismas tasas de éxito y de complicaciones, aunque con la experiencia presente actualmente en la literatura (Frat<sup>164</sup> y Vincent<sup>175</sup>), probablemente la OAF sea la primera opción en la IRA hipoxémica en estos pacientes.

La experiencia adquirida durante la pandemia por influenza A(H1N1)pdm09 con las nuevas modalidades de OAF y la VMNI, ha beneficiado el manejo de la infección por virus influenza en el SMI durante el periodo post-pandémico. A esto se ha unido la precocidad en la orientación diagnóstica de la infección viral en los pacientes con clínica compatible (*Influenza-Like Illness* - ILI) durante el periodo epidémico de influenza, permitiendo un inicio precoz del tratamiento.

Este hecho ha reforzado el manejo de la infección por virus influenza con una orientación diagnóstica precoz valorando la sintomatología del paciente y el periodo en el que sucedía. De modo que la sospecha diagnóstica en los pacientes que presentaban sintomatología compatible con infección por virus influenza durante el periodo epidémico de influenza sugería la realización de las pruebas microbiológicas de confirmación, así como el inicio precoz de la terapia antiviral.

La vigilancia durante los años post-pandémicos nos ha permitido diferenciar los subtipos que dominaron la infección por virus influenza durante la temporada 2011/12, subtipo A(H3N2), en la temporada 2012/13, influenza B y subtipo A(H1N1) y finalmente en la temporada 2013/14 el virus A(H1N1)pdm09. Dicha variabilidad se correlaciona con diferentes características de los pacientes afectados. De modo que durante las dos primeras olas pandémicas de influenza A(H1N1)pdm09, había una clara predilección por los adultos jóvenes sanos, embarazadas y los adultos obesos<sup>41,46,259,260</sup>. Los años post-pandémicos mostraron un cambio hacia edades extremas y pacientes con comorbilidades, es decir, los grupos de riesgo tradicionales de infección por influenza<sup>33</sup>. Pese a tales diferencias, la tasa de mortalidad en los SMI fue similar en la pandemia y en el periodo post-pandemia (14,4% vs. 14,3%), contrastando con lo sucedido en la pandemia de 1918-1919, donde la segunda

## Discusión

oleada y el primer periodo post-pandémico mostraron una elevada mortalidad<sup>32</sup>. Probablemente gracias a las nuevas terapias de las que disponen los SMI y a las medidas de salud pública actuales, este incremento no se ha llevado a cabo, ya que actualmente las cifras de mortalidad se mantienen bajas.

## 6. Conclusiones

---

En la presente Tesis, se confirma la hipótesis generada sobre la utilidad del control epidemiológico de la pandemia y post-pandemia por parte de los Servicios de Medicina Intensiva, así como del papel de los sistemas de soporte no invasivos en pacientes con infección respiratoria aguda grave hipoxémica por influenza. Las conclusiones detalladas, en base a los resultados, serían:

- La VMNI y la OAF han demostrado su utilidad y seguridad en el manejo de la insuficiencia respiratoria aguda por virus influenza A pandémico en el paciente crítico.
- Los pacientes con estabilidad hemodinámica y poca afectación radiológica son los que responden a la VMNI y OAF.
- La mejoría precoz de la oxigenación es un indicador de la buena respuesta a la terapia con cánulas nasales de alto flujo.
- La VMNI y la OAF no han empeorado el pronóstico de los pacientes con infección por influenza en los que se retrasó la intubación, probablemente por su detección e intubación precoz.
- La valoración de los datos clínicos (*Influenza-like illness*) y epidemiológicos (periodo epidémico) en los SMI permiten una orientación diagnóstica y tratamiento precoz de los pacientes con infección por virus influenza, tanto en la pandemia como en la post-pandemia.



## 7. Bibliografía

---

1. Pumarola A, Rodríguez-Torres A, Garcia-Rodríguez A, Piedrola-Angulo A. Microbiología y Parasitología Médica. 2ª ed. Ediciones Científicas y Técnicas, S.A.; 1994.
2. García-Sánchez JE, García-Sánchez E, García-Merino E, Fresnadillo-Martínez MJ. [Polio, the long walk to the endgame]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015 Jan 13; pii: S0213-005X(14)00343-7.
3. Al-Razi: médico, humanista y padre de la pediatría. *Galenus*. 2009 Oct 25;13. Available from: <http://www.galenusrevista.com/Al-Razi-medico-humanista-y-padre.html>
4. Vilches Sánchez JA. Los Virus - Monografias.com [Internet]. [cited 2015 Jul 13]. Available from: <http://www.monografias.com/trabajos91/estudio-virus/estudio-virus.shtml>
5. Aranda Anzaldo A. En la frontera de la vida: Los virus [Internet]. D. R. 1995. Available from: <http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen2/ciencia3/071/htm/enlafron.htm>
6. Lechevalier H. Dmitri Iosifovich Ivanovski (1864-1920). *Bacteriol Rev*. 1972 Jun;36(2):135–45.
7. Beijerinck MW. Ueber Oligonitrophile Mikroben. *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infekt und Hyg Abteilung*. 1901;2(7):561–82.
8. Friedrich Loeffler (1852-1915). Klebs-Loeffler bacillus. *JAMA*. 1969 Nov 10;210(6):1096–7.
9. Crosby MC. *The American Plague*. New York: Berkley Books; 2006. 134 p.
10. Goodpasture EW, Woodruff AM, Buddingh GJ. The cultivation of vaccine and other viruses in the chorioallantoic membrane of chick embryos. *Science*. 1931 Oct 9;74(1919):371–2.
11. Pennazio S. The origin of phage virology. *Riv Biol*. 2006 Jan;99(1):103–29.

## Bibliografía

12. Chin J, editor. Control of communicable diseases manual. 17th ed. Washington: American Public Health Association; 2000. 624 p.
13. Hilleman MR. Realities and enigmas of human viral influenza: pathogenesis, epidemiology and control. *Vaccine*. 2002 Aug 19;20(25-26):3068–87.
14. Potter CW. A history of influenza. *J Appl Microbiol*. 2001 Oct;91(4):572–9.
15. WHO | Ten things you need to know about pandemic influenza [Internet]. World Health Organization. World Health Organization; 2005 [cited 2015 Jul 13]. Available from: <http://web.archive.org/web/20090923231756/http://www.who.int/csr/disease/influenza/pandemic10things/en/index.html>
16. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* (London, England). Elsevier; 1999 Oct 9;354(9186):1277–82.
17. Institute of Medicine (US) Forum on Microbial Threats. The Threat of Pandemic Influenza. Knobler SL, Mack A, Mahmoud A, Lemon SM, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2005.
18. Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th century. *Emerg Infect Dis*. 2006 Jan;12(1):9–14.
19. Reina J. [The influenza pandemics: learned lessons]. *Rev Esp Quimioter*. Spain; 2009 Nov;22:2–4.
20. WHO | H1N1 in post-pandemic period [Internet]. World Health Organization. World Health Organization; 2010 [cited 2015 Jul 13]. Available from: [http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1\\_vpc\\_20100810/en/](http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1_vpc_20100810/en/)
21. La OMS anuncia el fin de la pandemia de la gripe A [Internet]. [cited 2015 Jul 13]. Available from: <http://web.archive.org/web/20100815092520/http://www.google.com/hostednews/epa/article/ALeqM5gru2hHaWKFOq5W3vj3-QyaU-Zl8g>
22. Gripe ‘norteamericana’ y no ‘gripe porcina’ | elmundo.es salud [Internet]. [cited 2015 Jul 13]. Available from: <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2009/04/27/medicina/1240853682.html>
23. WHO | Summary table of SARS cases by country, 1 November 2002 - 7 August 2003 [Internet]. World Health Organization. World Health Organization; 2003 [cited 2015 Jul 13]. Available from: [http://www.who.int/csr/sars/country/2003\\_08\\_15/en/](http://www.who.int/csr/sars/country/2003_08_15/en/)

24. Martínez E. SARS: anatomía de una nueva entidad clínica. *Infectio*. 2003;7(2):65–77.
25. Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, Chan KS, Hung IFN, Poon LLM, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet*. 2003 May 24;361(9371):1767–72.
26. Peiris JSM, Lai ST, Poon LLM, Guan Y, Yam LYC, Lim W, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2003 Apr 19;361(9366):1319–25.
27. Korteweg C, Gu J. Pandemic influenza A (H1N1) virus infection and avian influenza A (H5N1) virus infection: a comparative analysis This paper is one of a selection of papers published in this special issue entitled “Second International Symposium on Recent Advances in Basic. *Biochem Cell Biol*. 2010 Aug;88(4):575–87.
28. Van Kerkhove MD. Brief literature review for the WHO global influenza research agenda - highly pathogenic avian influenza H5N1 risk in humans. *Influenza Other Respi Viruses*. 2013 Sep 27;7:26–33.
29. Morens DM, Taubenberger JK. How low is the risk of influenza A(H5N1) infection? *J Infect Dis*. 2015 May 1;211(9):1364–6.
30. Rello J, Rodríguez A, Ibañez P, Socías L, Cebrian J, Marques A, et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit Care*. 2009 Jan;13(5):R148.
31. American Society of Virology. International Committee on Taxonomy of Viruses [Internet]. [cited 2015 Sep 15]. Available from: <http://www.ictvonline.org/index.asp>
32. Morens DM, Taubenberger JK, Harvey HA, Memoli MJ. The 1918 influenza pandemic: lessons for 2009 and the future. *Crit Care Med*. 2010 Apr;38(4 Suppl):e10–20.
33. Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, Arden NH, Cox NJ, Fukuda K. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *J Infect Dis*. 1998 Jul;178(1):53–60.
34. Raisman J, González A. Virus Influenza [Internet]. Hipertextos del Área de la Biologíaogía. 1998. Available from: <http://www.biologia.edu.ar/viruslocal/virus de la influenza.htm>
35. Thomas Francis J. On the Doctrine of Original Antigenic Sin on JSTOR. *Proc Am Philos Soc*. 1960;104(6):572–8.

## Bibliografía

36. Commission THE, The OF, Communities E. EN Official Journal of the European Union COMMISSION DECISION of 28 April 2008 amending Decision 2002 / 253 / EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119 / 98 / EC of the European Par. Off J Eur Union. 2008;2008(April):46–90.
37. Navarro-Marí JM, Mayoral-Cortés JM, Pérez-Ruiz M, Rodríguez-Baño J, Carratalá J, Gallardo-García V. [Influenza a (H1N1) virus infection in humans: review to 30th October 2009]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010 Jan;28(7):446–52.
38. Rodríguez-Baño J. Pregnancy, obesity and other risk factors for complications in influenza A(H1N1) pdm09 infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(Supl 4):32–7.
39. Foster ED, Cavanaugh JE, Haynes WG, Yang M, Gerke AK, Tang F, et al. Acute myocardial infarctions, strokes and influenza: seasonal and pandemic effects. *Epidemiol Infect*. 2013 Apr;141(4):735–44.
40. Martin-Loeches I, Rodriguez 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 Jan;16(1):78–85.
41. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*. 2009 Aug 8;374(9688):451–8.
42. Harris JW. Influenza occurring in pregnant women. A statistical study of thirteen hundred and fifty cases. *JAMA*. 1919;72(14):978–80.
43. Freeman D, Barno A. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. *Am J Obs Gynecol*. 1959;78:1172–5.
44. Mosby LG, Rasmussen SA, Jamieson DJ. 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jul;205(1):10–8.
45. Rodríguez-Martín A, Novalbos Ruiz JP, Martínez Nieto JM, Escobar Jiménez L. Life-style factors associated with overweight and obesity among Spanish adults. *Nutr Hosp*. 2009 Jan;24(2):144–51.
46. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA*. 2009 Nov 4;302(17):1872–9.

47. Chippirraz EL, Sorlí L, Montero M, Mas V, Granados EL, Vilaplana C, et al. [Predictive factors for pneumonia in adults infected with the new pandemic A (H1N1) influenza virus]. *Rev Esp Quimioter*. 2011 Dec;24(4):204–8.
48. Van Kerkhove MD, Vandemaële KAH, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly CA, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med*. 2011 Jul;8(7):e1001053.
49. Shen H, Li B, Bai B, Hou J, Xu Z, Zhao M, et al. Laboratory features throughout the disease course of influenza A (H1N1) virus infection. *Clin Lab*. 2013 Jan;59(3-4):337–42.
50. Fan R, He J, Zhang X, Jiang T, Xie Y, Zhou Z, et al. [Difference of immunological and inflammatory indices between mild type and severe type of adult pandemic (H1N1) patients]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2010 Nov 9;90(41):2947–8.
51. Rodríguez A, Alvarez-Rocha L, Sirvent JM, Zaragoza R, Nieto M, Arenzana A, et al. [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 Infectio]. *Med Intensiva*. SEGO; 2012 Mar;36(2):103–37.
52. Song JY, Cheong HJ, Heo JY, Noh JY, Yong HS, Kim YK, et al. Clinical, laboratory and radiologic characteristics of 2009 pandemic influenza A/H1N1 pneumonia: primary influenza pneumonia versus concomitant/secondary bacterial pneumonia. *Influenza Other Respi Viruses*. 2011 Nov;5(6):e535–43.
53. Pfister R, Kochanek M, Leygeber T, Brun-Buisson C, Cuquemelle E, Machado MB, et al. Procalcitonin for diagnosis of bacterial pneumonia in critically ill patients during 2009 H1N1 influenza pandemic: a prospective cohort study, systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care*. 2014 Jan;18(2):R44.
54. Zimmerman O, Rogowski O, Aviram G, Mizrahi M, Zeltser D, Justo D, et al. C-reactive protein serum levels as an early predictor of outcome in patients with pandemic H1N1 influenza A virus infection. *BMC Infect Dis*. 2010 Jan;10:288.
55. Agassandian M, Shurin G V, Ma Y, Shurin MR. C-reactive protein and lung diseases. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014 Aug;53:77–88.
56. Borgatta B, Pérez M, Vidaur L, Lorente L, Socías L, Pozo JC, et al. Elevation of creatine kinase is associated with worse outcomes in 2009 pH1N1 influenza A infection. *Intensive Care Med*. 2012 Jul;38(7):1152–61.

## Bibliografía

57. Templeton KE. Why diagnose respiratory viral infection? *J Clin Virol.* 2007 Nov;40 Suppl 1:S2–4.
58. Eiros JM, Ortiz de Lejarazu R, Tenorio A, Casas I, Pozo F, Ruiz G, et al. [Microbiological diagnosis of viral respiratory infections]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009 Mar;27(3):168–77.
59. Leland DS, Ginocchio CC. Role of cell culture for virus detection in the age of technology. *Clin Microbiol Rev.* 2007 Jan;20(1):49–78.
60. Zambon M, Potter C. Influenza. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Schoub BD, Griffiths PD, Mortimer P, editors. *Principles and practice in Clinical Virology.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009. p. 373–408.
61. Leruez-Ville M. [Diagnosis of viral respiratory infections]. *Arch Pediatr.* 2007 Apr;14(4):404–9.
62. Cruz AT, Cazacu AC, Greer JM, Demmler GJ. Rapid assays for the diagnosis of influenza A and B viruses in patients evaluated at a large tertiary care children's hospital during two consecutive winter seasons. *J Clin Virol.* 2008 Feb;41(2):143–7.
63. Brouard J, Vabret A, Perrot S, Nimal D, Bach N, Outteryck A, et al. [Virology: the contribution of molecular biology in the microbiologic diagnosis of pediatric respiratory diseases]. *Arch Pediatr.* 2007 Dec;14 Suppl 4:S197–202.
64. Doan Q, Enarson P, Kisson N, Klassen TP, Johnson DW. Rapid viral diagnosis for acute febrile respiratory illness in children in the Emergency Department. *Cochrane database Syst Rev.* 2009 Jan;(4):CD006452.
65. Whiley DM, Bialasiewicz S, Bletchly C, Faux CE, Harrower B, Gould AR, et al. Detection of novel influenza A(H1N1) virus by real-time RT-PCR. *J Clin Virol.* 2009 Jul;45(3):203–4.
66. Rapid Diagnostic Testing for Influenza: Information for Clinical Laboratory Directors [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2014 [cited 2015 Jul 10]. Available from: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/rapidlab.htm#>
67. Navarro-Marí JM, Pérez-Ruiz M, Galán Montemayor JC, Marcos Maeso MÁ, Reina J, Navarro M de O, et al. Circulation of other respiratory viruses and viral co-infection during the 2009 pandemic influenza. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(Supl 4):25–31.

68. Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Clark S, et al. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012 Aug;166(8):700–6.
69. Casalegno JS, Ottmann M, Bouscambert-Duchamp M, Valette M, Morfin F, Lina B. Impact of the 2009 influenza A(H1N1) pandemic wave on the pattern of hibernal respiratory virus epidemics, France, 2009. *Euro Surveill*. 2010 Feb 11;15(6). pii: 19485.
70. Linde A, Rotzén-Ostlund M, Zweygberg-Wirgart B, Rubinova S, Brytting M. Does viral interference affect spread of influenza? *Euro Surveill*. 2009 Jan;14(40). pii: 19354.
71. Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM, Vaughn FL, John BB, Miller RR, et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit Care Med*. 2012 May;40(5):1487–98.
72. Martín-Loeches I, Sanchez-Corral A, Diaz 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 Mar;139(3):555–62.
73. Viasus D, Paño-Pardo JR, Pachón J, Riera M, López-Medrano F, Payeras A, et al. Pneumonia complicating pandemic (H1N1) 2009: risk factors, clinical features, and outcomes. *Medicine (Baltimore)*. 2011 Sep;90(5):328–36.
74. 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 Nov 12;361(20):1935–44.
75. Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection - Michigan, June 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009 Jul 17;58(27):749–52.
76. Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review. *JAMA*. 2013 Jan 16;309(3):275–82.
77. Poulakou G, Pérez M, Rello J. Severe acute respiratory infections in the postpandemic era of H1N1. *Curr Opin Crit Care*. 2012 Oct;18(5):441–50.
78. Hageman JC, Uyeki TM, Francis JS, Jernigan DB, Wheeler JG, Bridges CB, et al. Severe community-acquired pneumonia due to *Staphylococcus aureus*, 2003-04 influenza season. *Emerg Infect Dis*. 2006 Jun;12(6):894–9.
79. Falsey AR, Murata Y, Walsh EE. Impact of rapid diagnosis on management of adults hospitalized with influenza. *Arch Intern Med*. 2007 Feb 26;167(4):354–60.

## Bibliografía

80. Krief WI, Levine DA, Platt SL, Macias CG, Dayan PS, Zorc JJ, et al. Influenza virus infection and the risk of serious bacterial infections in young febrile infants. *Pediatrics*. 2009 Jul;124(1):30–9.
81. Finelli L, Fiore A, Dhara R, Brammer L, Shay DK, Kamimoto L, et al. Influenza-associated pediatric mortality in the United States: increase of *Staphylococcus aureus* coinfection. *Pediatrics*. 2008 Oct;122(4):805–11.
82. Glezen WP. Clinical practice. Prevention and treatment of seasonal influenza. *N Engl J Med*. 2008 Dec 11;359(24):2579–85.
83. Chan-Tack KM, Murray JS, Birnkrant DB. Use of ribavirin to treat influenza. *N Engl J Med*. 2009 Oct 22;361(17):1713–4.
84. Haffizulla J, Hartman A, Hoppers M, Resnick H, Samudrala S, Ginocchio C, et al. Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jul;14(7):609–18.
85. Hung IFN, To KKW, Lee C-K, Lee K-L, Yan W-W, Chan K, et al. Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest*. 2013 Aug;144(2):464–73.
86. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, et al. 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(8):1003–32.
87. Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly Rep Recomm reports Centers Dis Control*. 2011;52(1):1–8.
88. Chaves SS, Aragon D, Bennett N, Cooper T, D’Mello T, Farley M, et al. Patients hospitalized with laboratory-confirmed influenza during the 2010–2011 influenza season: exploring disease severity by virus type and subtype. *J Infect Dis*. 2013 Oct 15;208(8):1305–14.
89. Fiore A, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee J, Uyeki T, et al. Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;21.

90. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Antiviral therapy and prophylaxis for influenza in children. *Pediatrics*. 2007 Apr;119(4):852–60.
91. Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *MMWR Recomm Rep*. 2008 Aug 8;57(RR-7):1–60.
92. Nguyen-Van-Tam JS, Venkatesan S, Muthuri SG, Myles PR. Neuraminidase inhibitors: who, when, where? *Clin Microbiol Infect*. 2015 Mar;21(3):222–5.
93. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer E a., Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ*. 2014 Apr 9;348(apr09 2):g2545–g2545.
94. Heneghan CJ, Onakpoya I, Thompson M, Spencer EA, Jones M, Jefferson T. Zanamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ*. 2014 Jan;348:g2547.
95. Sistema de Vigilancia de la Gripe. Informe semanal de Vigilancia de la Gripe en España. Semana 05/2014 (27 de enero-2 de febrero 2014). N° 379. 6 de febrero de 2014. Madrid; 2014.
96. Ortiz Arjona MA, Abd Elaziz KM, Caballero Lanzas JM, Allam MF. Coverage and side effects of influenza A(H1N1) 2009 monovalent vaccine among primary health care workers. *Vaccine*. 2011 Aug 26;29(37):6366–8.
97. Yin JK, Khandaker G, Rashid H, Heron L, Ridda I, Booy R. Immunogenicity and safety of pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine: systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respi Viruses*. 2011 Sep;5(5):299–305.
98. Grimaldi-Bensouda L, Alperovitch A, Besson G, Vial C, Cuisset J-M, Papeix C, et al. Guillain-Barre syndrome, influenzalike illnesses, and influenza vaccination during seasons with and without circulating A/H1N1 viruses. *Am J Epidemiol*. 2011 Aug 1;174(3):326–35.
99. Romio S, Weibel D, Dieleman JP, Olberg HK, de Vries CS, Sammon C, et al. Guillain-Barré syndrome and adjuvanted pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccines: a multinational self-controlled case series in Europe. *PLoS One*. 2014 Jan;9(1):e82222.
100. Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, Perera R, Harnden A, Mant D. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009 Jan;339:b3172.

## Bibliografía

101. Kumar D, Morris MI, Kotton CN, Fischer SA, Michaels MG, Allen U, et al. Guidance on novel influenza A/H1N1 in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2010 Jan;10(1):18–25.
102. WHO | Clinical management of human infection with avian influenza A (H5N1) virus [Internet]. World Health Organization. World Health Organization; 2007 [cited 2015 Jul 20]. Available from: [http://www.who.int/influenza/resources/documents/clinical\\_management\\_h5n1\\_15\\_08\\_2007/en/](http://www.who.int/influenza/resources/documents/clinical_management_h5n1_15_08_2007/en/)
103. Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza: double blind randomised controlled trial. *BMJ*. 2013 Jan;346:f3039.
104. Lee N, Hui DSC, Zuo Z, Ngai KKK, Lui GCY, Wo SK, et al. A prospective intervention study on higher-dose oseltamivir treatment in adults hospitalized with influenza A and B infections. *Clin Infect Dis*. 2013 Dec;57(11):1511–9.
105. 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 Jan;11:140.
106. Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, Maeda T, Satoh I, Hirotsu N, et al. A comparison of the effectiveness of oseltamivir for the treatment of influenza A and influenza B: a Japanese multicenter study of the 2003-2004 and 2004-2005 influenza seasons. *Clin Infect Dis*. 2006 Aug 15;43(4):439–44.
107. Hsu J, Santesso N, Mustafa R, Brozek J, Chen YL, Hopkins JP, et al. Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2012 Apr 3;156(7):512–24.
108. Smith EV, Pynn MC, Blackford S, Leopold DJ. Stevens-Johnson syndrome secondary to oseltamivir (Tamiflu). *Br J Gen Pract*. 2010 Feb;60(571):133–4.
109. Luna P, Zuazaga M, Chede C, Entin E, Larralde M. [Toxic epidermal necrolysis after treatment with oseltamivir: case report]. *Arch Argent Pediatr*. 2010 Jun;108(3):e76–8.
110. Greer LG, Sheffield JS, Rogers VL, Roberts SW, McIntire DD, Wendel GD. Maternal and neonatal outcomes after antepartum treatment of influenza with antiviral medications. *Obstet Gynecol*. 2010 Apr;115(4):711–6.

111. Cass LM, Efthymiopoulos C, Bye A. Pharmacokinetics of zanamivir after intravenous, oral, inhaled or intranasal administration to healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet.* 1999 Jan;36 Suppl 1:1–11.
112. Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Harper SA, Shaw M, Uyeki TM, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med.* 2010 May 6;362(18):1708–19.
113. Ong AK, Hayden FG. John F. Enders lecture 2006: antivirals for influenza. *J Infect Dis.* 2007 Jul 15;196(2):181–90.
114. Marty FM, Man CY, van der Horst C, Francois B, Garot D, Mánez R, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous zanamivir treatment in hospitalized adults with influenza: an open-label, multicenter, single-arm, phase II study. *J Infect Dis.* 2014 Feb 15;209(4):542–50.
115. Gubareva L V, Fry AM. Current challenges in the risk assessment of neuraminidase inhibitor-resistant influenza viruses. *J Infect Dis.* 2010 Mar;201(5):656–8.
116. 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 Agents Chemother.* 2011 Jun;55(6):2803–12.
117. Baz M, Abed Y, Papenburg J, Bouhy X, Hamelin M-E, Boivin G. Emergence of oseltamivir-resistant pandemic H1N1 virus during prophylaxis. *N Engl J Med.* 2009 Dec 3;361(23):2296–7.
118. Guttler SD. The case for integrated delivery systems. *N Engl J Med.* 2010 Jan 7;362(1):86.
119. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraishi K, Kawakami C, Kimura K, et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet.* Jan;364(9436):759–65.
120. Stephenson I, Democratis J, Lackenby A, McNally T, Smith J, Pareek M, et al. Neuraminidase inhibitor resistance after oseltamivir treatment of acute influenza A and B in children. *Clin Infect Dis.* 2009 Feb 15;48(4):389–96.
121. Le QM, Wertheim HF, Tran ND, van Doorn HR, Nguyen TH HPV. A community cluster of oseltamivir-resistant cases of 2009 H1N1 influenza. *N Engl J Med.* 2010;362(1):86–7.

## Bibliografía

122. Dharan NJ, Gubareva L V, Meyer JJ, Okomo-Adhiambo M, McClinton RC, Marshall SA, et al. Infections with oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) virus in the United States. *JAMA*. 2009 Mar 11;301(10):1034–41.
123. Hauge SH, Dudman S, Borgen K, Lackenby A, Hungnes O. Oseltamivir-resistant influenza viruses A (H1N1), Norway, 2007-08. *Emerg Infect Dis*. 2009 Feb;15(2):155–62.
124. Meijer A, Lackenby A, Hungnes O, Lina B, van-der-Werf S, Schweiger B, et al. Oseltamivir-resistant influenza virus A (H1N1), Europe, 2007-08 season. *Emerg Infect Dis*. 2009 Apr;15(4):552–60.
125. Hurt AC, Lee RT, Leang SK, Cui L, Deng YM, Phuah SP, et al. Increased detection in Australia and Singapore of a novel influenza A(H1N1)2009 variant with reduced oseltamivir and zanamivir sensitivity due to a S247N neuraminidase mutation. *Euro Surveill*. 2011 Jan;16(23). pii: 19884.
126. Bright RA, Medina M, Xu X, Perez-Oronoz G, Wallis TR, Davis XM, et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. *Lancet*. 2005 Oct 1;366(9492):1175–81.
127. Bright RA, Shay DK, Shu B, Cox NJ, Klimov AI. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005-2006 influenza season in the United States. *JAMA*. 2006 Feb 22;295(8):891–4.
128. Pereira JM, Moreno RP, Matos R, Rhodes A, Martin-Loeches I, Cecconi M, et al. Severity assessment tools in ICU patients with 2009 influenza A (H1N1) pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Oct;18(10):1040–8.
129. Viasus D, Oteo Revuelta JA, Martínez-Montauti J, Carratalà J. Influenza A(H1N1)pdm09-related pneumonia and other complications. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Oct;30 Suppl 4:43–8.
130. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med*. 2008 Jan;34(1):17–60.
131. 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 Jan;14(3):R102.

132. Choi S-M, Boudreault AA, Xie H, Englund JA, Corey L, Boeckh M. Differences in clinical outcomes after 2009 influenza A/H1N1 and seasonal influenza among hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 2011 May 12;117(19):5050–6.
133. Han K, Ma H, An X, Su Y, Chen J, Lian Z, et al. Early use of glucocorticoids was a risk factor for critical disease and death from pH1N1 infection. *Clin Infect Dis*. 2011 Aug;53(4):326–33.
134. Jain S, Benoit SR, Skarbinski J, Bramley AM, Finelli L. Influenza-associated pneumonia among hospitalized patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus--United States, 2009. *Clin Infect Dis*. 2012 May;54(9):1221–9.
135. López Díaz J, Martín Rodríguez C. Insuficiencia respiratoria aguda. In: Montejo J, García de Lorenzo A, Ortiz Leyba C, Bonet A, editors. *Manual de Medicina Intensiva*. 2ª ed. Madrid: Harcourt; 2001. p. 193–6.
136. Rodríguez a, Socías L, Guerrero JE, Figueira JC, González N, Maraví-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 Mar;34(2):87–94.
137. Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD, da Silva LFF, Schout D, Galas FRBG, et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Jan 1;181(1):72–9.
138. Spentzas T, Minarik M, Patters AB, Vinson B, Stidham G. Children with respiratory distress treated with high-flow nasal cannula. *J Intensive Care Med*. Jan;24(5):323–8.
139. Urbano Villaescusa J, Mencía Bartolomé S, Cidoncha Escobar E, López-Herce Cid J, Santiago Lozano M et al. Experiencia con la oxigenoterapia de alto flujo en cánulas nasales en niños. *An Pediatría*. 2008;68(1):4–8.
140. Wang L, Chang L-S, Lee I-K, Tang K-S, Li C-C, Eng H-L, et al. Clinical diagnosis of pandemic A(H1N1) 2009 influenza in children with negative rapid influenza diagnostic test by lymphopenia and lower C-reactive protein levels. *Influenza Other Respi Viruses*. 2014 Jan;8(1):91–8.
141. Nishimura M. High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults. *J Intensive Care*. 2015 Mar 31;3(1):15.
142. Lomholt N. Continuous controlled humidification of inspired air. *Lancet (London, England)*. 1968 Dec 7;2(7580):1214–6.

## Bibliografía

143. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010 Jan;341:c5462.
144. Shelly MP. Inspired gas conditioning. *Respir Care*. 1992 Sep;37(9):1070–80.
145. Rodríguez González-Moro JM, López Martín S, Sánchez Muñoz G, de Lucas Ramos P. Humidificación del aire inspirado y oxigenoterapia crónica domiciliaria. *Rev Patol Respir*. 2011 Apr 1;14(02):49–53.
146. Beydon L, Tong D, Jackson N, Dreyfuss D. Correlation between simple clinical parameters and the in vitro humidification characteristics of filter heat and moisture exchangers. *Groupe de Travail sur les Respirateurs*. *Chest*. 1997 Sep;112(3):739–44.
147. Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, Shaffer TH. Research in high flow therapy: mechanisms of action. *Respir Med*. 2009 Oct;103(10):1400–5.
148. Parke RL, McGuinness SP, Eccleston ML. A preliminary randomized controlled trial to assess effectiveness of nasal high-flow oxygen in intensive care patients. *Respir Care*. 2011 Mar;56(3):265–70.
149. Sztrymf B, Messika J, Bertrand F, Hurel D, Leon R, Dreyfuss D, et al. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. *Intensive Care Med*. 2011 Nov;37(11):1780–6.
150. McGinley BM, Patil SP, Kirkness JP, Smith PL, Schwartz AR, Schneider H. A nasal cannula can be used to treat obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Jul 15;176(2):194–200.
151. Parke R, McGuinness S, Eccleston M. Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure. *Br J Anaesth*. 2009 Dec;103(6):886–90.
152. Corley A, Caruana LR, Barnett AG, Tronstad O, Fraser JF. Oxygen delivery through high-flow nasal cannulae increase end-expiratory lung volume and reduce respiratory rate in post-cardiac surgical patients. *Br J Anaesth*. 2011 Dec;107(6):998–1004.
153. Ricard J-D. High flow nasal oxygen in acute respiratory failure. *Minerva Anesthesiol*. 2012 Jul;78(7):836–41.
154. Ricard J-D, Boyer A. Humidification during oxygen therapy and non-invasive ventilation: do we need some and how much? *Intensive Care Med*. 2009 Jun;35(6):963–5.

155. Roca O, Riera J, Torres F, Masclans JR. High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respir Care*. 2010 Apr;55(4):408–13.
156. Itagaki T, Okuda N, Tsunano Y, Kohata H, Nakataki E, Onodera M, et al. Effect of high-flow nasal cannula on thoraco-abdominal synchrony in adult critically ill patients. *Respir Care*. 2014 Jan;59(1):70–4.
157. Riera J, Pérez P, Cortés J, Roca O, Masclans JR, Rello J. Effect of high-flow nasal cannula and body position on end-expiratory lung volume: a cohort study using electrical impedance tomography. *Respir Care*. 2013 Apr;58(4):589–96.
158. Roca O, Pérez-Terán P, Masclans JR, Pérez L, Galve E, Evangelista A, et al. Patients with New York Heart Association class III heart failure may benefit with high flow nasal cannula supportive therapy: high flow nasal cannula in heart failure. *J Crit Care*. 2013 Oct;28(5):741–6.
159. Lenglet H, Sztrymf B, Leroy C, Brun P, Dreyfuss D, Ricard J-D. Humidified high flow nasal oxygen during respiratory failure in the emergency department: feasibility and efficacy. *Respir Care*. 2012 Nov;57(11):1873–8.
160. Sztrymf B, Messika J, Mayot T, Lenglet H, Dreyfuss D, Ricard J-D. Impact of high-flow nasal cannula oxygen therapy on intensive care unit patients with acute respiratory failure: a prospective observational study. *J Crit Care*. 2012 Jun;27(3):324.e9–13.
161. Messika J, Ben Ahmed K, Gaudry S, Miguel-Montanes R, Rafat C, Sztrymf B, et al. Use of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Subjects With ARDS: A 1-Year Observational Study. *Respir Care*. 2015 Feb;60(2):162–9.
162. Schibler A, Pham TMT, Dunster KR, Foster K, Barlow A, Gibbons K, et al. Reduced intubation rates for infants after introduction of high-flow nasal prong oxygen delivery. *Intensive Care Med*. 2011 May;37(5):847–52.
163. Roca O, de Acilu MG, Caralt B, Sacanell J, Masclans JR. Humidified high flow nasal cannula supportive therapy improves outcomes in lung transplant recipients readmitted to the intensive care unit because of acute respiratory failure. *Transplantation*. 2015 May;99(5):1092–8.
164. Frat J-P, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 2015 Jun 4;372(23):2185-96.

## Bibliografía

165. Bräunlich J, Beyer D, Mai D, Hammerschmidt S, Seyfarth H-J, Wirtz H. Effects of nasal high flow on ventilation in volunteers, COPD and idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respiration*. 2013 Jan;85(4):319–25.
166. Nilius G, Franke K-J, Domanski U, Rühle K-H, Kirkness JP, Schneider H. Effects of nasal insufflation on arterial gas exchange and breathing pattern in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypercapnic respiratory failure. *Adv Exp Med Biol*. 2013 Jan;755:27–34.
167. Chatila W, Nugent T, Vance G, Gaughan J, Criner GJ. The effects of high-flow vs low-flow oxygen on exercise in advanced obstructive airways disease. *Chest*. 2004 Oct;126(4):1108–15.
168. Millar J, Lutton S, O'Connor P. The use of high-flow nasal oxygen therapy in the management of hypercarbic respiratory failure. *Ther Adv Respir Dis*. 2014 Apr;8(2):63–4.
169. Miguel-Montanes R, Hajage D, Messika J, Bertrand F, Gaudry S, Rafat C, et al. Use of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy to Prevent Desaturation During Tracheal Intubation of Intensive Care Patients With Mild-to-Moderate Hypoxemia. *Crit Care Med*. 2014 Mar;43(c):1.
170. Maggiore SM, Idone FA, Vaschetto R, Festa R, Cataldo A, Antonicelli F, et al. Nasal high-flow versus Venturi mask oxygen therapy after extubation. Effects on oxygenation, comfort, and clinical outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Aug 1;190(3):282–8.
171. Tiruvoipati R, Lewis D, Haji K, Botha J. High-flow nasal oxygen vs high-flow face mask: a randomized crossover trial in extubated patients. *J Crit Care*. 2010 Sep;25(3):463–8.
172. Lucangelo U, Vassallo FG, Marras E, Ferluga M, Beziza E, Comuzzi L, et al. High-flow nasal interface improves oxygenation in patients undergoing bronchoscopy. *Crit Care Res Pract*. 2012 Jan;2012:506382.
173. Moriyama K, Satoh T, Motoyasu A, Kohyama T, Kotani M, Kanai R, et al. High-Flow Nasal Cannula Therapy in a Patient with Reperfusion Pulmonary Edema following Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty. *Case Rep Pulmonol*. 2014 Jan;2014:837612.
174. Peters SG, Holets SR, Gay PC. High-flow nasal cannula therapy in do-not-intubate patients with hypoxemic respiratory distress. *Respir Care*. 2013 May;58(4):597–600.

175. Vincent J. High-flow oxygen cannula : a very effective method to correct severe hypoxemia. *J Thorac Dis.* 2015;7(8):207–8.
176. Corrado A, Gorini M. Negative-pressure ventilation: is there still a role? *Eur Respir J.* 2002 Jul;20(1):187–97.
177. Gallardo Romero JM, García TG, Sancho Chust JN, González Martínez M. Ventilación no invasiva. *Arch Bronconeumol.* 2010;46(SUPPL.6):14–21.
178. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute Respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jan;163(1):283–91.
179. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet.* 2009 Jul 18;374(9685):250–9.
180. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bui M, De Blasi RA, Vivino G, et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 1998 Aug 13;339(7):429–35.
181. Delclaux C, L'Her E, Alberti C, Mancebo J, Abroug F, Conti G, et al. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: A randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2000.
182. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Does noninvasive positive pressure ventilation improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review. *Crit Care Med.* 2004 Dec;32(12):2516–23.
183. Rana S, Jenad H, Gay PC, Buck CF, Hubmayr RD, Gajic O. Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study. *Crit Care.* 2006 Jan;10(3):R79.
184. Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, Gonzalez-Diaz G, Confalonieri M, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med.* 2001 Nov;27(11):1718–28.
185. Adda M, Coquet I, Darmon M, Thiery G, Schlemmer B, Azoulay E. Predictors of noninvasive ventilation failure in patients with hematologic malignancy and acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2008 Oct;36(10):2766–72.

## Bibliografía

186. L'Her E, Deye N, Lellouche F, Taille S, Demoule A, Fraticelli A, et al. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Nov 1;172(9):1112–8.
187. American Thoracic Society. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine : Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:283–91.
188. Ferrer M, Esquinas A, Arancibia F, Bauer TT, Gonzalez G, Carrillo A, et al. Noninvasive ventilation during persistent weaning failure: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jul 1;168(1):70-6
189. Allcroft P. Breathlessness in motor neurone disease. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014 Sep;8(3):213–7.
190. Bach JR, Gonçalves MR, Hon A, Ishikawa Y, De Vito EL, Prado F, et al. Changing trends in the management of end-stage neuromuscular respiratory muscle failure: recommendations of an international consensus. *Am J Phys Med Rehabil*. 2013 Mar;92(3):267–77.
191. Muir JF, Cuvelier A, Bota S, Portier F, Benhamou D, Onea G. Modalities of ventilation in obesity. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1998 Oct;53(5):556–9.
192. Barbé F, Togores B, Rubí M, Pons S, Maimó A, Agustí AG. Noninvasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1996 Jun;9(6):1240–5.
193. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2000 Jun 3;355(9219):1931–5.
194. Fernández Guerra J, López-Campos Bodineau JL, Perea-Milla López E, Pons Pellicer J, Rivera Irigoin R, Moreno Arrastio LF. [Non invasive ventilation for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis]. *Med Clin (Barc)*. 2003 Mar 8;120(8):281–6.
195. Lightowler J V. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003 Jan 25;326(7382):185–185.
196. McCurdy BR. Noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2012 Jan;12(8):1–102.

197. Roberts CM, Stone RA, Buckingham RJ, Pursey NA, Lowe D. Acidosis, non-invasive ventilation and mortality in hospitalised COPD exacerbations. *Thorax*. 2011 Jan;66(1):43–8.
198. Elliott MW. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a new gold standard? *Intensive Care Med*. 2002 Dec;28(12):1691–4.
199. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Apr;163(5):1256–76.
200. Frutos-Vivar F, Esteban A, Anzueto A, Apezteguia C, González M, Bugedo G, et al. [Prognosis for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in mechanically ventilated patients]. *Med Intensiva*. 2006 Mar;30(2):52–61.
201. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA*. 2002 Jan 16;287(3):345–55.
202. Pang D, Keenan SP, Cook DJ, Sibbald WJ. The effect of positive pressure airway support on mortality and the need for intubation in cardiogenic pulmonary edema: a systematic review. *Chest*. 1998 Oct;114(4):1185–92.
203. McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur J Heart Fail*. 2012 Aug;14(8):803–69.
204. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, et al. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergenc. *Eur J Heart Fail*. 2015 Jun;17(6):544–58.
205. Masip Utset J. Ventilación mecánica no invasiva en el edema agudo de pulmón. *Rev Española Cardiol*. 2001 Sep 1;54(09):1023–8.
206. Mehta S, Jay GD, Woolard RH, Hipona RA, Connolly EM, Cimini DM, et al. Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med*. 1997 Apr;25(4):620–8.

## Bibliografía

207. Liesching T, Nelson DL, Cormier KL, Sucov A, Short K, Warburton R, et al. Randomized trial of bilevel versus continuous positive airway pressure for acute pulmonary edema. *J Emerg Med.* 2014 Jan;46(1):130–40.
208. Vital FMR, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane database Syst Rev.* 2013 Jan;5:CD005351.
209. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Porta R della, Tolley EA, Umberto meduri G. Acute Respiratory Failure in Patients with Severe Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Nov;160(5):1585–91.
210. Jolliet P, Abajo B, Pasquina P, Chevrolet JC. Non-invasive pressure support ventilation in severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2001 May;27(5):812–21.
211. Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, Martinez-Quintana ME, Lopez-Martinez A, Llamas N, et al. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2012 Mar;38(3):458–66.
212. Nicolini A, Ferraioli G, Ferrari-Bravo M, Barlascini C, Santo M, Ferrera L. Early non-invasive ventilation treatment for respiratory failure due to severe community-acquired pneumonia. *Clin Respir J.* 2014 Jul 11. [Epub ahead of print]
213. Ferrer M, Cosentini R, Nava S. The use of non-invasive ventilation during acute respiratory failure due to pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2012 Jul;23(5):420–8.
214. Ruiz C M, Saldías P F. V. Ventilación no invasiva en infecciones respiratorias del adulto. *Rev Chil enfermedades Respir.* 2008;24(3):199–205.
215. Antro C, Merico F, Urbino R, Gai V. Non-invasive ventilation as a first-line treatment for acute respiratory failure: ‘real life’ experience in the emergency department. *Emerg Med J.* 2005 Nov;22(11):772–7.
216. Lloyd-Thomas AR, Dhaliwal HS, Lister TA, Hinds CJ. Intensive therapy for life-threatening medical complications of haematological malignancy. *Intensive Care Med.* 1986 Jan;12(4):317–24.
217. Denardo SJ, Oye RK, Bellamy PE. Efficacy of intensive care for bone marrow transplant patients with respiratory failure. *Crit Care Med.* 1989 Jan;17(1):4–6.

218. Crawford SW, Schwartz DA, Petersen FB, Clark JG. Mechanical ventilation after marrow transplantation. Risk factors and clinical outcome. *Am Rev Respir Dis.* 1988 Mar;137(3):682–7.
219. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 2001 Feb 15;344(7):481–7.
220. Confalonieri M, Calderini E, Terraciano S, Chidini G, Celeste E, Puccio G, et al. Noninvasive ventilation for treating acute respiratory failure in AIDS patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Intensive Care Med.* 2002 Sep;28(9):1233–8.
221. Hui DS, Chow BK, Ng SS, Chu LCY, Hall SD, Gin T, et al. Exhaled air dispersion distances during noninvasive ventilation via different Respironics face masks. *Chest.* 2009 Oct;136(4):998–1005.
222. Yu IT, Xie ZH, Tsoi KK, Chiu YL, Lok SW, Tang XP, et al. Why did outbreaks of severe acute respiratory syndrome occur in some hospital wards but not in others? *Clin Infect Dis.* 2007 Apr 15;44(8):1017–25.
223. Sprung CL, Zimmerman JL, Christian MD, Joynt GM, Hick JL, Taylor B, et al. Recommendations for intensive care unit and hospital preparations for an influenza epidemic or mass disaster: Summary report of the European Society of Intensive Care Medicine’s Task Force for intensive care unit triage during an influenza epidemic or mas. *Intensive Care Med.* 2010;36(3):428–43.
224. Rello J, Ricart M, Rodriguez A. Síndrome respiratorio agudo severo en la UCI. *Med Intensiva.* 2003;27(6):404–5.
225. Caputo KM, Byrick R, Chapman MG, Orser BJ, Orser BA. Intubation of SARS patients: infection and perspectives of healthcare workers. *Can J Anaesth.* 2006 Feb;53(2):122–9.
226. Fowler RA, Guest CB, Lapinsky SE, Sibbald WJ, Louie M, Tang P, et al. Transmission of severe acute respiratory syndrome during intubation and mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Jun 1;169(11):1198–202.
227. Sprung CL, Cohen R, Adini B. Chapter 1. Introduction. Recommendations and standard operating procedures for intensive care unit and hospital preparations for an influenza epidemic or mass disaster. *Intensive Care Med.* 2010 Apr;36 Suppl 1:S4–10.

## Bibliografía

228. World Health Organization. CDC protocol of realtime RTPCR for influenza A (H1N1). Geneva: World Health Organization, 2009. [Internet]. Available from: <http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/> (last accessed 21 February 2012)
229. McCracken J. Should noninvasive ventilation be considered a high-risk procedure during an epidemic? *CMAJ*. 2009 Nov 10;181(10):663–4.
230. Edwards D, Nirmalan M. Clinical trials in ventilator treatment: current perspectives and future challenges. *Curr Opin Crit Care*. 2010 Feb;16(1):34–8.
231. Cox CE, Carson SS. Medical and economic implications of prolonged mechanical ventilation and expedited post-acute care. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012 Aug;33(4):357–61.
232. Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med*. 2003 May 15;348(20):1986–94.
233. Cruz-Matínez E, Borja-Terán B, Hernández-Rojas E, Velázquez-Zúñiga C. Severe acute respiratory syndrome (SARS). *Med Crítica y Ter Intensiva*. 2003;17(2):56–79.
234. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon 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 Aug 13;361(7):680–9.
235. Miller 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 Apr;137(4):752–8.
236. Rocco PRM, 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 Aug;4(4):479–89.
237. Biatto JFP, Costa EL V, Pastore L, Kallás 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 Jan;65(11):1211–3.
238. Johnson AP, Cavarocchi NC, Hirose H. Ventilator strategies for VV ECMO management with concomitant tracheal injury and H1N1 influenza. *Hear lung Vessel*. 2015 Jan;7(1):74–80.

239. Pham T, Combes A, Rozé H, Chevret S, Mercat A, Roch A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Feb 1;187(3):276–85.
240. Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Landoni G, Frati G, Patroniti N, Pesenti A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with H1N1 influenza infection: a systematic review and meta-analysis including 8 studies and 266 patients receiving ECMO. *Crit Care*. 2013 Jan;17(1):R30.
241. Combes A, Pellegrino V. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1)-associated acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011 Apr;32(2):188–94.
242. WHO pandemic phase descriptions and main actions by phase [Internet]. World Health Organization. [cited 2009 Apr 27]. Available from: [http://www.who.int/influenza/resources/documents/pandemic\\_phase\\_descriptions\\_and\\_actions.pdf](http://www.who.int/influenza/resources/documents/pandemic_phase_descriptions_and_actions.pdf)
243. Gutiérrez-Pizarraya A, Pérez-Romero P, Alvarez R, Aydillo TA, Osorio-Gómez G, Milara-Ibáñez C, et al. Unexpected severity of cases of influenza B infection in patients that required hospitalization during the first postpandemic wave. *J Infect*. 2012 Nov;65(5):423–30.
244. Oxford JS. Influenza A pandemics of the 20th century with special reference to 1918: virology, pathology and epidemiology. *Rev Med Virol*. 2000 Jan;10(2):119–33.
245. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007 Mar 1;44 Suppl 2:S27–72.
246. Díaz E, Rodríguez A, Martín-Loeches I, Lorente L, del Mar Martín M, Pozo JC, et al. Impact of obesity in patients infected with 2009 influenza A(H1N1). *Chest*. 2011 Feb;139(2):382–6.
247. Knaus W a, Draper E a, Wagner DP, Zimmerman JE. Prognosis in acute organ-system failure. *Ann Surg*. 1985 Dec;202(6):685–93.
248. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts 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

## Bibliografía

- the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996 Jul;22(7):707–10.
249. Antonelli M, Conti G, Esquinas A, Montini L, Maggiore SM, Bello G, et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2007;35(1):18–25.
250. Moretti M, Cilione C, Tampieri A, Fracchia C, Marchioni A, Nava S. Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success. *Thorax.* 2000 Oct;55(10):819–25.
251. Kikuchi T, Toba S, Sekiguchi Y, Iwashita T, Imamura H, Kitamura M, et al. Protocol-based noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure. *J Anesth.* 2011 Feb;25(1):42–9.
252. Festic E, Gajic O, Limper AH, Aksamit TR. Acute respiratory failure due to pneumocystis pneumonia in patients without human immunodeficiency virus infection: outcome and associated features. *Chest.* 2005 Aug;128(2):573–9.
253. Ramsey CD, Funk D, Miller RR, Kumar A. Ventilator management for hypoxemic respiratory failure attributable to H1N1 novel swine origin influenza virus. *Crit Care Med.* 2010 Apr;38(4 Suppl):e58–65.
254. Chanques G, Constantin J-M, Sauter M, Jung B, Sebbane M, Verzilli D, et al. Discomfort associated with underhumidified high-flow oxygen therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2009 Jun;35(6):996–1003.
255. Masclans JR, Pérez-Terán P, Roca O. Papel de la oxigenación de alto flujo en la insuficiencia respiratoria aguda. *Med Intensiva.* 2015 Sep 28. pii: S0210-5691(15)00121-7
256. Wettstein R, Shelledy D, Peters J. Delivered oxygen concentrations using low-flow and high-flow nasal cannulas. *Respir Care.* 2005;604–9.
257. Groves N, Tobin A. High flow nasal oxygen generates positive airway pressure in adult volunteers. *Aust Crit Care.* 2007 Nov;20(4):126–31.
258. Curley GF, Laffy JG, Zhang H, Slutsky AS. Noninvasive respiratory support for acute respiratory failure — high flow nasal cannula oxygen or non-invasive ventilation? *J Thorac Dis.* 2015;7(16):1092–7.

259. Webb SAR, Pettilä V, Seppelt I, Bellomo R, Bailey M, Cooper DJ, et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med*. 2009 Nov 12;361(20):1925–34.
260. Ramsey CD, Kumar A. Influenza and endemic viral pneumonia. *Crit Care Clin*. 2013 Oct;29(4):1069–86.



## 8. Anexos

---

### 8.1. Otras Publicaciones Originales

- Rello J, **Pérez M**, Roca O, Poulakou G, Souto J, Laborda C, Baldells J, Serra J, Masclans JR and CRIPS Investigators. High-flow nasal therapy in adults with severe acute respiratory infection: A cohort study in patients with 2009 influenza A/H1N1v. *J Crit Care*. 2012;27(5):434-9.
- Poulakou G, Souto J, Balcells J, **Pérez M**, Laborda C, Roca O, et al. First influenza season after the 2009 pandemic influenza: characteristics of intensive care unit admissions in adults and children in Vall d'Hebron Hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(4):374-80
- Poulakou G, **Pérez M**, Rello J. Severe acute respiratory infections in the postpandemic era of H1N1. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(5):441–50.



Barcelona, Octubre de 2015.