



ANÁLISIS DEL GRADO DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIVÍRICO DURANTE LA PANDEMIA DE GRIPE A (H1N1) DEL 2009 Y EL PERIODO POSTPANDÉMICO 2010-2011 EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS ESPAÑOLAS


Laura Canadell Vilarrasa

Dipòsit Legal: T.454-2013

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

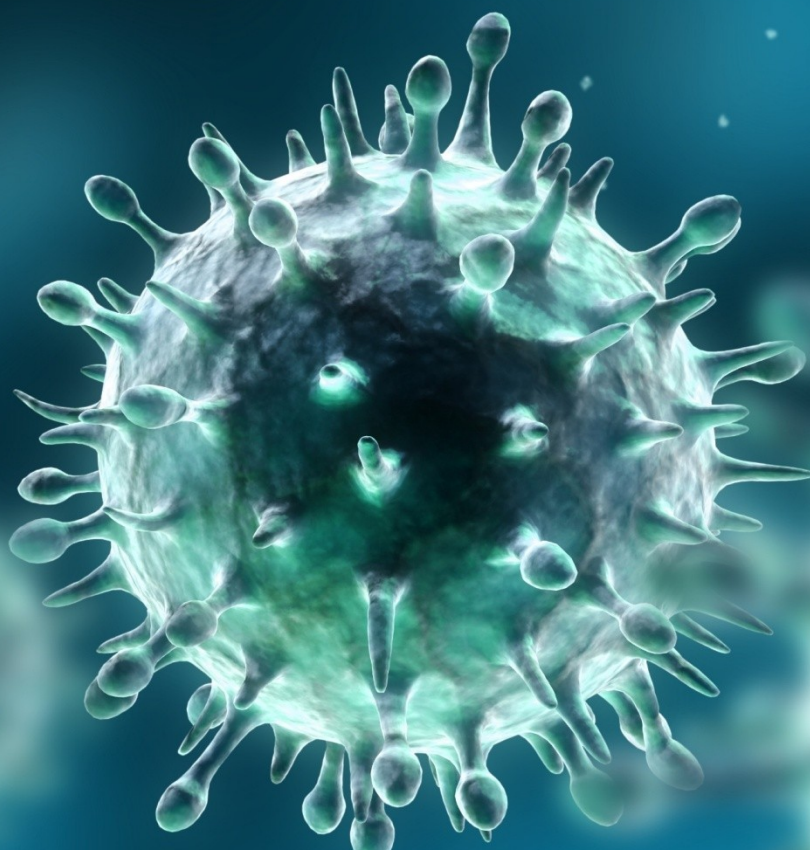
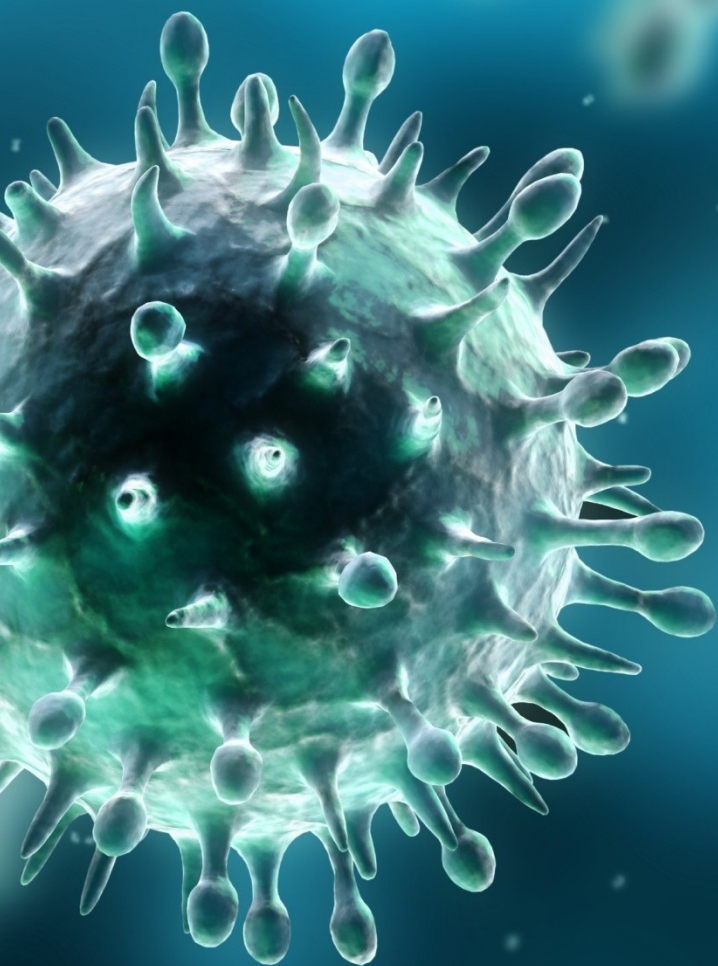


**ANÁLISIS DEL GRADO DE ADHERENCIA
AL TRATAMIENTO ANTIVÍRICO
DURANTE LA
PANDEMIA DE GRIPE A (H1N1) DEL 2009 Y
EL PERIODO POSTPANDÉMICO 2010-11
EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS
INTENSIVOS ESPAÑOLAS**

TESIS DOCTORAL
Laura Canadell i Vilarrasa



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
Departament de Medicina i Cirurgia
Tarragona 2013



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ANÁLISIS DEL GRADO DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIVÍRICO DURANTE LA PANDEMIA DE GRIPE A (H1N1) DEL 2009
Y EL PERIODO POSTPANDÉMICO 2010-2011 EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS ESPAÑOLAS

Laura Canadell Vilarrasa

Dipòsit Legal: T.454-2013

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ANÁLISIS DEL GRADO DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIVÍRICO DURANTE LA PANDEMIA DE GRIPE A (H1N1) DEL 2009
Y EL PERIODO POSTPANDÉMICO 2010-2011 EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS ESPAÑOLAS

Laura Canadell Vilarrasa

Dipòsit Legal: T.454-2013

Laura Canadell i Vilarrasa

**ANÁLISIS DEL GRADO DE ADHERENCIA
AL TRATAMIENTO ANTIVÍRICO
DURANTE LA
PANDEMIA DE GRIPE A (H1N1) DEL 2009 Y
DEL PERIODO POSTPANDÉMICO 2010-11
EN LAS
UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS ESPAÑOLAS**

TESIS DOCTORAL

Dirigida por:

Dr. Alejandro H. Rodríguez Oviedo

Dr. Emili Díaz Santos

Dr. Francesc X. Sureda Batlle

Departament de Medicina i Cirurgia



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Tarragona 2013

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ANÁLISIS DEL GRADO DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIVÍRICO DURANTE LA PANDEMIA DE GRIPE A (H1N1) DEL 2009
Y EL PERIODO POSTPANDÉMICO 2010-2011 EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS ESPAÑOLAS

Laura Canadell Vilarrasa

Dipòsit Legal: T.454-2013



UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI

DEPARTAMENT DE MEDICINA I CIRURGIA

Carrer Sant Llorenç, 21

43201 Reus

Tel. 977 759 306

Fax. 977 759352

FEM CONSTAR que aquest treball, titulat "**ANÁLISIS DEL GRADO DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIVÍRICO DURANTE LA PANDEMIA DE GRIPE A (H1N1) DEL 2009 Y DEL PERIODO POSTPANDÉMICO 2010-11 EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS ESPAÑOLAS**", que presenta **Laura Canadell i Vilarrasa**, ha estat realitzat sota la nostra direcció i que la doctoranda compleix els requeriments per poder optar al títol de Doctora.

Tarragona, 2 de desembre de 2012

Dr. Alejandro H. Rodríguez Oviedo

Director de la tesi

Dr. Emili Díaz Santos

Codirector de la tesi

Dr. Francesc X. Sureda Batlle

Codirector de la tesi

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ANÁLISIS DEL GRADO DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIVÍRICO DURANTE LA PANDEMIA DE GRIPE A (H1N1) DEL 2009
Y EL PERIODO POSTPANDÉMICO 2010-2011 EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS ESPAÑOLAS

Laura Canadell Vilarrasa

Dipòsit Legal: T.454-2013

**La recompensa del trabajo bien hecho
es la oportunidad de hacer más trabajo
bien hecho.**

Salk, Jonas Edward.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ANÁLISIS DEL GRADO DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIVÍRICO DURANTE LA PANDEMIA DE GRIPE A (H1N1) DEL 2009
Y EL PERIODO POSTPANDÉMICO 2010-2011 EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS ESPAÑOLAS

Laura Canadell Vilarrasa

Dipòsit Legal: T.454-2013

Simplemente...GRACIAS; MUCHAS GRACIAS...

A mis tres jefes: a **Emili** porque confió en mí y me convenció a emprender este viaje; a **Ale**, porque sin él, no hubiera empezado, ni continuado ni acabado; a **Francesc**, porque me ha enseñado que siempre se puede hacer mejor.

A mis hijos **Joan y Carla**, porque me empujaron a dar ejemplo de aquello que les pido: ...si empiezas...acabas y lo haces lo mejor que puedas.

A mi marido, **Joan Marc**, porque siempre dio por supuesto que podía.....aunque yo no lo tuviera tan claro.

A mis padres, **Navidad y Damià** , porque nos han enseñado que la recompensa se encuentra en el esfuerzo y porque siempre me he sentido apoyada en TODO lo que he emprendido.

A mis hermanas, **Eva y Lidia** porque en su día a día me muestran aquello que nos enseñaron nuestros padres.

A mi sobrina **Águeda** porque el esfuerzo ya es una rutina para ella.

Finalmente...a mi suegro, **Juan**, porque nunca ha dejado de aprender y ha conseguido que ese sea también mi reto.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ANÁLISIS DEL GRADO DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIVÍRICO DURANTE LA PANDEMIA DE GRIPE A (H1N1) DEL 2009
Y EL PERIODO POSTPANDÉMICO 2010-2011 EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS ESPAÑOLAS

Laura Canadell Vilarrasa

Dipòsit Legal: T.454-2013

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ANÁLISIS DEL GRADO DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIVÍRICO DURANTE LA PANDEMIA DE GRIPE A (H1N1) DEL 2009
Y EL PERIODO POSTPANDÉMICO 2010-2011 EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS ESPAÑOLAS

Laura Canadell Vilarrasa

Dipòsit Legal: T.454-2013

Índice

1. Introducción	21
1.1 La gripe	21
1.2 Virus de la gripe A (H1N1) 2009.....	21
1.3 Breve recorrido histórico.....	24
1.4 Cronología de la pandemia 2009 (H1N1).....	24
1.4.1 A nivel mundial.....	24
1.4.2 Europa	26
1.4.3 España.....	27
1.5 Cronología del periodo postpandémico 2010-2011.....	29
1.5.1 America del Norte	29
1.5.2 Europa	29
1.5.3 España	30
1.6 Tratamiento antivírico	32
1.6.1 Oseltamivir	32
1.6.2 Zanamivir.....	33
1.6.3 Eficacia y seguridad de los IN en el tratamiento de la gripe	34
1.7 Optimización de la atención sanitaria al paciente crítico: elaboración de un protocolo de consenso.....	37
1.8 Adherencia al tratamiento.....	40
1.9 Evaluación económica.....	43
1.9.1 Resultados económicos globales	43
1.9.2 Resultados de costes de las intervenciones farmacéuticas	45
1.9.3 Evaluación de costes sanitarios	46
1.9.4 Estudios en las UCI: coste-efectividad	47
2. Justificación	51
3. Hipótesis	55
4. Objetivos	59
4.1 Objetivo principal:	59
4.2 Objetivos secundarios:	59

5. Metodología	63
5.1 Diseño, ámbito y sujetos del estudio	63
5.1.1 Diseño	63
5.1.2 Ámbito	63
5.1.3 Consideraciones éticas	63
5.1.4 Sujetos del estudio	63
5.2 Variables y recogida de datos	64
5.3 Evaluación económica	73
5.3.1 Evaluación económica de estrategias sanitarias	73
5.3.2 Definición de variables para el cálculo del coste-efectividad y del coste-efectividad incremental.	74
5.4 Análisis estadístico	77
6. Resultados	81
6.1 Comparación de las características demográficas, clínicas y de evolución de los pacientes hospitalizados en las UCI españolas durante la pandemia de gripe A (H1N1) 2009 y el periodo postpandémico del 2010-2011.	81
6.1.1 Características demográficas	81
6.1.2 Distribución geográfica de los casos notificados	82
6.1.3 Descripción del tipo de paciente	84
6.1.4 Características clínicas y de evolución	87
6.2 Comparación de la utilización del tratamiento antivírico en las UCI españolas durante la pandemia de gripe A (H1N1) 2009 y el periodo postpandémico del 2010-2011.	89
6.2.1 Descripción del tratamiento: elección del fármaco antivírico	90
6.2.2 Grado de utilización del tratamiento antivírico empírico	92
6.2.3 Tiempo hasta inicio del tratamiento antivírico	97
6.2.4 Dosificación del tratamiento antivírico	105
6.2.5 Duración del tratamiento antivírico	111
6.3 Evaluación y comparación del grado de adherencia a los protocolos de tratamiento emitidos por las autoridades sanitarias durante la pandemia de gripe A (H1N1) 2009 y el periodo postpandémico del 2010-2011.	120
6.3.1 Análisis del grado de adherencia según el tipo de pacientes	122
6.3.2 Análisis del inicio de terapia precoz según la presencia o ausencia de criterios de gravedad.	126

6.4	Descripción y análisis de los factores asociados a mortalidad durante la pandemia de gripe a (H1N1) 2009 y el periodo postpandémico del 2010-11.....	128
6.4.1	Supervivencia por periodo evaluado	135
6.4.2	Supervivencia: administración de tratamiento antivírico empírico	136
6.4.3	Análisis de la supervivencia: tratamiento antivírico precoz	139
6.4.4	Análisis de la supervivencia: duración del tratamiento antivírico	140
6.4.5	Supervivencia: adherencia a los protocolos terapéuticos	142
6.4.6	Análisis multivariante de la mortalidad por periodo.....	144
6.5	Análisis económico	147
6.5.1	Pacientes sin criterios de gravedad: dosificaciones estándares	147
6.5.2	Pacientes con criterios de gravedad: altas dosificaciones	149
7.	Discusión	155
7.1	Comparación de las características demográficas, clínicas y de evolución de los pacientes hospitalizados en las UCI españolas durante la pandemia de gripe A (H1N1) 2009 y el periodo postpandémico del 2010-2011.	155
7.2	Comparación de la utilización del tratamiento antivírico en las UCI españolas durante la pandemia de gripe A (H1N1) 2009 y el periodo postpandémico del 2010-2011.....	159
7.2.1	Descripción del tratamiento: elección del fármaco antivírico	159
7.2.2	Grado de utilización del tratamiento antivírico.....	160
7.2.3	Tiempo hasta inicio del tratamiento antivírico	161
7.2.4	Dosificación del tratamiento antivírico	162
7.2.5	Duración del tratamiento antivírico	163
7.3	Adherencia al tratamiento	164
7.4	Descripción y análisis de los factores asociados a mortalidad durante la pandemia de gripe A (H1N1) 2009 y el periodo postpandémico del 2010- 2011.....	170
7.5	Análisis económico	174
8.	Conclusiones	179
9.	Bibliografía.....	185
10.	Publicaciones	203
11.	Abreviaturas.	207
12.	Anexo	211

ÍNTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 LA GRIPE

La gripe es una infección vírica que afecta principalmente a la nariz, la garganta, los bronquios y, ocasionalmente, los pulmones. La infección dura generalmente una semana y se caracteriza por la aparición súbita de fiebre alta, dolores musculares, cefalea y malestar general importante, tos seca, dolor de garganta y rinitis.

La mayoría de los afectados se recuperan en una o dos semanas sin necesidad de recibir tratamiento médico. Sin embargo, en niños pequeños, personas de edad y personas aquejadas de otras afecciones médicas graves, la infección puede conllevar graves complicaciones de enfermedades subyacentes, provocar neumonía o incluso causar la muerte (Jefferson et al. 2009).

La gripe se transmite fácilmente de persona a persona, está presente a nivel mundial y afecta a cualquier grupo de edad. Es capaz de causar epidemias anuales que tienen su pico durante el invierno en las regiones templadas. Esta es una de las razones más importantes por las cuales esta infección se ha convertido en un problema serio de salud pública que genera una alta morbilidad y mortalidad en las poblaciones de mayor riesgo. Año tras año la tasa de hospitalización y muerte por gripe fluctúa, pero el patrón de quienes presentan mayor gravedad es por lo general: los más jóvenes, mayores de 65 años, mujeres gestantes y pacientes con patología previa (Fleury et al. 2009).

1.2 VIRUS DE LA GRIPE A (H1N1) 2009

Los virus de la gripe se clasifican en tres tipos diferentes A, B y C. Los del tipo A afectan a gran variedad de aves y mamíferos, entre ellos el ser humano.

Estructuralmente el virus presenta una envuelta lipídica de donde sobresalen las glicoproteínas hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), que constituyen los principales determinantes antigénicos víricos (figura 1). Una tercera proteína de membrana, la proteína matriz M2, forma el canal iónico transmembrana. Esta envoltura vírica está tapizada por dentro por una capa formada por la proteína matriz M1, que encierra las ribonucleoproteínas que contienen el genoma vírico y el complejo de la polimerasa (PB1, PB2 y PA) y que están estructuradas por la nucleoproteína (NP). El genoma está formado por ocho segmentos de ARN de cadena sencilla

y polaridad negativa, con un tamaño de 13.600 nucleótidos y que codifica un total de 11 proteínas (Cuevas et al. 2010).

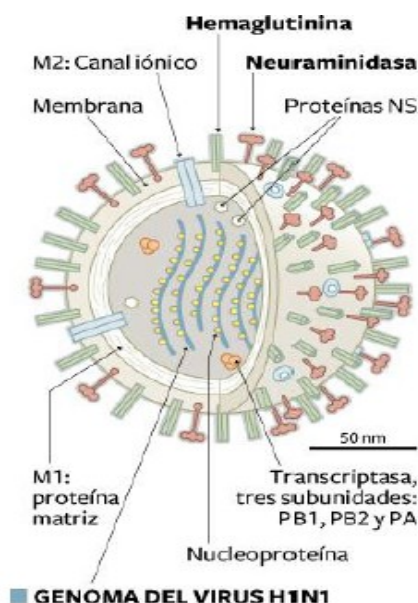


Figura 1: Estructura y componentes del virus de la gripe.
Adaptado de Cuevas et al. 2010

Los virus de la gripe evolucionan constantemente utilizando diferentes mecanismos. La falta de capacidad correctora de la polimerasa vírica ocasiona gran número de mutaciones puntuales durante la replicación del genoma, lo que da lugar al fenómeno de deriva antigénica (*antigenic drift*). La alta tasa de mutación a la que están sometidas las proteínas HA y NA obliga cada año a revisar los virus que forman parte de las vacunas.

Otros mecanismos de evolución de los virus influenza se deben al hecho de poseer un genoma segmentado que facilita el intercambio genético o la recombinación genética, originando el llamado salto antigénico (*antigenic shift*).

Hasta ahora se han descrito 16 subtipos de HA (H1-H16) y 9 subtipos de NA (N1-N9). La plasticidad de estos virus, que les permite incorporar pequeños y grandes cambios, es la base de su evolución constante y de su naturaleza de agente zoonótico con capacidad para adaptarse a nuevos huéspedes y llegar a adquirir capacidades pandémicas para el ser humano. Este tema siempre ha preocupado a los expertos y a las autoridades sanitarias, máxime a raíz de los casos humanos por gripe aviar detectados en los últimos años (Almuharri et al. 2010).

Todos los segmentos del genoma tienen su origen en las aves, desde las cuales durante años pasaron a los cerdos, excepto en el caso del segmento PB1 que tuvo un paso intermedio por el ser humano (figura 2). Hacia 1918 se produjeron infecciones de cerdos por virus aviáres que poseían los genes HA, NP y NS, que desde entonces se han mantenido en los virus del linaje porcino clásico o americano. Hacia finales de la década de los 90 se hizo enzoótico en la cabaña americana un virus en el que se identificó un triple reagrupamiento génico (*triple reassortant*) y que produjo algunos casos humanos (Garten et al. 2009).

Esta clase de reordenamiento génico se ha configurado como el verdadero causante de la aparición de los diferentes subtipos víricos a lo largo de la historia y el principal condicionante de la aparición de las diferentes pandemias que ha sufrido la humanidad (Nelson et al. 2008).

La formación del nuevo virus pandémico A (H1N1) 2009 se muestra en el esquema reproducido a continuación en la figura 2.

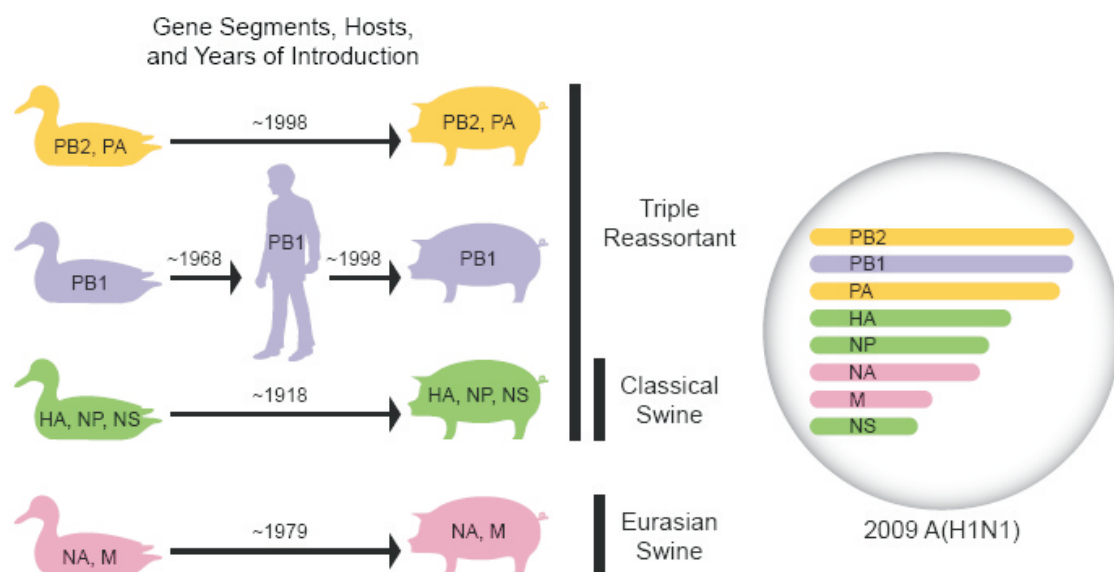


Figura 2: Formación del virus de la gripe A (H1N1). Adaptado de Cuevas et al. 2010

Por otra parte, el estudio de la aparición y de la evolución de las resistencias a agentes antivíricos presenta el máximo interés en los inicios de una pandemia ya que, en ausencia de nuevas vacunas, constituyen el único instrumento de control específico. En esta ocasión, se determinó desde el principio que el virus A (H1N1) 2009 era resistente a los adamantanos, por lo que sólo podrían emplearse fármacos inhibidores de la neuraminidasa (IN), como el

oseltamivir o el zanamivir. La OMS pudo valorar hacia el final de 2009 los primeros 109 casos encontrados, lo que influyó en las recomendaciones para la utilización de antigripales (Cuevas et al. 2010).

1.3 BREVE RECORRIDO HISTÓRICO

La pandemia de gripe porcina comenzó en marzo de 2009 y fue causada por el virus conocido como A (H1N1). Tal como se ha comentado anteriormente, este virus representaba una redistribución cuádruple de dos cepas porcinas, una cepa humana y una cepa de gripe aviar. Dentro de esta redistribución, la mayor proporción de genes provenía de los virus de la gripe porcina, motivo por el cual la enfermedad fue bautizada popularmente como “gripe porcina” (Thorner et al. 2011).

En sus comienzos, la gripe porcina fue reconocida por primera vez durante la pandemia de gripe que tuvo lugar en 1918. Sin embargo, fue necesario esperar hasta 1974 para que un virus de la gripe porcina fuera aislado por primera vez en un ser humano. Dos años después, es decir en 1976, el virus de la gripe porcina fue el causante de una enfermedad respiratoria que terminó con la vida de 13 soldados en Fort Dix, Nueva Jersey. Si bien no se pudo demostrar ningún tipo de exposición directa a estos animales, un estudio desarrollado posteriormente demostró que 230 soldados habían resultado infectados por el mencionado virus (Thorner et al. 2011).

Por su parte, y en cuanto a la población civil, en el período comprendido entre 1958 y 2005, se informó de 37 casos de esta enfermedad. Seis de estos casos, es decir el 17%, resultaron ser fatales. Por otra parte, cabe mencionar que algo menos de la mitad de los infectados, el 44%, habían estado en contacto con cerdos. Se registraron casos en diferentes países como Estados Unidos, la antigua Checoslovaquia, los Países Bajos, Hong Kong, Suiza y Rusia (Thorner et al. 2011).

1.4 CRONOLOGÍA DE LA PANDEMIA 2009 (H1N1)

1.4.1 A NIVEL MUNDIAL

En marzo de 2009, se detectó un brote de enfermedades respiratorias en México que se relacionó con el virus A (H1N1) o gripe porcina. Este brote se desplazó rápidamente hacia

países vecinos como EE.UU y Canadá así como también al resto del mundo gracias a la frecuencia de la realización de viajes aéreos (Morens et al. 2010).

En junio de 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) elevó su nivel de alerta pandémica al grado más alto posible, el número 6. Este grado indica un estado tal en el que se registra una transmisión generalizada en la población en por lo menos dos continentes. Sin embargo, la declaración de la pandemia mundial debió esperar algo más de un año dado que la misma se realizó en agosto de 2010 (Thorner et al. 2011).

Durante el período pandémico, más del 99% de los virus de influenza que fueron aislados en Europa y Estados Unidos resultaron ser de influenza pandémica A (H1N1) (OMS 2010).

El CDC (Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos) estimó que entre el mes de abril de 2009 y el mes de abril de 2010, se produjeron alrededor de 61 millones de casos de gripe porcina pandémica en el territorio de Estados Unidos, de los cuales necesitaron hospitalización unos 274.000 pacientes y se contabilizaron 12.740 muertes (CDC 2010)

Tras la expansión por América, el virus comenzó a propagarse por el mundo dando lugar a la primera pandemia desde el año 1968. Para marzo de 2010 casi todos los países habían informado de algún caso de la enfermedad y se habían registrado más de 17.700 muertes según la OMS (Bautista et al. 2010). La distribución mundial de los casos y de las muertes, se muestra a continuación en la figura 3.

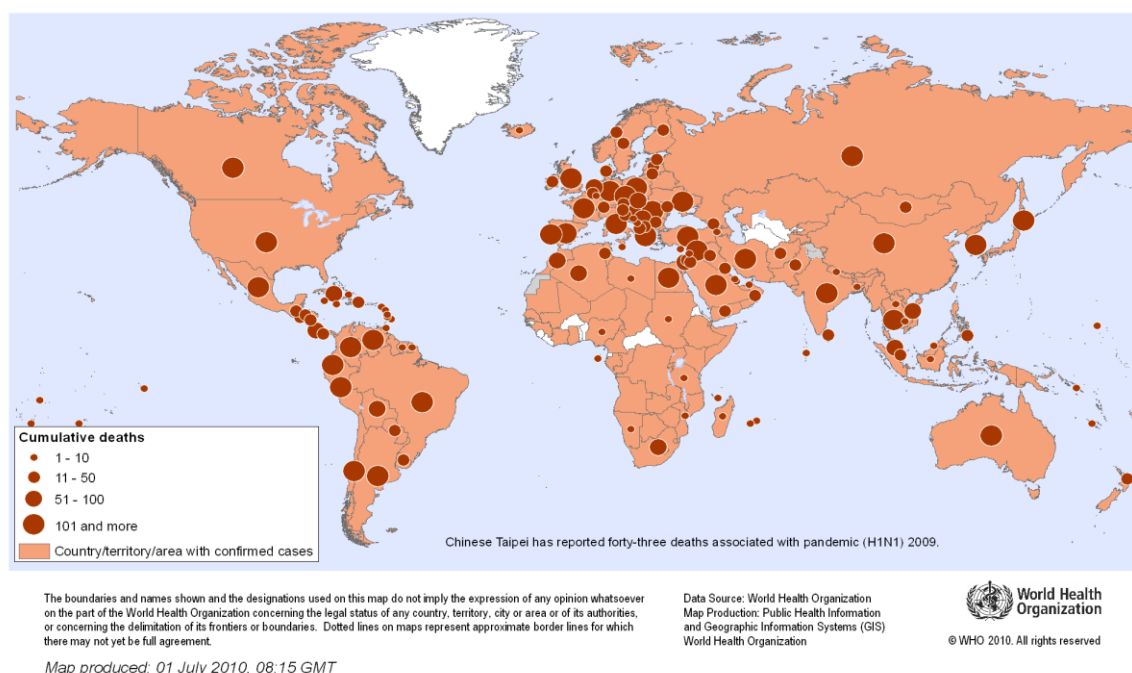


Figura 3: Mapa de distribución de los casos confirmados y de muertes de gripe pandémica (H1N1)2009. Adaptación de la OMS 2010

En 2009, la tasa de letalidad global fue menor del 0,5%, pero existió una amplia gama de estimaciones (desde 0,0004% a 1,47%) que refleja la incertidumbre con respecto a la determinación de los casos y el número real de infecciones (Fraser et al. 2009).

Las tasas de hospitalización y de muerte registraron notables variaciones de acuerdo con cada país considerado. Las tasas más altas de hospitalización fueron para los niños menores de 5 años, especialmente en los menores de 1 año, y las más bajas para el grupo de personas de 65 años de edad o más (Louie et al. 2009).

En EEUU entre el 32% y el 45% de los pacientes hospitalizados correspondían a menores de 18 años. Dentro de este porcentaje, aproximadamente un 30% estuvieron ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI), con una mortalidad cercana al 46% (Jain et al. 2009).

1.4.2 EUROPA

En general la circulación estival del virus de influenza A (H1N1) no se acompañó de un incremento en las tasas de incidencia de gripe, con excepción del Reino Unido, donde se registraron tasas de incidencia de gripe por encima del umbral basal asociadas a un nivel de difusión amplio del virus pandémico (Instituto de Salud Carlos III 2010).

A principios de otoño de 2009, coincidiendo con la apertura de las escuelas, se registró en Europa (tal como había sucedido en otras partes del mundo) un aumento generalizado de la transmisión vírica. A lo largo de la temporada otoño-invierno de 2009 se fueron sucediendo las distintas olas pandémicas en todos los países europeos sugiriendo una progresión en sentido oeste-este y norte-sur, parecida a la observada previamente en las epidemias estacionales de gripe (Paget et al. 2007), aunque con ciertas variaciones entre países y dentro de un mismo país.

A finales de octubre y principios de noviembre, se observó un aumento en la circulación del virus que a su vez, se asoció a un incremento en la actividad gripal en la mayoría de los países del continente europeo. En la mayoría de los casos, el umbral basal en los países europeos se superó antes que en otros años y la incidencia máxima registrada fue superior en comparación con temporadas anteriores en muchos países (ECDC 2009). De hecho, ya en el mes de febrero del 2010, el 70% de los países europeos habían alcanzado o incluso superado el pico de su onda pandémica y la duración de la pandemia osciló entre 14-16 semanas (Instituto de Salud Carlos III 2010)

Los resultados virológicos de Europa mostraron que la mayoría de los virus de la gripe notificados fueron ocasionados por el virus pandémico A(H1N1) y relacionados antigénicamente con la cepa encontrada en California (Instituto de Salud Carlos III 2010).

1.4.3 ESPAÑA

En nuestro país ya existía un plan nacional de preparación y respuesta ante una pandemia de gripe desde el año 2003 en el cual se establecía la creación de un grupo de trabajo específico para la vigilancia de la gripe y otro para la evaluación de los fármacos antivíricos (Cuevas et al. 2010).

Por otra parte, España contaba también con un Sistema de Vigilancia de Gripe (SVGE) basado en una red en la que participan todas las comunidades autónomas (Cuevas et al. 2010). Gracias al funcionamiento de esta infraestructura, la vigilancia de la gripe incluía el análisis semanal de los datos virológicos y clínico-epidemiológicos.

La explotación y el examen de los datos a nivel nacional la realizó el Centro Nacional de Estadística (CNE) y con una periodicidad semanal se publicó, vía Internet, un boletín de vigilancia de la gripe. La difusión de la información generada se integró en la vigilancia internacional de la enfermedad mediante el envío de la información semanal al centro europeo de enfermedades infecciosas (ECDC) (Cuevas et al. 2010).

Posteriormente, el Instituto de Salud Carlos III emitió un resumen de la evolución de la gripe pandémica por A (H1N1) para el periodo, desde la semana 20 del 2009 a la semana 20 del 2010 y que queda reflejado en la figura siguiente.

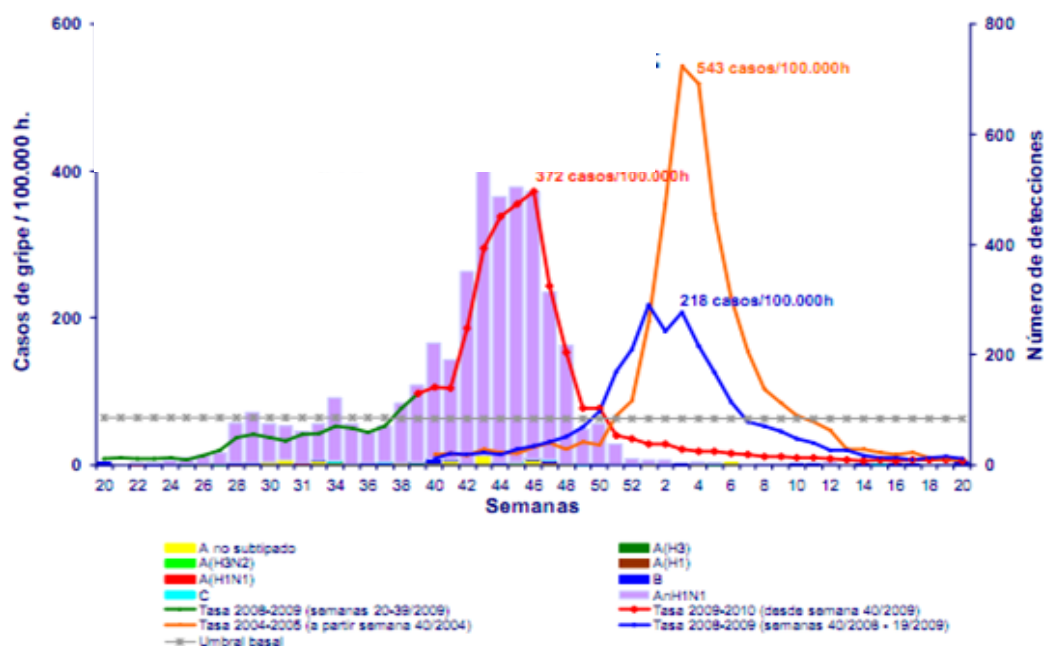


Figura 4: Evolución de la tasa de incidencia semanal de gripe y número de detecciones por subtipo vírico. Temporada 2009-2010. Adaptado de ISC III 2010.

En España, la onda pandémica por virus A (H1N1) tuvo una presentación temprana en comparación con las temporadas estacionales de gripe previas, iniciándose la fase de ascenso la semana 40/2009 (Instituto de Salud Carlos III 2010).

El pico de incidencia máximo de gripe se produjo en la semana 46/2009 con 372,15 casos por cada 100.000 habitantes, a partir de ese máximo, la incidencia gripal disminuyó durante cinco semanas, volviéndose a registrar a partir de la semana 50/2009 valores de incidencia de gripe pre-epidémicos.

Tanto la duración de la onda pandémica (11 semanas), como el nivel de intensidad gripal y la tasa máxima, se situaron en el rango de los observados en las últimas trece temporadas gripales.

Desde la semana 20/2009 hasta 20/2010, se enviaron a los laboratorios del SVGE un total de 11249 muestras, de las que 4685 fueron positivas a virus gripales (42%). Del total de detecciones víricas, el 98% fueron virus de la gripe A, 1,4% virus de la gripe B y 0,1% virus de la gripe C (Instituto de Salud Carlos III 2010).

Se notificaron 304 virus pandémicos resistentes a oseltamivir, de los que el 25% se presentaron en pacientes inmunocomprometidos, un 33% de los casos habían utilizado

antivírico como tratamiento, el 6% lo habían tomado como profilaxis tras exposición y en el resto de casos no tenía antecedentes de exposición a fármacos antivíricos (9%) (Instituto de Salud Carlos III 2010).

1.5 CRONOLOGÍA DEL PERIODO POSTPANDÉMICO 2010-2011

A continuación se describirá la cronología, epidemiología y virología de la temporada de gripe, a partir de octubre de 2010 hasta finales de abril de 2011. Los datos han sido obtenidos del resumen anual de la OMS que a su vez, obtiene los datos principalmente de los informes publicados por las autoridades sanitarias de los diferentes países (OMS. 2010).

1.5.1 AMERICA DEL NORTE

En América del Norte, la actividad gripal comenzó en los estados del sur en noviembre; un poco más tarde, ese mismo mes en el sur-oeste, y luego en los estados del noroeste.

La transmisión del virus de influenza alcanzó su punto máximo en la zona templada de América del Norte a finales de enero y principios de febrero, y regresó a los niveles de referencia nacional hacia finales de abril de 2011. El virus de la gripe que circuló en este periodo fue el A (H3N2), seguido de gripe tipo B y la gripe A (H1N1) del 2009.

En comparación con la temporada 2009, el porcentaje de consultas ambulatorias por gripe durante la temporada 2010-2011 fue menor. Sin embargo, la mortalidad por neumonía asociada a gripe fue mayor de lo habitual durante un periodo de 12 semanas consecutivas.

1.5.2 EUROPA

La temporada de gripe en Europa se inició en diciembre de 2010, con un gran número de casos que requirieron tratamiento en unidades de cuidados intensivos en Inglaterra y Escocia. En las siguientes dos semanas, en los países de Europa Occidental y Oriente Medio también se informó de un aumento en el número de casos confirmados de gripe.

La transmisión alcanzó su punto máximo en el oeste de Europa a finales de enero y principios

de febrero, con un pico de 2-3 semanas más tarde en el este de Europa. En contraste con América del Norte, el virus de la gripe A (H1N1) 2009 fue la variante predominante.

La temporada 2010-2011 estuvo marcada por un aumento en el número de muertes relacionadas con gripe en el Reino Unido, en comparación con la temporada pandémica de 2009. En Grecia, Georgia, Irlanda y Reino Unido, las unidades de cuidados intensivos estuvieron bajo presión por el elevado número de admisiones. Otros países europeos también informaron de muertes y casos graves que requirieron tratamiento en UCI pero, sigue sin establecerse la diferencia de magnitud respecto a la temporada 2009.

Más del 98% de los virus de gripe A (H1N1) 2009 fueron sensibles a oseltamivir, aunque hubo algunas variaciones regionales. Toda resistencia al oseltamivir se asoció con la mutación H275Y, que afecta al gen de la neuraminidasa.

En Europa se detectaron más casos de resistencia al oseltamivir que en los EE.UU. (3% y 0,7% respectivamente), pero muchos especímenes europeos habían sido seleccionados para la prueba debido a la sospecha de resistencia. Las muestras de la comunidad en Europa tenían tasas de resistencia más cercanas a 1% (ECDC 2010).

No se detectó resistencia al zanamivir, y todos los virus de la gripe A (H1N1) 2009 analizados fueron resistentes a amantadina y la rimantadina.

La OMS, a su vez, promulgó que aunque algunos países tenían un mayor número de casos graves durante la temporada 2010-2011 que durante la pandemia, los motivos resultaban confusos. Se sugirió por ejemplo, que el aumento en el Reino Unido podría ser un artefacto de la vigilancia activa de la enfermedad grave que se llevó a cabo allí (OMS 2010).

1.5.3 ESPAÑA

La actividad gripal en España durante la temporada 2010-2011 fue moderada y se asoció a una circulación predominante de virus pandémico A (H1N1). Esta actividad queda reflejada cronológicamente en la figura 5. La máxima tasa de detección de virus gripales se alcanzó en la semana 1/2011. Los menores de 15 años fueron el grupo de edad más afectado y el grupo con mayor tasa acumulada se correspondió con el grupo de 5-14 años (Amela et al. 2010).

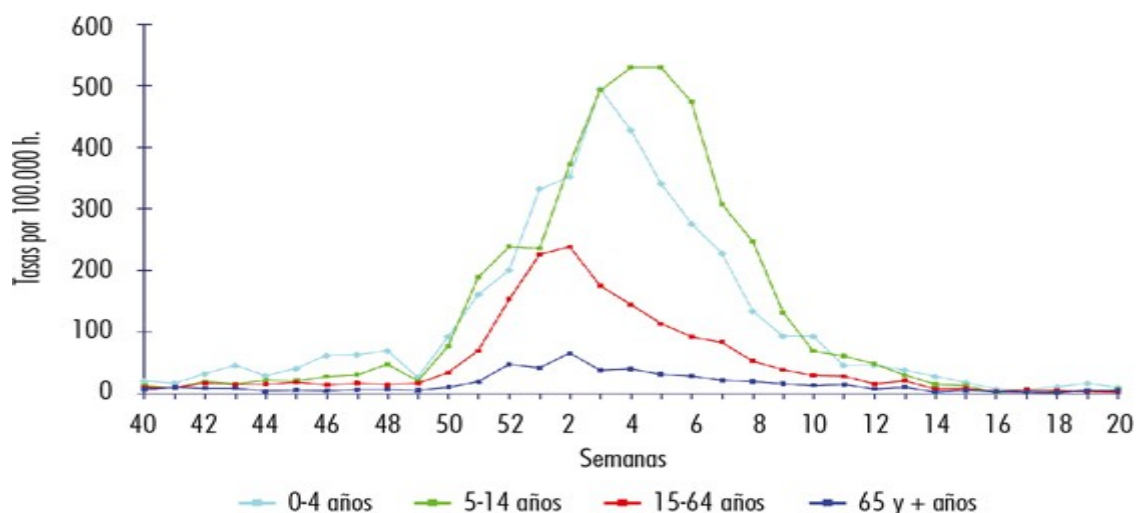


Figura 5: Evolución de las tasas de infección por gripe durante el periodo postpandémico 2010-2011.
Adaptado del Boletín Epidemiológico del 2011 editado por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica del Instituto de Salud Carlos III.

La mortalidad general observada desde el inicio de la temporada 2010-2011 permaneció por debajo de los valores medios esperados y en ningún momento se aproximaron al umbral de alerta. Desde la semana 40/2010 se notificaron un total de 1.618 casos graves hospitalizados confirmados de gripe, de los que 191 fallecieron (Boletín Epidemiológico Semanal 2011).

El 64% de los casos se encontraban dentro del grupo de edad de 15-64 años. Por otro lado, el 80 % de los casos infectados no habían recibido la vacuna antigripal esa temporada, aunque formaban parte del grupo donde estaba recomendada la vacunación (Boletín Epidemiológico Semanal 2011).

1.6 TRATAMIENTO ANTIVÍRICO

Ante la aparición de los primeros casos de infección por el virus de la gripe A (H1N1), se realizaron análisis para objetivar la susceptibilidad a las diferentes opciones terapéuticas antivíricas. La OMS confirmó que el virus de la influenza A (H1N1) era sensible a los inhibidores de la neuraminidasa (IN), zanamivir y oseltamivir y que su susceptibilidad a la inhibición de la neuraminidasa era muy similar a la de los virus sensibles de temporada. Asimismo, se estableció que este virus era resistente a los medicamentos antivíricos del grupo de los adamantanos (Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team 2009).

Los fármacos conocidos como IN hasta ese momento eran el zanamivir nebulizado (*Relenza®*) y el oseltamivir oral (*Tamiflu®*) (Garten et al. 2009). El mecanismo de acción se basa de manera teórica en la inhibición de la liberación de viriones de la célula infectada, ya que la neuraminidasa es esencial para la entrada y salida del virus de la célula diana.

1.6.1 OSELTAMIVIR

El oseltamivir es un inhibidor de la neuraminidasa autorizado para el tratamiento y profilaxis de las infecciones por virus de la gripe A y B en los seres humanos. Después de la absorción sistémica de una dosis oral (biodisponibilidad de $\approx 80\%$), oseltamivir, que es un profármaco, se transforma rápidamente en el metabolito activo, oseltamivir carboxilato, que se distribuye ampliamente a los focos potenciales de infección por el virus (Massarella et al. 1999).

El fármaco está aprobado para su uso en adultos y niños mayores de 1 año de edad o más con gripe estacional, pero finalmente también consiguió la autorización en Europa y EEUU para su uso en los niños de menores de 1 año y mujeres embarazadas infectadas por el virus A (H1N1) 2009.

Cuando se utiliza para el tratamiento de la gripe, oseltamivir se administra dos veces al día durante 5 días en una dosis de 75 mg para adultos y adolescentes. Oseltamivir también se puede administrar como profilaxis a dosis de 75 mg una vez al día (la mitad de la dosis recomendada para tratamiento) durante un máximo de 42 días.

Debido a que oseltamivir y su metabolito activo se excretan principalmente por vía renal, si la función renal está alterada (niveles de aclaramiento de creatinina <30 mL/min) se recomienda disminuir la dosis de tratamiento a 75 mg una vez al día.

Los datos sobre el uso de oseltamivir en pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina <10 mL/min son limitados (Robson et al. 2006). No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Oseltamivir es generalmente bien tolerado tanto a las dosis recomendadas como a dosis altas. Las alteraciones gastrointestinales son los efectos secundarios más frecuentes aunque tan solo requieren interrupción del tratamiento en un 1% de los pacientes. Cefalea, náuseas, vómitos y mareos son los síntomas más frecuentemente asociados a su uso (Anovadiya et al. 2011).

Oseltamivir presenta un bajo potencial de interacciones medicamentosas clínicamente relevantes.

1.6.2 ZANAMIVIR

Este inhibidor de la neuraminidasa también está aprobado para el tratamiento y profilaxis de la gripe. En contraste con oseltamivir, el fármaco no está disponible por vía oral, si no que se administra por inhalación a través de un dispositivo de polvo seco (Relenza®).

Esta vía de administración limita severamente el papel de zanamivir en enfermedades graves, especialmente para aquellos con insuficiencia respiratoria con tos o disnea severa o aquellos que están bajo ventilación mecánica.

El dispositivo de suministro requiere que el paciente inspire lo suficiente como para lograr la deposición pulmonar adecuada del fármaco, y se requiere una apnea después de una inspiración. Tan sólo del 10% a 20% de la dosis inhalada se absorbe a nivel sistémico, por lo que la distribución extrapulmonar del fármaco es mínima (Shelton et al. 2011).

Zanamivir se elimina inalterado por orina, por lo que no se requiere ajustar dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Su eliminación es principalmente a través de la filtración glomerular, así que ante insuficiencia renal se prevé que su eliminación se verá reducida (Shelton et al. 2011).

Zanamivir está indicado para el tratamiento y la profilaxis post-exposición de la gripe en adultos y en niños de 5 años o más (excepto en los EE.UU., donde está aprobado sólo en niños mayores de 7 años). La dosis estándar es de 10 mg dos veces al día (dos inhalaciones de 5 mg cada una) para el tratamiento y 10 mg una vez al día para la profilaxis. Se estableció una autorización de emergencia en Europa y los EE.UU. para su uso en mujeres embarazadas infectadas por el virus de la gripe A (H1N1) 2009 (Shelton et al. 2011).

1.6.3 EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS IN PARA EL TRATAMIENTO DE LA GRIPE A (H1N1) 2009

Los medicamentos antivíricos habían demostrado su eficacia en el tratamiento y la prevención de la gripe estacional, aunque la mayor parte de esta experiencia había sido en el tratamiento de las infecciones atendidas en atención primaria y con sintomatología leve.

Existían varias revisiones sistemáticas de los efectos de los IN, aunque ninguna evaluaba la función potencial de los IN durante una pandemia de gripe, cuando la alta carga vírica y la gran transmisión fuera la norma (Burch et al. 2009; Nicola et al. 2003; Jefferson et al. 2009).

Además, la OMS había recomendado a los países usar antivíricos en los períodos inter-pandémicos de la gripe. La justificación para esta recomendación se basaba en adquirir experiencia a gran escala con estos antivíricos para su posible aplicación efectiva durante el período pandémico (OMS 2005).

La European Medicines Agency (EMA) adoptó una perspectiva diferente por aquella época, ya que identificó a los IN como compuestos con un efecto complementario a las vacunas y que podían usarse en una pandemia de gripe para el tratamiento de los primeros casos y para la profilaxis de la gripe en el personal en riesgo (policías, bomberos, personal sanitario) (EMA 2005).

Ante esta situación y durante el transcurso del brote pandémico de gripe A (H1N1) de 2009, algunas autoridades sanitarias recomendaron una actualización de la antigua revisión Cochrane sobre la eficacia y seguridad de los IN en la profilaxis y tratamiento de la gripe en adultos sanos.

Existía una primera revisión publicada en 1999, una actualización importante en 2006 y una actualización menor en 2008. Durante el 2009 fue realizado y publicado un metanálisis que revisaba y actualizaba el papel de los antivíricos IN en el tratamiento y profilaxis de la gripe estacional. Este trabajo incluía 20 ensayos: cuatro en la profilaxis, 12 en tratamiento, y cuatro sobre profilaxis post-exposición (Jefferson et al. 2009).

Posteriormente fueron documentados riesgos de sesgo de publicación en los ensayos incluidos, por lo que la confianza en las conclusiones finales de dicha revisión fue cuestionada.

Por ello, se decidió de nuevo actualizar la revisión que fue, de nuevo realizada por Jefferson et al. y publicada en 2011. Esta vez se incluyeron y analizaron los datos de 25 estudios (15 estudios del oseltamivir y 10 del zanamivir). No se pudieron utilizar los datos de 42 estudios adicionales debido a información insuficiente o a discrepancias no resueltas en sus datos.

Los ensayos incluidos se realizaron predominantemente en adultos durante las temporadas de gripe en ambos hemisferios.

Los resultados de esta nueva revisión mostraban que los inhibidores de la neuraminidasa, en profilaxis, no eran más efectivos que placebo en evitar la evolución de la gripe [RR=1,28 (0,45-3,66)] (Jefferson et al. 2009).

Como tratamiento de la gripe, mostraban efectividad en el alivio de los síntomas en un 61% [RR= 0,39 (0,18-0,85)] con 75 mg diarios y un 73% [RR=0,27 (0,11-0,67)] con 150 mg al día. Zanamivir inhalado 10 mg al día tuvo una eficacia en la resolución de los síntomas del 62% [RR=0,38 (0,17-0,85)] (Jefferson et al. 2009).

Oseltamivir como profilaxis post exposición tenía una eficacia del 58% (15%-79%) y del 84% (49%- 95%) en dos ensayos. Zanamivir presentó resultados similares (Jefferson et al. 2009).

Respecto al tiempo hasta el alivio de los síntomas de la gripe, los IN mostraron ser más efectivos que placebo, con un RR=1,20 (1,06-1,35) para oseltamivir y un RR=1,24 (1,13-1,36) para zanamivir. El tiempo hasta el primer alivio de los síntomas fue de alrededor de 21 horas con oseltamivir ($p < 0,001$) (Hansen et al. 2010).

En las anteriores revisiones de la Cochrane (Jefferson et al. 2006; Jefferson et al. 2009) se documentaba cierto papel protector con el uso del oseltamivir sobre la aparición de complicaciones de las vías respiratorias inferiores. Al realizar esta nueva revisión y desestimar los estudios relacionados con la revisión de Kaiser en 2003 por no haber sido publicados, no fue posible establecer ninguna conclusión al respecto (Godlee et al. 2009).

No se evidenció eficacia de los IN en cuanto a la reducción de las hospitalizaciones (OR=0,95; 0,57-1,61; $p = 0,86$).

En conclusión, los resultados de esta última revisión de la Cochrane mostraban que los inhibidores de la neuraminidasa poseen una modesta eficacia en la resolución de los síntomas de la gripe en adultos sanos y deberían ser considerados como tratamiento opcional.

Con todo, la FDA describió el rendimiento general de ambos fármacos como "moderado".

Por otro lado, oseltamivir había mostrado ser efectivo en el tratamiento de las infecciones por el virus de la gripe H5N1 (infección con un patrón mucho más severo que el de la gripe estacional). Un resumen de los datos publicados y no publicados de 10 estudios no controlados sugerían que mejoraba la supervivencia notablemente, pero que el inicio temprano del tratamiento era una variable importante asociada a una mortalidad significativamente más baja (Abdel-Ghafar et al. 2008).

Los datos obtenidos en un estudio observacional (base de datos de registro de casos de gripe aviar) confirmaban que el tratamiento temprano con oseltamivir aumentaba la probabilidad de supervivencia y que el tratamiento era beneficioso si se iniciaba antes de transcurridos 8 días desde el inicio de los síntomas (Kandun et al. 2008).

Revisiones más recientes sobre el uso de oseltamivir en la gripe H5N1 en humanos han sugerido que aumentar la dosis podría ofrecer mayores beneficios (Feng et al. 2012)

Así pues, ante la aparición de la pandemia producida por el nuevo virus de la gripe A (H1N1), el mayor desafío era determinar si estos medicamentos podían utilizarse para tratar los casos más graves y el beneficio que podía ofrecer a las poblaciones de pacientes con mayor riesgo de presentar un curso de enfermedad más complicado (Smith JR et al. 2010).

En agosto de 2009, la OMS publicó directrices actualizadas sobre el tratamiento y la profilaxis de la gripe causada por el virus A (H1N1) 2009 teniendo en cuenta las susceptibilidades a los fármacos halladas en estos estudios preliminares y con el objetivo de unificar y estandarizar el uso de los antivíricos disponibles (Baum 2009).

En estas guías se recomendaba que todos los pacientes graves debían ser tratados con oseltamivir, incluidos los niños menores de 5 años, recién nacidos y mujeres embarazadas, y que el tratamiento debía iniciarse tan pronto como fuera posible. En los pacientes cuya respuesta era inadecuada, la dosis de oseltamivir podía incluso ser incrementada a 150 mg dos veces al día, y la duración del tratamiento podía prolongarse. El uso de zanamivir se reservaba a un posible caso de desabastecimiento de oseltamivir o si el virus era resistente a este fármaco (OMS 2009; CDC 2009). En muchos planes contra la pandemia también se recomendó su uso para la contención e interrupción temprana (Fraaij et al. 2009).

El uso de los IN aumentó extraordinariamente con la propagación, a partir de abril de 2009, de la pandemia del virus de la gripe A (H1N1) que resultó ser una infección nueva y potencialmente grave. Los IN se convirtieron en una intervención de salud pública generalizada debido en parte a la resistencia a los adamantanos y a la ausencia de una vacuna efectiva.

Durante el transcurso de la pandemia del 2009, fueron apareciendo datos sobre la eficacia de los inhibidores de la neuraminidasa en el tratamiento de pacientes infectados con el virus de la influenza A (H1N1) 2009. Mayoritariamente se describía que el tratamiento con oseltamivir era bien tolerado, que parecía reducir la incidencia de complicaciones más severas y que reducía tanto la duración de la infección como la hospitalización (Lee et al. 2011). A pesar de ello, es necesario enfatizar que no se realizó ningún ensayo clínico randomizado para ratificar los datos obtenidos en todos estos estudios observacionales y que las recomendaciones de utilización por parte de los organismos oficiales se basaron en ellos (OMS 2009).

1.7 OPTIMIZACIÓN DE LA ATENCIÓN SANITARIA AL PACIENTE CRÍTICO: ELABORACIÓN DE UN PROTOCOLO DE CONSENSO.

Con el objetivo de garantizar una asistencia adecuada y homogénea a los pacientes adultos afectados por el virus de la gripe A (H1N1) que presentaran formas graves de la enfermedad, caracterizadas fundamentalmente por insuficiencia respiratoria aguda, se diseñó un protocolo que se basó en las recomendaciones emitidas por la OMS y fue realizado por el “Comité Asesor de la Insuficiencia Respiratoria Aguda en la Neumonía Vírica Primaria por el virus de la gripe A (H1N1)” en España.

Este protocolo iba dirigido preferentemente a los profesionales de unidades de cuidados intensivos (UCI), e incluían las recomendaciones para el diagnóstico precoz de los casos graves, el tratamiento de la propia enfermedad y de las complicaciones potenciales, y el abordaje terapéutico del fallo orgánico, principalmente la insuficiencia respiratoria que requiriera ventilación mecánica.

También se incluían recomendaciones para la protección del personal asistencial y la prevención de la diseminación de la enfermedad en las UCI. El manejo de estos pacientes se debía complementar con los protocolos ya existentes en cada servicio de Medicina Intensiva referentes al control hemodinámico, al soporte renal, a la sedación y a la analgesia.

A continuación, se reproduce parte del contenido del protocolo de consenso de las UCI españolas relativo al diagnóstico y tratamiento inicial “Protocolo de manejo de la gripe A en la UCI -2009. SEMICYUC” (Rello et al. 2009).

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO EMPIRICO

Ante un paciente con criterios de sospecha de caso de nueva Gripe A (H1N1) o de neumonía comunitaria grave sin etiología bacteriana filiada, que además cumpla criterios de insuficiencia respiratoria severa o con evolución desfavorable, se debía proceder al ingreso en UCI y realizar las siguientes actuaciones:

- Tomar muestra de frotis nasal/faríngeo (y secreciones respiratorias si está intubado) y enviar para determinación urgente de PCR en tiempo real específica de virus A (H1N1).
- Realizar hemocultivo, cultivo de muestra respiratoria (expectoración, aspirado de secreción traqueo bronquial, lavado bronco alveolar), incluyendo tinción de Gram urgente y cultivo vírico.
- Análisis y cultivo del líquido pleural, si presenta derrame.
- Determinación de antígeno urinario para neumococo y, en su caso de Legionella.
- Iniciar tratamiento inmediato con Oseltamivir (75 mg/12 horas vo).
- Iniciar tratamiento antibiótico con una cefalosporina de 3ª generación (Ceftriaxona 1gr/12 h ev) + un macrólido (Clarithromicina 500 mg/12 ev). En pacientes alérgicos considerar Fluoroquinolona (Levofloxacino 500 mg/24 h ev). En pacientes con factores de riesgo (hospitalización previa, inmunodepresión, EPOC, etc.) considerar una cobertura antibiótica alternativa que incluya la cobertura de *Pseudomonas aeruginosa* o *Staphylococcus aureus* según cada caso. **En cualquier caso, el tratamiento antibiótico de la NAC se ajustará según el protocolo de cada centro.** En todos los casos es recomendable asociar un macrólido, debido a su acción inmunomoduladora.
- En los pacientes que presenten hipoxemia ($PaO_2 < 80$ mmHg respirando aire ambiente) o taquipnea superior a $25 \times'$ deberán estar sometidos a observación. La observación debería realizarse en los Servicios de Medicina Intensiva, siguiendo las pautas descritas anteriormente y bajo estricto control, siempre y cuando existan los recursos suficientes para llevar a cabo dicha observación. Si no puede realizarse la observación estricta en los Servicios de Medicina Intensiva esta deberá realizarse en planta con especial atención en la frecuencia respiratoria para detectar cambios de manera precoz en el estado del paciente.

Protocolo de manejo de la gripe A en la UCI -2009. SEMICYUC. Adaptado de Rello et al. 2009.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO EMPIRICO

- Se iniciará preferentemente el tratamiento en las 48 horas del inicio de los síntomas en todos los pacientes que presenten formas graves o con riesgo de tener mala evolución antes de tener el resultado de las muestras para virus. El tratamiento es más efectivo si se inicia dentro de las primeras 48 horas del inicio de los síntomas, aunque este hecho no debe limitar su inicio más allá de este periodo. Se tratarán, por tanto todos los casos con sospecha clínica independientemente del tiempo de presentación desde el inicio de los síntomas.
- La dosis estándar de oseltamivir es de 75 mg cada 12 horas por vía oral, y la duración del tratamiento habitual es de 5 días. Los efectos adversos principales del oseltamivir son náuseas, vómitos, insomnio y reacciones cutáneas eritematosas, que no deben limitar su administración.
- En pacientes con neumonía se podría aumentarse la dosis al doble (150 mg/12h), especialmente en obesos (IMC > 30), debido al mayor volumen de distribución. No se puede establecer una sólida recomendación especialmente en sujetos sin obesidad, aunque la misma se está utilizando en países con alta casuística de pacientes con el nuevo virus de la gripe A (H1N1).
- En los casos graves, especialmente si requieren ventilación mecánica, algunos autores y en países con alta casuística están utilizando doble dosis (150 mg/12 h), y una duración del tratamiento de 14 días, aunque no se cuenta todavía con suficiente evidencia científica. En pacientes sedados se puede administrar en forma de suspensión por sonda nasogástrica. Si tras suspender el tratamiento aparece deterioro clínico se considerará realizar una toma de muestras y una nueva tanda de tratamiento antivírico. Se han descrito varios casos de empeoramiento tras la retirada del tratamiento antivírico, lo cual apoya los cursos más prolongados de tratamiento (de 14 días) y la consideración de reactivaciones.
- Se tomarán muestras respiratorias (frotis nasofaríngeo y secreciones respiratorias) cada 7 días (ocada 5 días, si es posible) para determinación de PCR en tiempo real de virus y cultivo vírico hasta que resulten negativas, momento en el que se suspenderá el tratamiento. En este sentido, para seguimiento, evaluación del tratamiento y criterio de infectividad del paciente, lo más idóneo sería realizar cultivo vírico, ya que éste sí demuestra que existe viabilidad del virus, aunque no asegura que haya infectividad y que el paciente no responda, necesariamente, al tratamiento. La PCR en tiempo real, lo único que pone de manifiesto es que existe genoma del virus, pero no que existe, necesariamente, replicación vírica. Una estrategia razonable puede ser suspender el tratamiento y el aislamiento si la PCR en tiempo real resulta negativa, y realizar cultivo vírico sólo si la PCR en tiempo real resulta positiva.

Protocolo de manejo de la gripe A en la UCI -2009. SEMICYUC . Adaptado de Rello et al. 2009.

1.8 ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Los protocolos terapéuticos son el conjunto de recomendaciones desarrolladas de manera sistemática, para ayudar a los clínicos en el proceso de toma de decisiones y establecer las intervenciones más adecuadas para resolver un problema clínico en unas circunstancias sanitarias específicas (Boada et al. 2008).

Los protocolos proporcionan a los profesionales de la salud una referencia para el manejo de una determinada enfermedad, su fisiopatología, signos y síntomas, métodos diagnósticos, tratamiento y evolución de la enfermedad. De este modo, con su uso, se disminuye la posibilidad de que los pacientes sean diagnosticados erróneamente, reciban medicamentos innecesarios o sean sometidos a procedimientos diagnósticos o terapéuticos injustificados. Además, permiten estandarizar procesos de atención en salud, facilitan la medición de resultados y son un gran aporte para la calidad del servicio a la vez que impactan de manera positiva en los gastos sanitarios (Boada et al. 2008; Dal et al. 2007).

Por todo ello, su objetivo final es establecer una serie de recomendaciones explícitas con la intención de influir en la práctica de los clínicos (Lohr et al. 2002).

La implementación de guías clínicas y de protocolos terapéuticos en la prestación de servicios de salud no es algo nuevo y su presencia es cada vez más importante ya que mejora la formación de profesionales, contribuye a mejorar la calidad de la atención, la efectividad de las decisiones clínicas y la estandarización de la actividad asistencial (Groll et al. 2003)

Desde mediados de los ochenta, diversas organizaciones nacionales e internacionales han ido elaborando directrices en patologías diferentes y en la actualidad representan una herramienta importante y útil para efectuar una asistencia médica más eficaz y eficiente (Haggard et al. 2011).

Sin embargo a pesar de los esfuerzos realizados para desarrollar y divulgar estos trabajos existen diversos estudios que sugieren que el cumplimiento de las recomendaciones es pobre por parte del personal médico, lo cual resulta, en ocasiones, en la aplicación de tratamientos inapropiados que afectan la morbilidad y la mortalidad en la enfermedad, sin olvidar el aumento de la estancia hospitalaria y de los costos (Baiardini et al. 2009; Haggard et al. 2011).

Diversos estudios realizados en los Estados Unidos y Países Bajos sugieren que el grado de adherencia a las directrices no es superior al 60-70% y que por tanto, existen pacientes que no se benefician de su aplicación, además, la prescripción de entre el 20-25% de las opciones terapéuticas aplicadas pueden ser innecesarias y, a veces incluso perjudiciales (Groll et al. 2003).

Por ello, numerosas organizaciones han estado realizando esfuerzos para mejorar el grado de cumplimiento de las directrices. Por ejemplo, la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), organización norteamericana que ha desarrollado una amplia base de datos con directrices y documentos (National Guideline Clearinghouse) para facilitar la implantación de la medicina basada en la evidencia. También el *Institute for Improvement Healthcare* (IHI) agregó en 2008 más de 3000 hospitales en un proyecto a nivel nacional para apoyar estrategias destinadas a facilitar el cumplimiento de las directrices. Estos y otros esfuerzos están dirigidos a la reducción de la inconsistencia en el cumplimiento de las guías basadas en evidencia, un área con un amplio margen de mejora (Gurses et al. 2009).

La implementación de las guías es un proceso complejo e influenciado por múltiples factores, no sólo relacionados con las propias directrices, sino también, con el contexto socio-cultural o la estrategia de difusión elegida, y también, existen estudios que han puesto de manifiesto que las características vinculadas a la subjetividad del médico y del paciente son cruciales (Gurses et al. 2009).

En dos revisiones realizadas por Cabana y col. en 1999 y Franche y col. en 2008, se identificaron los factores que podrían limitar la adherencia del médico a las directrices. Tras el análisis de 76 estudios fueron descritos un total de 293 posibles obstáculos. (Franche et al. 2008). En 2009 Baiarddini y col. también hicieron una revisión para identificar los factores relacionados a la adherencia al tratamiento tanto para los médicos como para los pacientes. Establecieron que los conocimientos, actitudes, habilidades, experiencias, creencias y valores juegan un papel fundamental tanto en el médico como en el paciente y que pueden ser un verdadero obstáculo para su implantación efectiva (Baiarddini et al. 2009).

Esta revisión, además, pone de relieve la importancia de la evaluación continua de la eficacia con que las recomendaciones de salud pública se traducen en la práctica clínica y la necesidad de identificar qué intervenciones facilitan o limitan este proceso.

Es obvio, pues, que identificar y abordar los motivos de la no adherencia y sus consecuencias es importante para así establecer estrategias de intervención con el objetivo final de mejorar la atención y los resultados en salud.

Respecto al grado de adherencia a las guías en las unidades de cuidados intensivos (UCI), existe muy poca bibliografía al respecto y los estudios muestran una gran variabilidad, oscilando entre el 20% y el 100% (Halm et al. 2000). Por ejemplo, existen numerosas guías clínicas para optimizar el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), publicadas por varias sociedades científicas, y a la vez muchos hospitales tienen su propia adaptación local ya que es una infección con un impacto clínico y económico importante. La

neumonía es una de las principales causas de muerte en el mundo, la tasa de mortalidad se estima en un 1% para las personas que no requieren hospitalización, se eleva al 12%-14% entre los pacientes hospitalizados y en los pacientes ingresados en UCI la mortalidad sube hasta el 25%-40% (Mandell et al. 2007).

Ya ha sido demostrado ampliamente que ajustarse al tratamiento recomendado en las guías, en general, se asocia a mejores resultados de salud y disminución del gasto. Sin embargo, se estima un grado de adhesión aproximado entre un 44% y un 65% hasta un máximo de 84% (Cortcos et al. 2011).

Sin embargo, respecto al grado de adhesión y su repercusión en pacientes críticos existen poquísimos estudios. Uno de ellos, es un estudio prospectivo y multicéntrico publicado en 2005 que incluía todos los pacientes con NAC ingresados en las UCI durante un período de 15 meses en 33 hospitales españoles. Un total de 529 pacientes fueron incluidos y la mortalidad global fue de 27,9% con una tasa de adherencia a las guías del 57,8%. La mortalidad fue significativamente más alta entre los pacientes con falta de adherencia al tratamiento (33,2% vs. 24,2%). La no adherencia a pautas era una de las variables asociadas independientemente con la muerte en UCI (OR=1,6 [1,02-1,93]), demostrando así que una mejor adherencia a las pautas puede representar un medio para mejorar los resultados y una mejora en la utilización de recursos. (Bodí et al. 2005; Shorr et al. 2006).

Ante la presencia de la pandemia de gripe A (H1N1) 2009, las autoridades sanitarias planificaron las estrategias de comunicación, la toma de decisiones éticas, el aprovisionamiento de antivíricos y la mejora de la capacidad del sistema sanitario para hacer frente a un mayor número de pacientes (Collins et al. 2006). Por ello, y trabajando en esta línea, se establecieron un conjunto de directrices y estrategias que agrupaban la evidencia disponible hasta ese momento y que iban encaminadas a optimizar la terapia antivírica.

En España, tal y como ya se ha comentado, el “Comité Asesor de la Insuficiencia Respiratoria Aguda en la Neumonía Vírica Primaria por el virus de la gripe A (H1N1)” también estableció una serie de directrices para estandarizar la atención de los pacientes ingresados en la UCI españolas (Rello et al 2009).

Pese a ello, las recomendaciones se aplicaron según decisiones de cada centro y de cada prescriptor con lo que se hizo posible la existencia de una brecha entre las recomendaciones emitidas y la práctica habitual que tuvo lugar. En base a esto, la evaluación del grado de implementación de estas recomendaciones en la práctica clínica real y las consecuencias clínicas son valores que deben ser medidos.

El grado de adherencia en este entorno se determinaría mediante la realización de una comparación entre la estrategia marcada por los protocolos y la práctica habitual que se llevo a cabo en los centros implicados en este estudio.

1.9 EVALUACIÓN ECONÓMICA.

La gripe es una enfermedad de distribución global y de gran importancia para la salud pública. Cada año, la epidemia de gripe no sólo es causa de una alta morbi-mortalidad, sino que tiene un gran impacto económico sobre los individuos y los sistemas de salud (Flemming et al. 2003).

Este impacto se debe tanto a la pérdida de productividad (de pacientes y cuidadores), como al tratamiento médico asociado a la enfermedad y a los costes indirectos de las medidas de prevención y tratamiento (Webb et al. 2009).

Existen pocos datos disponibles que documenten la utilización de recursos y los costes asociados a los pacientes con gripe atendidos en el hospital y menos aún en UCI. La mayor parte de los estudios existentes acerca de los costes asociados a la gripe se centran en la evaluación económica de medidas de prevención y tratamiento en pacientes ambulatorios (Olatz et al. 2011).

1.9.1 RESULTADOS ECONÓMICOS GLOBALES

Además de impacto en morbi-mortalidad, una epidemia de gripe también tiene un gran impacto socio-económico. La valoración de este impacto debería contener la valoración de los costes sanitarios y de los costes sociales. Los costes directos de la atención médica incluyen el coste de la vacunación, el del tratamiento con antivíricos y otros fármacos y el coste de la atención sanitaria per se (hospitalización y visitas a atención primaria [AP]). Los pacientes además, pueden necesitar de varios días de reposo por enfermedad, por lo que existe un ausentismo laboral y una pérdida de producción. Estos factores son los que constituyen el costo indirecto de las epidemias de gripe (Yoldascan et al. 2010).

Así pues, es pertinente considerar que los estudios económicos de coste-efectividad puedan presentar un enfoque demasiado limitado para captar el impacto macroeconómico de las epidemias de gripe y por tanto también, del impacto asociado a una pandemia (Galante et al. 2011). En este sentido, Keogh-Brown y col. en 2010, Smith y col. en 2009 y algunas

administraciones gubernamentales (Reino Unido, Turquía, EEUU) abogan por la aplicación de modelos dinámicos de modelización macroeconómica con análisis de diferentes escenarios para establecer el impacto financiero de las pandemias de gripe. Estos análisis han demostrado que, a partir del punto de vista macroeconómico se pueden obtener conclusiones diferentes a las obtenidas con el enfoque de costo-efectividad (Postma et al. 2010).

Badia y col. en 2006 publicó una evaluación sobre los costes globales que representaban las epidemias anuales de gripe. La epidemia gripal de la temporada 2004-2005 representó para la sociedad española unos costes de 879,4 millones de euros, de los que el 35,8% correspondían a absentismo laboral, el 47,2% a hospitalizaciones, el 11,5% a tratamientos, el 3,1% a costes de AP y el 2,3% restante a costes del paciente.

En términos de costes totales, los pacientes procedentes del hospital tuvieron costes superiores a los pacientes procedentes de atención primaria (608,6€ y 148,5€, respectivamente), con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$). La media de días de hospitalización se estableció en $6,4 \pm 3,4$ días (Badia et al. 2006).

Yoldascan y col. en 2010 realizaron una estimación del impacto económico global que supondría una gripe pandémica en Turquía mediante el establecimiento de diferentes escenarios. El impacto económico más optimista se establecía entre 1.364 y 2.687 millones de dólares.

Otra evaluación sobre el impacto macroeconómico que una pandemia puede suponer fue elaborada, por Keogh-Brown et al. en el 2010. Estos autores publicaron un estudio donde se establecían diferentes escenarios para el cálculo de costes macroeconómicos y donde se evaluaban intervenciones tales como cierres de escuelas, campañas de vacunación y uso de antivíricos entre otros. En esta modelización estimaban que la administración de antivírico podía reducir el impacto sobre el PIB entre un 0,15% y un 0,75%. El ahorro debido a la administración de vacunas supondría entre un 0,21% y un 0,94% y una estrategia combinada ahorraría entre el 0,3% y 1,23%. En términos monetarios, el ahorro equivaldría de 4,1 a 20 mil millones, 5.7 a 25,3 mil millones y 8 a 33,3 mil millones de libras, respectivamente, para la estrategia antivírica, la vacunación y su combinación. Tras la valoración de estos datos, establecían que la vacunación y el tratamiento con antivíricos son estrategias coste-efectivas. Otro estudio efectuado por Smith y col. en 2011 en Inglaterra ratifica de manera similar esta imputación de costes.

En Italia, Lai y col. compararon el impacto económico global de la pandemia del 2009 respecto a las epidemias de gripe estacional de los últimos 10 años. En este estudio se establece que la carga económica de la pandemia del 2009, que afectó a 2,7 millones de personas, supuso entre 1,3 y 2,3 mil millones de euros siendo para las epidemias estacionales anteriores de 1,3 mil millones (0,26 a 2,7) de euros.

1.9.2 RESULTADOS DE COSTES DE LAS INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS

Existe consenso en que el impacto económico de las intervenciones farmacéuticas aplicadas en la pandemia de gripe sea analizado también mediante la creación de modelos dinámicos macroeconómicos y no tan solo mediante la elaboración de los modelos de coste-efectividad teóricos. Las intervenciones a analizar deberían ser tanto la vacunación como el tratamiento antivírico (Burch et al. 2009).

Los estudios realizados utilizando este tipo de modelos han permitido demostrar el potencial tanto de las vacunas, como de las terapias antivíricas en la reducción del impacto epidemiológico (en términos de incidencia y complicaciones), así como el impacto económico (en términos de recursos médicos, cambios en la productividad y las consecuencias financieras para las economías nacionales) (Burch et al. 2009).

Así, los resultados de las intervenciones farmacéuticas obtenidos mediante el enfoque macroeconómico muestran los mismos resultados que la tradicional evaluación de coste-eficacia, considerando que, en general, la vacunación profiláctica y el uso de antivíricos son efectivos para limitar los efectos de la pandemia de gripe en la economía (Postma et al. 2011).

Mediante esta perspectiva macroeconómica, el programa de evaluación de tecnologías del National Institute for Health Research (NIHR) publicó en el 2009 una revisión sistemática y exhaustiva de la evidencia sobre efectividad clínica y la relación coste-efectividad de los antivíricos como tratamiento de la gripe. Fueron incluidos en el estudio 29 ensayos controlados y aleatorios (2001-2007) donde se comparaban los antivíricos entre sí respecto a placebo o bien respecto a sólo tratamiento sintomático (Burch et al. 2009).

Los resultados mostraban que tanto oseltamivir como zanamivir, son efectivos para reducir la duración de los síntomas (zanamavir 0,5-1 día y oseltamivir 0,5-1,5 días). Sin embargo, resaltaron que el tamaño del efecto era pequeño y que era poco probable que fueran clínicamente significativos en muchos casos, sobre todo en adultos sanos (Burch et al. 2009).

Para pacientes de riesgo (adultos y niños con comorbilidades y los ancianos) el efecto es generalmente más grande y potencialmente más significativo clínicamente que los observados en pacientes sin comorbilidades, sin embargo no llegan a la significación estadística. (La mediana de duración de los síntomas se redujo en 1-2 días con zanamivir y con oseltamivir 0,50-2.75 días). En general, concluyen que las estimaciones del modelo de costo-efectividad son más favorables en las poblaciones en riesgo (Burch et al. 2009).

Además, en esta revisión se insta a la realización de estudios observacionales bien diseñados para evaluar el curso clínico de la gripe en términos de complicación, hospitalización, mortalidad y calidad de vida, así como el impacto en las instituciones sanitarias ya que no es

posible llegar a una conclusión definitiva debido a la escasez de datos (Burch et al. 2009; Rothberg et al. 2003; Ruf et al. 2009 y Oliva et al. 2002).

En España, Galante y Olatz (como parte del equipo de investigación sobre la gripe pandémica en España patrocinado por el Instituto de Salud Carlos III) han publicado recientemente un trabajo cuyo principal objetivo era estimar la utilización de los servicios sanitarios por parte de los pacientes hospitalizados y ambulatorios con gripe A (H1N1) 2009 en España, así como los costes asociados. Se trata de un estudio descriptivo, longitudinal y multicéntrico de pacientes ambulatorios (224) o ingresados (172) con diagnóstico confirmado.

Establecen que el coste por la gripe A H1N1 no difiere mucho de las estimaciones realizadas para la gripe estacional. Las hospitalizaciones y el absentismo laboral representan el coste más alto por paciente. La repercusión económica se establece en 144.773.577 € (IC95% 13.753.043- 383.467.535). Más del 86% de los gastos se debieron a los pacientes ambulatorios (Galante et al. 2012).

1.9.3 EVALUACIÓN DE COSTES SANITARIOS

Cox y col. en 2000 proporcionó una estimación de los costes asociados a la atención sanitaria de la gripe estacional valorando la utilización de los servicios de urgencias y hospitalarios en EEUU. Fueron evaluados un total de 1362 pacientes con gripe de los cuales requirieron hospitalización un 24,4%. Obtuvieron un coste medio por paciente ingresado de 3251,04 \$ con una estancia media hospitalaria de 4,3 días. En este estudio, también describen que el 24 % de los pacientes (pacientes ingresados) supusieron el 88% del coste sanitario global (Cox et al. 2000).

En otro estudio también publicado por Cox y col. se evaluaron los costes sanitarios asociados a los pacientes de gripe con y sin infecciones secundarias bacterianas o víricas.

Un total de 18.000 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, aproximadamente el 94% de los pacientes fueron colocados en la cohorte de solo gripe y los otros 3% cada uno en los grupos con infecciones secundarias. El coste total del tratamiento de la gripe en esta muestra, que se extrajo de una población atendida de aproximadamente 6 millones de pacientes, fue de aproximadamente 12,8 millones de dólares, con más del 35% de esta cantidad atribuido a la atención hospitalaria. Estos datos concuerdan con la literatura, ya que sugiere que las hospitalizaciones son el mayor contribuyente a los costes directos médicos para el tratamiento de la gripe (Sullivan et al. 1996; Cox et al. 2000). La cohorte con infección bacteriana secundaria tuvo el mayor coste total promedio y este ascendió a 5.593 \$ (10.939) por paciente, siendo este grupo muy diferente en cuanto a costes al del resto de grupos ($p < 0,0001$). La diferencia total fue debida principalmente por las diferencias en costos de

hospitalización teniendo un promedio de 0,5 hospitalizaciones por paciente. En la cohorte de pacientes con coinfección bacteriana, el 26% de los pacientes fueron hospitalizados y los gastos de hospitalización representaron casi dos tercios del total (Cox et al. 2000)

1.9.4 ESTUDIOS EN LAS UCI: COSTE-EFECTIVIDAD

A pesar de que las evaluaciones económicas son cada vez más frecuentes en los cuidados intensivos, su elaboración no está estandarizada. La American Thoracic Society en 2002 identificó varios problemas que dificultan el análisis de coste-efectividad (ACE) en el enfermo crítico: los pacientes son complejos, con múltiples problemas e intervenciones, la mayoría de los tratamientos son sólo de apoyo y determinar el efecto de una terapia en particular es complicado debido a la heterogeneidad de los pacientes con diferentes comorbilidades y probabilidades de supervivencia. Finalmente, los datos precisos sobre costes no están fácilmente disponibles (ATS 2002).

Además, no existe un enfoque estandarizado para la medición o valoración los costos. Los resultados típicos en los estudios de la UCI (por ejemplo, mortalidad a corto plazo) no son ideales para los ACE, mientras que los resultados preferidos de los ACE (por ejemplo, supervivencia a largo plazo ajustada por calidad) rara vez son recogidos ya que son datos que sólo pueden ser estimados utilizando modelos y supuestos (ATS 2002).

Los análisis económicos utilizados para comparar tecnologías son cuatro: minimización de costes, coste-beneficio, costo-efectividad y coste-utilidad. Los estudios de minimización de costes son utilizados a menudo como base de decisiones en unidades de críticos ya que suponen que las alternativas a valorar son igualmente eficaces e identifica la mejor opción como aquella asociada a un menor coste. Los análisis de coste-efectividad evalúan los cambios en los costes y los efectos dando relaciones tales como costes por año de vida ganado o coste por superviviente adicional. El análisis de coste-utilidad es un análisis donde los efectos se expresan como utilidades, tales como supervivencia ajustada, por lo que facilita la toma de decisiones entre diferentes intervenciones. La calidad de vida y la evaluación de AVAC (años de vida ajustados por calidad) son difíciles de evaluar en el enfermo crítico, además, la muerte es un resultado frecuente y difícil de cuantificar (Talmor et al. 2006).

Debido a que la realización de un ACE se basa en los costos incrementales, la mayoría de los costos cruciales son aquellos que son mayores y difieren significativamente entre brazos de la comparación. Cuanto mayor es la certeza con la que conocemos estos costos, más confianza podemos tener acerca de la relación coste-efectividad. Prácticamente, esto significa que,

aunque todos los costos mencionados anteriormente deben ser considerados no todo debe ser medido con el mismo nivel de detalle, y algunos pueden ser asumidos.

Respecto al cálculo de los AVAC si bien es cierto que existe una creciente investigación para relacionar la calidad de vida del paciente antes y después de la estancia en UCI, existen problemas metodológicos en su aplicación, sobre todo en pacientes con estancias largas. Otro reto en los estudios de la UCI es la correcta evaluación de la muerte (Talmor et al. 2006).

En resumen, la mayor parte de la evidencia sobre costes de la gripe tienen más de una década y se han realizado mayoritariamente en EEUU. Los estudios disponibles que evalúan el impacto de manera global o el coste por paciente, lo hacen a través de la modelización o simulación, incluso en algunos casos específicamente sobre poblaciones concretas o con perspectivas limitadas y utilizan datos secundarios.

Teniendo en cuenta la evidencia disponible hoy en día y siendo la gripe una de las enfermedades de mayor impacto epidemiológico y máxima relevancia en la gestión de los servicios sanitarios, la evaluación de la utilización de recursos sanitarios y los costes que estos generan debería ser una prioridad.

JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

La mayoría de los datos disponibles sobre la eficacia de los fármacos antivíricos que inhiben la neuraminidasa (NA) se han obtenido a partir de estudios realizados en pacientes con cuadros leves o moderados. Sin embargo, el verdadero impacto del tratamiento antivírico en pacientes críticos es difícil de valorar debido a la falta de estudios aleatorizados. Por ello, los datos obtenidos de estudios observacionales durante la pandemia de gripe A (H1N1) del 2009 y el periodo postpandémico del 2010-2011 pueden contribuir a establecer su efectividad en pacientes graves.

Oseltamivir y zanamivir siguen siendo los únicos fármacos autorizados para la profilaxis y el tratamiento de la infección por gripe A (H1N1), ya que sigue existiendo una sensibilidad superior al 99% según la información obtenida mediante vigilancia epidemiológica.

Durante el período pandémico distintas organizaciones sanitarias coincidieron en que se debía administrar tratamiento antivírico lo antes posible a todas las personas que requirieran hospitalización, que tuvieran una enfermedad progresiva grave o que cursara con complicaciones, y esto debía hacerse con independencia del estado de salud previo o de los antecedentes de vacunación.

La dosis recomendada para adultos fue de 75 mg 2 veces al día, vía oral. Pero, en determinados pacientes críticos, debido a una menor absorción intestinal del medicamento y a un incremento en el volumen de distribución, especialmente cuando requerían ventilación mecánica y presentaban obesidad, se sugirió la necesidad de administrar dosis elevadas de oseltamivir (300 mg/día) (CDC 2009; McSharry et al. 2009; Rello et al. 2009)

La duración del tratamiento antivírico en pacientes críticos fue otro tema de controversia. En pacientes con enfermedad leve o moderada las recomendaciones sugerían una duración de 5 días (tiempo de eliminación del virus). En pacientes críticos, el periodo de eliminación del virus puede prolongarse de forma significativa y podría requerir tratamientos más largos. Y aunque, la persistencia de la eliminación vírica no tiene por qué significar necesariamente actividad infecciosa, las autoridades sanitarias sugirieron que el tratamiento se prolongara al menos 10 o más días hasta que el paciente evolucionara favorablemente o hasta la negativización de la PCR (CDC 2009; McSharry et al. 2009; Rello et al. 2009).

Respecto al impacto del tratamiento antivírico sobre la mortalidad y otros parámetros de evolución, existen pocos estudios al respecto. Una reciente revisión sobre 11 estudios publicados evidenció que las complicaciones de la gripe A (H1N1) se reducen por el uso del antivírico en pacientes tanto de bajo como de elevado riesgo (Falagas et al. 2011).

Por otro lado, diversos estudios muestran una asociación positiva entre el tratamiento precoz y la disminución en la incidencia de complicaciones y una menor mortalidad hospitalaria en pacientes críticos (Rodríguez et al. 2011).

La existencia de diferentes políticas sanitarias en cada una de las comunidades autónomas del Estado Español, la presión social y la de los medios de comunicación, la alerta suscitada por los efectos adversos atribuidos al uso de los antivíricos y el escaso conocimiento del personal sanitario sobre el verdadero impacto de la gripe A, todo ello, podría haber influido en la adherencia a las recomendaciones del tratamiento con antivíricos.

Hasta este momento, la adherencia al tratamiento antivírico durante la pandemia de gripe A del 2009 y del periodo postpandémico no se conoce. Con la realización de esta tesis se pretende valorar el grado de adherencia al tratamiento antivírico en los pacientes críticos y su impacto sobre la evolución y los costes sanitarios.

HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

Las autoridades sanitarias establecieron un conjunto de directrices y estrategias encaminadas a optimizar la terapia antivírica que incorporaban las evidencias y conocimientos disponibles hasta ese momento.

Pese a ello, las recomendaciones se aplicaron según decisiones de cada centro y de cada prescriptor, con lo que se hizo posible la existencia de una brecha entre las recomendaciones emitidas y la práctica habitual que tuvo lugar.

La hipótesis del presente trabajo es que durante la pandemia del gripe del 2009 y el periodo postpandémico del 2010-11, a pesar de existir recomendaciones sobre el manejo de los pacientes críticos, cada centro tomó sus propios criterios y existió una falta de actitud terapéutica homogénea y por ello un bajo grado de adherencia a los protocolos terapéuticos, lo cual influyó de forma negativa en el pronóstico del paciente y los costes sanitarios asociados a su tratamiento.

OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL:

Evaluar y comparar el grado de adherencia a los protocolos de tratamiento emitidos por las autoridades sanitarias durante la pandemia de gripe A (H1N1) del 2009 y el periodo postpandémico del 2010-2011.

4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Comparar las características demográficas, clínicas y de evolución de los pacientes hospitalizados en las UCI españolas durante la pandemia de gripe A (H1N1) 2009 y el periodo postpandémico del 2010-2011.
2. Comparar la utilización del tratamiento antivírico en las UCI españolas durante la pandemia de gripe A (H1N1) 2009 y el periodo postpandémico del 2010-2011. Las variables de estudio serán:
 - 2.1 Descripción del tratamiento: elección del fármaco antivírico.
 - 2.2 Grado de utilización del tratamiento antivírico empírico.
 - 2.3 Tiempo hasta inicio del tratamiento antivírico: precocidad.
 - 2.4 Dosificación del tratamiento antivírico.
 - 2.5 Duración del tratamiento antivírico.
4. Describir y analizar los factores asociados a mortalidad durante la pandemia de gripe A (H1N1) 2009 y el periodo postpandémico del 2010-11.
5. Análisis económico: cálculo del coste de la no adherencia en los subgrupos de pacientes con y sin criterios de gravedad.

METODOLOGÍA

5. METODOLOGÍA

5.1 DISEÑO, ÁMBITO Y SUJETOS DEL ESTUDIO

5.1.1 DISEÑO

Análisis secundario de un estudio prospectivo, observacional de dos cohortes de pacientes adultos, con casos confirmados de gripe A (H1N1) 2009 e ingresados en unidades de críticos (UCI).

5.1.2 ÁMBITO

Es un estudio multicéntrico que se ha sido llevado a cabo con la colaboración de 148 UCI españolas de todas las comunidades autónomas.

Los investigadores y hospitales implicados se muestran en el anexo 1.

5.1.3 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario Joan XXIII (*IRB NEUMAGRIP/11809*). La identidad de los pacientes permaneció en el anonimato y la obtención del consentimiento informado fue considerada innecesaria debido a la naturaleza observacional del estudio.

5.1.4 SUJETOS DEL ESTUDIO

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión de los pacientes fueron: fiebre (38°C), síntomas respiratorios compatibles con tos, dolor de garganta, mialgia o enfermedad de tipo gripal o insuficiencia respiratoria aguda que requirieran ingreso en UCI, y la confirmación microbiológica de la infección por el virus A (H1N1) 2009.

Los datos (véase punto 5.2) se enviaron al centro de referencia del estudio (Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Joan XXIII de Tarragona) por el médico a cargo de revisar las historias clínicas.

Criterios de exclusión

Los niños de 15 años o menores no se incluyeron en el registro.

Periodos analizados

Fueron analizados dos periodos, por un lado la cohorte de diagnosticados de gripe A (H1N1) del 2009 cuyo periodo de infección estaba entre las semanas epidemiológicas 23 a 52 del año 2009 y por otro lado, el período posterior a la pandemia que incluía el brote de gripe acontecido entre las semanas epidemiológicas 50 - 52 del 2010 y las semanas 1 a 9 del 2011.

5.2 VARIABLES Y RECOGIDA DE DATOS

Los datos han sido obtenidos a través de un registro voluntario creado por la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI) y el Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Respiratorias (CIBERES).

Se recogieron aquellas variables relacionadas con datos demográficos, factores de comorbilidad, valores clínicos, resultados microbiológicos y hallazgos radiológicos del paciente al ingreso en la UCI. La tabla 1 muestra las variables recogidas.

Variables recogidas para el estudio	
Datos demográficos y administrativos	Factores de comorbilidad
Centro hospitalario	Presencia de comorbilidades
Ciudad y Comunidad	Asma
Edad	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
Sexo	Insuficiencia cardíaca (IC)
Tiempo entre inicio síntomas e ingreso hospitalario	Insuficiencia renal crónica (IRC)
Tiempo entre inicio síntomas y confirmación de diagnóstico	Enfermedad hematológica
Tiempo entre inicio síntomas e ingreso en UCI	Embarazo
Tiempo entre ingreso hospitalario e ingreso en UCI	Obesidad y Obesidad mórbida (IMC >40),
Vacuna antigripal.	Diabetes mellitus
Estancia UCI y estancia hospitalaria.	Presencia de HIV o SIDA,
Grupo de pacientes: 2009 o 2010/2011	Enfermedad neuromuscular,
	Enfermedad autoinmune, inmunodeficiencia
Presentación clínica	Valores de laboratorio
Neumonía,	Valores de LDH, TGO, TGP, CPK, urea y fibrinógeno
Neumonía vírica primaria	Recuento de leucocitos, plaquetas
Neumonía bacteriana	Creatinina sérica
Reagudización de EPOC	Valor de la PCR
Co infección bacteriana	
APACHE II al ingreso	
SOFA al ingreso	
Infiltrados pulmonares	
Presencia de Insuficiencia renal	
Diálisis y Hemodiafiltración	

Variables relacionadas con el tratamiento	Indicadores de fracaso clínico
Tipo de tratamiento antivírico: oseltamivir o zanamivir	Ventilación mecánica invasiva (VMI)
Tiempo desde inicio de la sintomatología hasta inicio de tratamiento antivírico	Ventilación mecánica no invasiva (VMNI)
Tratamiento antivírico empírico	Días de ventilación mecánica
Dosis de tratamiento antivírico : 150/12h o 75 mg/12h	Existencia de fracaso en VMNI
Duración del tratamiento antivírico	Muerte
	Tiempo hasta muerte
	Shock
	Posición en decúbito prono

Tabla 1: Variables recogidas para el análisis

Con los datos recogidos se crearon nuevas variables para facilitar su análisis:

Variables creadas para el análisis

1. Tratamiento precoz

Se ha considerado tratamiento precoz cuando el tiempo desde el inicio de la sintomatología hasta el inicio del tratamiento antivírico fue menor o igual a 48 h.

2. Duración del tratamiento antivírico (dicotómica)

Tiempo < 10 días o \geq 10 días.

3. Pautas de dosificación:

Se establecieron los siguientes grupos:

- a. 150 mg/12 h + \geq 10 días
- b. 150 mg/12h + < 10 días
- c. 75 mg/12 h + < 10 días
- d. 75 mg/12 h + \geq 10 días

4. Variable “Presencia de criterios de gravedad”

Clasificación de los pacientes según la presencia o no de criterios para la prescripción de dosis altas y mayor duración de tratamiento según el protocolo de manejo del paciente crítico:

- a. Los pacientes con criterios de gravedad debían cumplir como mínimo dos de los siguientes supuestos: presencia de neumonía, obesidad y ventilación mecánica invasiva.
- b. Los pacientes sin criterios no debían cumplir con ninguna combinación de los supuestos anteriores.

5. Adherencia a los protocolos de tratamiento antivírico

En las recomendaciones sobre el tratamiento antivírico, se recogía la posibilidad de la administración de oseltamivir a dosis altas (150 mg/12 h) y con duraciones de tratamiento superiores a 10 días en pacientes con neumonía, especialmente en obesos (IMC>30) argumentando la existencia de mayor volumen de distribución. También se aconsejaba esta dosificación a pacientes graves, sobre todo si requerían ventilación mecánica invasiva.

El resto de pacientes tan solo requería dosis de 75 mg/12h y una duración del tratamiento inferior a 10 días.

Teniendo en cuenta dichas recomendaciones se procedió a establecer una nueva variable que permitiera determinar el grado de adherencia a dichos protocolos para cada uno de los periodos evaluados. Se establecieron 4 grados de adherencia y fueron definidos tal y como se muestra a continuación en la tabla 2.

Grados de adherencia a los protocolos de tratamiento antivírico	
Variable Adherencia	Definición
Adherencia total	Dosis de 150 mg/12h y duración \geq 10 días* Dosis de 75 mg/12 h y duración $<$ 10 días**
Adherencia parcial en dosis	Dosis de 150 mg/12h pero duración $<$ 10 días* Dosis de 75 mg/12 h pero duración \geq 10 días**
Adherencia parcial en duración	Dosis de 75 mg/12h y duración \geq 10 días* Dosis de 150 mg/12h y duración $<$ 10 días**
No adherencia	Dosis de 75 mg/12 h y duración de $<$ 10 días* Dosis de 150 mg/12h y duración \geq 10 días**

*Pacientes con criterios de gravedad y necesidad de altas dosificaciones

**Pacientes sin criterios de gravedad y requerimientos de dosis estándar

Tabla 2: Grados de adherencia al tratamiento antivírico

También fue creada la variable “Adherencia dicotómica”, siendo adherentes solo los pacientes del grupo de “Adherencia total” y no adherentes el resto.

Para determinar la gravedad de la enfermedad, se utilizó la puntuación obtenida en la escala del Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II (Knaus et al. 1985). Este valor se determinó en todos los pacientes dentro de las 24 horas tras el ingreso en la UCI.

La insuficiencia de un órgano se evaluó mediante la escala de evaluación de Fallo Orgánico Secuencial (SOFA) (Vincent et al. 1996) también a las 24 horas tras el ingreso en la UCI.

DEFINICION DE VARIABLES

Criterios de sospecha de A (H1N1)

Los pacientes debían presentar los siguientes síntomas:

- fiebre > 38° C
- malestar general, mialgias, cefalea
- sintomatología respiratoria (tos, expectoración, disnea, dolor torácico, rinorrea)
- podía asociarse a diarrea y vómitos

Variables relacionadas con la complicación o mala evolución de la infección gripal:

- mujeres gestantes
- obesidad
- mayores de 65 años
- EPOC
- Asma (especialmente si habían estado con tratamiento esteroide en el último año)
- Enfermedad cardiovascular (salvo HTA aislada)
- Enfermedad Neoplásica Activa
- Insuficiencia Renal Crónica
- Hepatopatía Crónica
- Diabetes Mellitus
- Inmunosupresión
- Pacientes sometidos a trasplante de órganos
- Enfermedades inflamatorias en tratamiento biológico o inmunosupresor
- Cualquier antecedente que afectara compromiso en el manejo de secreciones respiratorias (trastorno cognitivo, lesionados medulares, epilépticos, trastornos neuromusculares, parálisis cerebral, trastornos metabólicos y presencia de esplenectomía).

Enfermedad pulmonar crónica

Evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, síndrome de apnea obstructiva del sueño, enfermedad intersticial difusa, bronquiectasias, o fibrosis quística.

Diabetes

Incluye los pacientes tratados con insulina o hipoglucemiantes orales, no se incluían los tratados únicamente con dieta.

Cardiopatía crónica

Evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier tipo de cardiopatía crónica, como insuficiencia cardíaca, enfermedad valvular, enfermedad coronaria, cardiopatía, cirugía cardíaca, cardiopatía congénita, etc.

Infección por A (H1N1)

La infección A (H1N1) se confirmó por medio de la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR), en las muestras nasofaríngeas y las secreciones traqueales. Las pruebas para la detección del virus de la gripe A(H1N1) se llevaron a cabo en cada institución o centralizadas en un laboratorio de referencia cuando los recursos locales no estaban disponibles.

Caso confirmado

Se define como caso confirmado aquel que presenta enfermedad respiratoria aguda y determinación bioquímica de infección por el virus A (H1N1) confirmada por el laboratorio. Sólo los casos confirmados han sido incluidos en este trabajo.

Criterios de ingreso en UCI

Los criterios de ingreso en la UCI y las decisiones de tratamiento para todos los pacientes, incluyendo la determinación de la necesidad de intubación y el tipo de terapia con antibióticos u otros antivíricos administrados no estaban estandarizados y fueron realizados por el médico a cargo del paciente.

Shock séptico y disfunción multiorgánica

El shock séptico y la puntuación de disfunción multiorgánica se definieron según los criterios del American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine (Bone et al. 1992).

Neumonía vírica primaria

La presencia de neumonía vírica primaria se definió en aquellos pacientes que presentaban enfermedad con distrés respiratorio agudo e inequívocas opacidades alveolares en las que

participaban dos o más lóbulos de las vías respiratorias y cultivos víricos de sangre durante la fase aguda de la infección por virus de la gripe (Rello et al. 2009).

Coinfección respiratoria

La coinfección respiratoria se define como cualquier tipo de infección respiratoria diagnosticada en los primeros 2 días de hospitalización (Bruneel et al. 2003). Las infecciones que ocurrían después fueron consideradas como nosocomiales. La definición de neumonía asociada a la asistencia sanitaria se basa en las directrices actuales de la American Thoracic Society (ATS 2005).

Obesidad

Los pacientes obesos fueron definidos como aquellos con un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m².

Obesidad mórbida

Los pacientes con obesidad mórbida fueron definidos como aquellos con un índice de masa corporal (IMC) superior a 40 kg/m².

Vacunados

Pacientes que habían recibido previamente la vacuna de la gripe A (H1N1) 2009 monovalente contra la gripe estacional o la vacunación de la campaña 2010-11.

Insuficiencia renal aguda (IRA)

Se diagnosticó insuficiencia renal aguda (IRA) en los pacientes críticamente enfermos afectados por la pandemia de 2009 de la gripe A (H1N1) de acuerdo a los criterios de filtración glomerular y de las definiciones actuales de insuficiencia renal aguda (Bellomo et al. 2004).

Los criterios de diagnóstico para la insuficiencia renal aguda (IRA) fueron: reducción de la función renal de aparición rápida (48 horas) que actualmente se define como: un incremento absoluto de la creatinina sérica mayor o igual a 0,3 mg /dL, un porcentaje de aumento de la creatinina sérica de más de o igual al 50% (1,5 veces respecto al valor basal), o una reducción en la producción de orina (oliguria documentada de menos de 0,5 mL/ kg por hora durante más de seis horas).

La terapia sustitutiva renal (TSR) en el curso de la IRA se inició siempre cuando fue necesario para las siguientes indicaciones: edema pulmonar, oliguria, acidosis metabólica o

hiperpotasemia que no respondía al tratamiento convencional y se definió la uremia como el nitrógeno de urea > 100 mg / dL.

Decúbito prono

Se posicionó al paciente en decúbito prono de acuerdo con el protocolo existente en cada servicio.

Ventilación mecánica (VM)

Se consideró la intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica si el paciente presentaba:

- Aumento del trabajo respiratorio (apertura bucal, aleteo nasal, sudoración, alteración de conciencia, uso de musculatura accesoria, taquipnea severa refractaria, respiración superficial, respiración asincrónica o paradójica).
- Hipoxemia refractaria (saturación arterial de O₂ < 90% pese a oxígeno suplementario en alta concentración / mascarilla reservorio)
- Acidosis respiratoria (pH < 7,35 con pCO₂ > 45 mmHg, o PCO₂ normal o baja pero en ascenso si se asocia acidosis metabólica)
- Presencia de Shock (hipotensión asociada a mala perfusión tisular)

No se recomendaba utilizar la ventilación no invasiva tanto por el riesgo de dispersión de aerosoles como por la escasa probabilidad de éxito, dado que los pacientes con infección pulmonar grave por el nuevo virus de la gripe A (H1N1) que necesitaban ventilación mecánica solían necesitar un periodo prolongado de ventilación y niveles de presión muy elevados.

La VM se debía manejar de acuerdo con los protocolos habituales de cada servicio, siempre garantizando una estrategia de ventilación protectora e intentando minimizar los riesgos de lesión pulmonar inducida por la propia ventilación.

5.3 EVALUACIÓN ECONÓMICA

Existe una amplia documentación sobre economía de la salud en las revistas biomédicas para facilitar la toma de decisiones en base a criterios de medicina basada en la evidencia (MBE) y de eficiencia. A continuación se presenta una descripción de los conceptos básicos necesarios para la realización de informes de evaluación económica.

5.3.1 EVALUACIÓN ECONÓMICA DE ESTRATEGIAS SANITARIAS

Para la realización de un análisis económico es necesario conocer previamente los resultados de eficacia y seguridad de las alternativas a evaluar.

Ante dos estrategias similares y equivalentes entre ellas en cuanto a eficacia y seguridad, se puede realizar un estudio de minimización de costes. En este caso, se calculan los costes directos comparados: coste tratamiento/día y coste tratamiento completo. El coste incremental por paciente será la diferencia entre el coste del tratamiento por paciente de una alternativa y el coste del tratamiento por paciente del tratamiento de referencia. También será posible estimar el impacto económico global que pueda tener la elección de una u otra alternativa.

Por otro lado, es muy habitual que tengamos que evaluar una alternativa que es más eficaz o más segura que el tratamiento de referencia, y al mismo tiempo que sea bastante más costoso que dicho tratamiento estándar. Por ello, el estudio económico irá orientado a estimar cual es el coste-efectividad incremental, es decir, cuántos recursos adicionales deberemos aportar por cada unidad adicional de eficacia. Con este estudio también podremos aproximarnos al impacto global sobre la economía en los hospitales y centros de salud.

Este tipo de estudios se realizan mayoritariamente para la evaluación de diferentes fármacos pero también pueden ser extrapolados a la comparación de diferentes alternativas de tratamiento (adherencia y no adherencia).

Medición de los costes y las consecuencias en la evaluación económica			
Tipo de estudio	Medición/valoración de los costes en ambas alternativas	Identificación de las consecuencias	Medición/valoración de las consecuencias
Análisis de minimización de costes	Euros	Idénticas en todos los aspectos relevantes	Ninguna
Análisis coste-efectividad	Euros	Efecto único de interés, común a ambas alternativas, pero logrado en grados distintos	Unidades naturales (por ejemplo, años de vida ganados, días de incapacidad ahorrados, mm de presión arterial reducidos, etc.)
Análisis coste-utilidad	Euros	Efecto único o efectos múltiples, no necesariamente comunes a ambas alternativas	Años saludables o (más frecuentemente) años de vida ajustados por calidad
Análisis coste-beneficio	Euros	Efecto único o efectos múltiples, no necesariamente comunes a ambas alternativas	Euros

Tabla 3: Tipo de estudios fármaco-económicos. Adaptado de Higgins A et al. 2012.

5.3.2 DEFINICIÓN DE VARIABLES PARA EL CÁLCULO DEL COSTE-EFECTIVIDAD Y DEL COSTE-EFECTIVIDAD INCREMENTAL.

Efectividad:

Se debe partir de los resultados de los ensayos clínicos y/o metanálisis. Los efectos de las opciones comparadas se miden en unidades clínicas según el resultado de dichos estudios, como por ejemplo: proporción de curaciones, supervivencia, ingresos hospitalarios evitados, recidivas evitadas, años de vida ganados (AVG), años de vida ganados ajustados por calidad (AVAC), etc. Los resultados deben ser válidos y fiables y aplicables a nuestros pacientes (validez externa). Debe valorarse bien si las condiciones de inclusión en el ensayo y el tipo de asistencia se pueden generalizar a nuestro centro. (Maynard 1997)

Para el cálculo económico a realizar se utilizaron los datos de supervivencia de la base de datos, si bien hemos de tener en cuenta que no se trata de un ensayo clínico ni de un metanálisis y por ello disminuye la fiabilidad de las conclusiones. Sin embargo, aun con las limitaciones mencionadas, el estudio resulta interesante ya que se trata de la mejor evidencia disponible.

Número necesario de pacientes a tratar (NNT):

El NNT, número necesario de pacientes a tratar para producir una unidad adicional de eficacia, nos orienta tanto sobre la eficacia del fármaco como de la cantidad de recursos necesarios que tenemos que invertir para conseguir un resultado positivo en un paciente. El NNT, es un dato fácil de obtener siempre y cuando la medida de eficacia venga expresada en forma de variable categórica. Por todo ello, para el desarrollo del estudio económico ha sido utilizado este término.

Cálculo del número necesario de pacientes a tratar (NNT)	
El NNT es el inverso de la reducción del riesgo absoluto (1/RRA) y se puede calcular a partir de los resultados de eficacia de un ensayo clínico, aplicando una sencilla fórmula	
Número Necesario a Tratar	Resultados de un estudio:
$NNT = \frac{100}{a-b}$	a: Porcentaje de pacientes del grupo tratado con el nuevo fármaco con resultados de eficacia (brazo experimental). b: Porcentaje de pacientes del grupo tratado con placebo o con el fármaco de referencia con resultados de eficacia (brazo control). a-b: Reducción del riesgo absoluto (RRA) expresado en porcentaje.

Tabla 4: Sistema de cálculo para el número de pacientes a tratar (NNT)

El NNT debe calcularse junto con su intervalo de confianza del 95 %.

De existir en el estudio subgrupos de pacientes con una relación de eficacia diferente (ello es importante para estratificar y establecer un protocolo de indicación del fármaco), se recomienda calcular el NNT para cada subgrupo. Ello ayuda a delimitar los subgrupos de pacientes que más se pueden beneficiar de los efectos del medicamento y establecer las condiciones de uso.

Por este motivo el análisis económico fue realizado en dos subgrupos de pacientes, aquellos sin criterios de gravedad que debían recibir un tratamiento más convencional y para el resto de pacientes con criterios de gravedad y diferentes recomendaciones de tratamiento antivírico.

Coste:

Habitualmente se tienen en cuenta los costes directos sanitarios desde el punto de vista del hospital o desde el punto de vista del sistema público de salud. Una primera aproximación es disponer del coste debido al medicamento. El análisis pormenorizado debe tener en cuenta los costes del resto de recursos empleados (coste por estancias en el hospital, coste por seguimiento y monitorización del paciente, coste por tratamiento de un efecto adverso, etc). El coste global es la suma del coste del medicamento más el coste del resto de recursos.

Para el cálculo del coste del medicamento ha sido utilizado el precio de venta del laboratorio (PVP) si bien este no ha sido contemplado en el cálculo del coste total por ser un valor prácticamente despreciable en comparación con los costes indirectos derivados de la hospitalización.

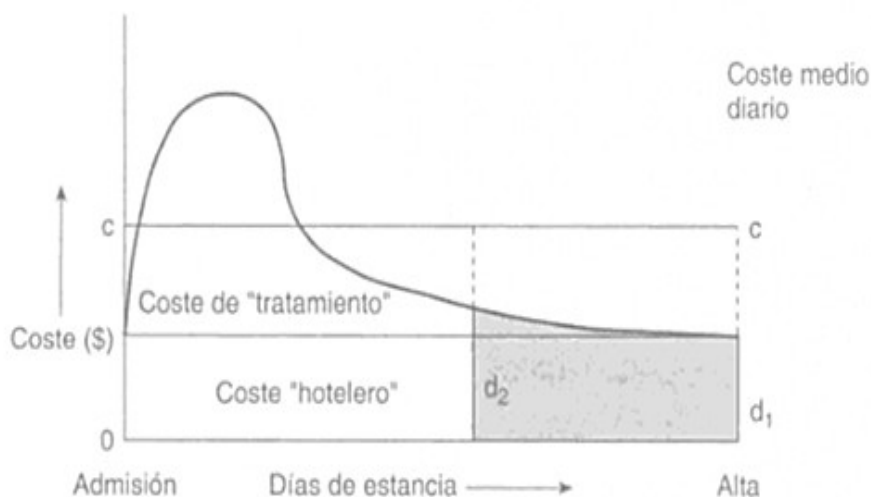


Figura 6: Evolución de los costes hospitalarios. Adaptado de Higgins et al. 2012

El coste de la estancia hospitalaria de las UCI ha sido obtenido a través de los datos publicados en la base de datos SOIKOS de costes sanitarios. En dicha publicación se contabiliza un coste por estancia en UCI de 1153 € (1073 €-1232 €). (SOIKOS 2012)

Coste efectividad medio:

Cociente entre el coste de una alternativa y la cantidad de efecto que produce. Coste de opción a/ Efectividad de opción a = euros por unidad de efectividad de la opción a.

Coste incremental por paciente:

Diferencia entre el coste del tratamiento por paciente de una alternativa y el coste del tratamiento por paciente del tratamiento de referencia: Coste por paciente opción a - Coste por paciente opción b.

Coste efectividad incremental:

Es el coste que supone el conseguir una unidad de efecto adicional sobre la salud, al cambiar de una alternativa a la siguiente. Se utiliza para comparar dos o más opciones. El coste efectividad incremental es el coste del incremento de efectividad cuando se pasa de una alternativa (b) a otra (a).

Una forma alternativa de calcularlo es a partir del NNT, que se puede emplear cuando la medida de efectividad se expresa en forma de una variable categórica. (Tabla 5)

Cálculo coste efectividad incremental
Coste Efectividad incremental = (Coste por paciente de opción a – Coste por paciente de opción b) / (Efectividad de a – Efectividad de b)
Coste Efectividad incremental = NNT x (Coste por paciente de opción a – Coste por paciente de opción b)

Tabla 5: Cálculo del coste efectividad incremental

5.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron analizados utilizando el programa SPSS para Windows 18.0 (SPSS, Chicago, IL, USA.). Se consideró que un valor de $p < 0,05$ era significativo para cualquiera de los análisis.

Las variables categóricas se expresan en porcentaje y las continuas como medias \pm DE o medianas con rango intercuartil (RIC). Por las características demográficas y clínicas de los pacientes, las diferencias entre grupos se evaluaron mediante el test de χ^2 y la prueba exacta de Fisher para variables categóricas. Se emplearon la t de Student o la prueba U de Mann-Whitney para las variables continuas.

Se utilizaron los modelos de regresión logística secuenciales para ajustar el impacto estimado de la terapia antivírica sobre la mortalidad en la UCI debido a que podían existir covariables que podrían ser potenciales factores de confusión. La regresión logística es el algoritmo más usado cuando se desea conocer cómo una serie de factores influyen en una variable cualitativa o categórica dicotómica.

Fueron incluidas en el análisis multivariante aquellas variables que mostraron valores significativos en el análisis univariado ($p < 0,05$), aquellas que estuvieran en la hipótesis o las que fueron consideradas clínicamente significativas. Los resultados se han presentado como *Odds Ratio* (OR) con el 95% de intervalo de confianza (IC). Las posibles variables explicativas fueron controladas por colinealidad antes de su inclusión en los modelos de regresión utilizando la tolerancia y el factor de inflación de la varianza.

El Método de Kaplan-Meier fue utilizado para estimar la probabilidad de supervivencia individual acumulada. Este es un método no paramétrico que asume que los individuos censurados se habrían comportado del mismo modo que los que han sido seguidos hasta el evento. No se hallaron motivos para pensar que se tratara de sujetos peculiares, sino que se consideraron representativos y sin motivos para pensar que tengan mejor o peor pronóstico que el resto.

Con la aplicación de este método ha sido posible así estimar la probabilidad de supervivencia para un periodo dado (60 días).

Para la comparación de curvas de supervivencia se empleó el test de Log-Rank ya que este test tiene en cuenta las diferencias de supervivencia entre grupos en todos los puntos del tiempo que dura el seguimiento. Cuando se comparan varios grupos, el test de Log-Rank detecta la existencia de heterogeneidad. La obtención de un valor estadístico significativo equivale a la existencia de diferencias estadísticamente significativas en al menos uno de los grupos analizados respecto a los otros, si bien no cuenta con la capacidad de determinar cuáles de los grupos son diferentes entre sí.

También ha sido utilizado en el análisis estadístico el modelo de riesgos proporcionales. La regresión de Cox permite analizar variables predictivas dependientes del tiempo, es decir, variables que pueden tomar diferentes valores durante el seguimiento del sujeto, como, por ejemplo la presencia de una complicación durante la evolución de la enfermedad (muerte). Ese método es semi-paramétrico porque no se hace ninguna suposición en la distribución de los cálculos de supervivencia. Su uso está indicado cuando la variable dependiente esté relacionada con la supervivencia de un grupo de sujetos o, en general, con el tiempo que transcurre hasta que se produce en ellos un suceso o evento.

La regresión de Cox se usa para valorar simultáneamente el efecto independiente de una serie de variables explicativas o factores pronósticos sobre la supervivencia o sobre la tasa de ocurrencia de otro fenómeno.

RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1 COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y DE EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS EN LAS UCI ESPAÑOLAS DURANTE LA PANDEMIA DE GRIPE A (H1N1) 2009 Y EL PERIODO POSTPANDÉMICO DEL 2010-2011.

6.1.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Han sido recopilados los resultados de un total de mil cincuenta y ocho pacientes con datos completos e ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) con infección confirmada de gripe A (H1N1) e insuficiencia respiratoria grave de un total de 148 hospitales españoles de diferentes comunidades autónomas.

Del total de pacientes, 661 correspondían a pacientes infectados durante la pandemia de gripe por virus A (H1N1) del año 2009 y el resto, 397 pacientes, corresponden al brote de gripe estacional del año 2010-11.

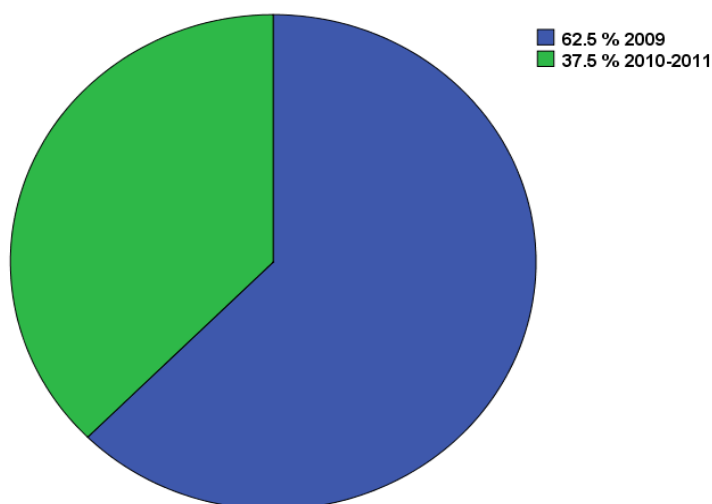


Figura 7: Porcentaje de casos notificados por años

6.1.2 DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LOS CASOS NOTIFICADOS

La distribución de los casos notificados por comunidad se muestra a continuación, en la figura 8.

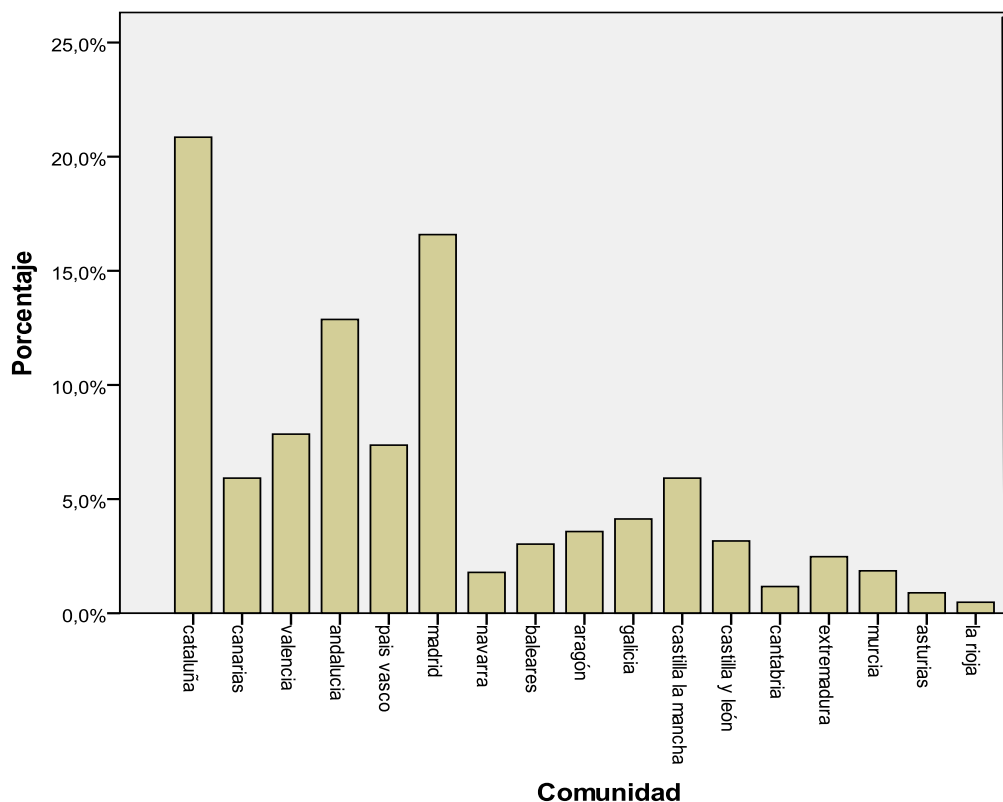


Figura 8: Distribución de la notificación de casos por comunidad autónoma

En general, los porcentajes de comunicación por cada una de las comunidades se mantienen para cada fase de estudio, a excepción del País Vasco que duplica su contribución durante el segundo período estudiado tal y como se muestra en la tabla 6.

Comunidades	2009	2010-2011	Total
Cataluña: n (%)	129 (19,5)	76(19,1)	205 (19,4)
Canarias: n (%)	36 (5,4)	30 (7,6)	66 (6,2)
Valencia: n (%)	53 (8)	28 (7,1)	81 (7,7)
Andalucía: n (%)	83 (12,6)	51 (12,8)	134 (12,7)
País Vasco: n (%)	43 (6,5)	44 (11,1)	87 (8,2)
Madrid: n (%)	111 (16,8)	61 (15,4)	172 (16,3)
Navarra: n (%)	10 (1,5)	12 (3)	22 (2,1)
Baleares: n (%)	23 (3,5)	8 (2)	31 (2,9)
Aragón: n (%)	27 (4,1)	20 (5)	47 (4,4)
Galicia: n (%)	33 (5)	17 (4,3)	50 (4,7)
Castilla la Mancha: n (%)	44 (6,7)	24 (6)	68 (6,4)
Castilla León: n (%)	24 (3,6)	7 (1,8)	31 (2,99)
Cantabria: n (%)	9 (1,4)	1 (0,3)	10 (0,9)
Extremadura: n (%)	20 (3)	11 (2,8)	31 (2,9)
Murcia: n (%)	1 (0,2)	3 (0,8)	4 (0,4)
Asturias: n (%)	12 (1,8)	0	12 (1,1)
La Rioja: n (%)	3 (0,5)	4 (1)	7 (0,7)

Tabla 6: Distribución de la notificación de casos por comunidad autónoma y por año.

6.1.3 DESCRIPCIÓN DEL TIPO DE PACIENTE

Se ha procedido a realizar un estudio comparativo de las características basales de los pacientes atendidos en las dos cohortes (pandemia de gripe A (H1N1) del 2009 y brote estacional del 2010-11), siendo los resultados los que se muestran a continuación en la tabla 7:

Variables	Pandemia 2009 n=661	Pandemia 2010-11 n=397	p
Edad: media (DE)	44,7 (14,6)	50,2 (14,3)	0,001
Sexo masculino: n (%)	378 (57,29)	269 (67,8)	0,01
EPOC: n (%)	108 (16,7)	88 (22,2)	0,03
Asma: n (%)	81 (12,5)	33 (8,3)	0,04
Insuficiencia cardíaca: n (%)	47 (7,3)	40 (10,1)	0,1
Insuficiencia renal crónica: n (%)	33 (5,1)	32 (8,1)	0,06
Diabetes Mellitus: n (%)	82 (12,7)	64 (16,1)	0,1
Embarazo: n (%)	31 (4,8)	14 (3,5)	0,3
Obesidad (IMC >30): n (%)	138 (21,3)	77 (19,4)	0,5
Trastornos autoinmunes: n (%)	21 (3,2)	15 (3,8)	0,7
Enfermedad hematológica: n (%)	40 (6,2)	43 (10,8)	0,01
Enfermedad neuromuscular: n (%)	24 (3,7)	7 (1,8)	0,09
Infección por VIH: n (%)	13 (2)	14 (3,5)	0,1

Tabla 7: Comparación de las características basales de los pacientes ingresados en UCI españolas entre el periodo pandémico del virus de la gripe A(H1N1) del 2009 y el brote postpandémico de gripe estacional del 2010-11.

Tal y como muestran los datos analizados, los pacientes del brote de gripe estacional del 2010-11 fueron en mayor frecuencia hombres, de mayor edad y presentaron más comorbilidades en cuanto a EPOC y enfermedades hematológicas que los pacientes infectados e ingresados en las UCI para la pandemia de gripe A (H1N1) del 2009.

A continuación se analizan con mayor detalle aquellos factores diferenciales existentes de manera significativa entre ambos periodos.

EDAD

Los pacientes del brote estacional del 2010 presentaron una media de edad superior, de 50,2 (14,3) años versus los 44,7 (14,6) años para los pacientes de la pandemia del 2009, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001$).

La figura 9 muestra el comportamiento de diferentes grupos de edad para cada uno de los periodos evaluados. Existieron diferencias en todos los grupos de edad pero los pacientes de más de 50 años fueron más frecuentes en el periodo postpandémico del 2010-11.

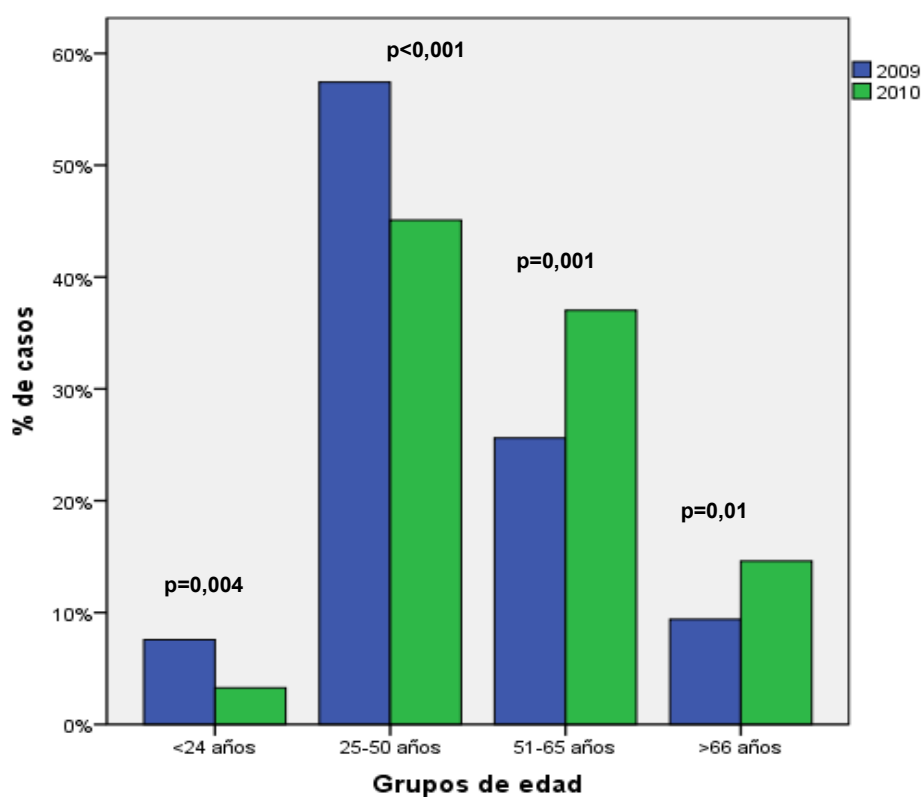


Figura 9: Distribución de diferentes grupos de edad por periodo evaluado

DISTRIBUCIÓN DE LAS VARIABLES DE COMORBILIDAD

En ambos periodos de estudio, los pacientes presentaron similares factores de comorbilidad. No se observaron diferencias en cuanto a comorbilidades entre ambos periodos a excepción de EPOC, asma y presencia de antecedentes de enfermedad hematológica tal y como se muestra en la figura 10:

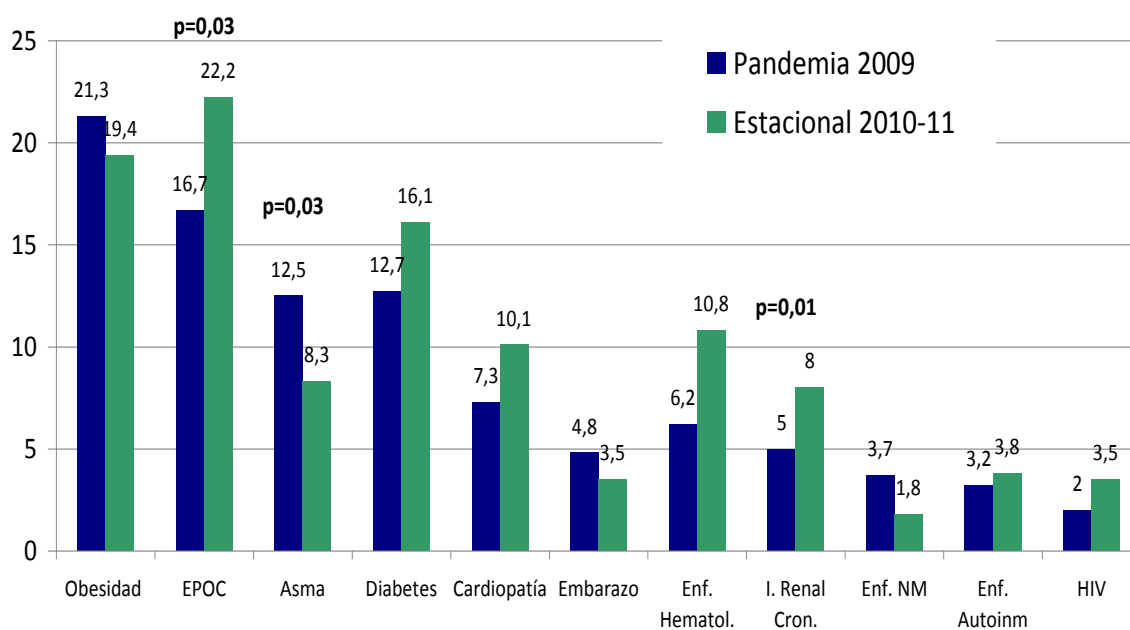


Figura 10: Distribución de comorbilidades por periodo evaluado. % de casos

6.1.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE EVOLUCIÓN.

Se procedió a analizar diferentes variables clínicas y de evolución para poder describir las características de la población en ambas cohortes de pacientes.

En la siguiente tabla se muestran los resultados de las variables evaluadas.

Variables	Pandemia 2009 n=661	Pandemia 2010-11 n=397	p
Gravedad			
APACHE II: media (DE)	13,9 (7,2)	16,2 (7,7)	<0,001
SOFA: media (DE)	5,7 (3,6)	6,2 (4,0)	0,03
Manifestaciones clínicas			
Neumonía vírica primaria: n (%)	546 (69,5)	267 (67,3)	0,4
EPOC reagudizado: n (%)	36 (5,5)	24 (6,1)	0,8
Coinfección bacteriana	99 (15,2)	76 (19,2)	0,1
Variables asistenciales			
Estancia media en UCI	13,53 (14,34)	13,88 (13,82)	0,69
Estancia media en hospitalización	20,8 (17,83)	20,01 (16,97)	0,47
Días desde inicio síntomas hasta ingreso hospitalario: media (DE)	4,28 (2,7)	4,92 (3,4)	0,02
Días desde la hospitalización hasta ingreso en UCI: media (DE)	1,86 (2,1)	2,37 (3,8)	0,016
Días de hospitalización hasta el diagnóstico: media (DE)	2,32 (2,1)	6,69 (3,9)	<0,001
Indicadores de evolución			
Shock séptico: n (%)	295 (45,5)	224 (56,4)	0,001
Ventilación mecánica: n (%)	471 (71,3)	326 (82,1)	<0,001
Ventilación mecánica invasiva: n (%)	404 (61,2)	269 (66,8)	0,02
Posición en decúbito prono: n (%)	95 (14,7)	82 (20,7)	0,01
Insuficiencia renal aguda (IRA): n (%)	136 (21,7)	112 (39,3)	0,005
Diálisis: n (%)	20 (3,1)	29 (7,3)	0,002
Mortalidad en las UCI: n (%)	144 (21,8)	119 (30)	0,003

Tabla 8: Diferencias entre la presentación clínica durante la pandemia de gripe del virus A (H1N1) 2009 y el periodo postpandémico del 2010-11.

Abreviaciones: APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment).

Al analizar los datos reflejados en la tabla 8, podemos establecer que los pacientes ingresados en las UCI españolas durante el brote de gripe estacional del 2010-11 presentaron un mayor nivel de gravedad evidenciado por los valores del APACHE II y del SOFA que aquellos ingresados en la pandemia del 2009.

La presencia de neumonía vírica primaria se documentó en un total de 723 (68,4%) pacientes, sin que existieran diferencias significativas entre los dos periodos evaluados.

En 175 (16,6%) pacientes, se presentó simultáneamente una coinfección respiratoria al ingreso en la UCI, siendo un porcentaje de pacientes similar en ambos periodos.

Respecto a la distribución de las variables asistenciales, no hubo diferencias entre periodos en lo respectivo a la estancia media ni a la estancia hospitalaria. Durante el periodo postpandémico, los pacientes ingresaron mas tarde en el hospital tras el inicio de la sintomatología, hubo mayor retraso hasta el traslado a UCI y también existió un retraso en el diagnóstico.

Respecto a los indicadores de evolución del estado del paciente, cabe destacar que los pacientes afectados por el brote estacional del 2010-11 presentaron una prevalencia mayor de shock, recibieron con más frecuencia ventilación mecánica, se utilizaron con más frecuencia los procesos de hemofiltración y la mortalidad se incrementó.

6.2 COMPARACIÓN DE LA UTILIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIVÍRICO EN LAS UCI ESPAÑOLAS DURANTE LA PANDEMIA DE GRIPE A (H1N1) 2009 Y EL PERIODO POSTPANDÉMICO DEL 2010-2011.

Han sido analizados los siguientes elementos relacionados con el tratamiento antivirico administrado: existencia o no de un tratamiento antivirico empírico, inicio de tratamiento antivirico precoz (inferior o igual a 48 h tras inicio de sintomatología), tipo de antivirico prescrito, dosificación y duración del tratamiento.

Los resultados obtenidos son los siguientes:

Tratamiento antivirico			
Variables	Pandemia 2009 n=661	Postpandémico n=396	p
Tratamiento con oseltamivir: n (%)	643 (99,1)	383 (96,7)	0,008
Tratamiento con zanamivir: n (%)	4 (0,69)	25 (6,3)	<0,001
Tratamiento antivirico empírico: n (%)	463 (72,9)	274 (71)	0,517
Días des de inicio síntomas hasta la administración de tratamiento antivirico: media (DE)	4,7 (2,9)	5,7 (3,6)	<0,001
Tratamiento antivirico precoz (<48h): n (%)	153 (23,9)	61 (15,8)	0,002
Uso de altas dosis del fármaco antivirico: n (%)	453 (72,9)	212 (55,4)	<0,001
Duración del tratamiento antivirico: media (DE)	9,6 (4,26)	8,88 (3,8)	0,005

Tabla 9: Comparación de diferentes variables que definen el tratamiento antivirico entre ambos periodos.

6.2.1 DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO: ELECCIÓN DEL FÁRMACO ANTIVÍRICO

Tal y como se muestra en la tabla 10, los pacientes del brote gripal del 2010-2011 recibieron con menor frecuencia tratamiento con oseltamivir, aunque el uso global de antivírico fue similar en los dos periodos.

Tratamiento antivírico			
Variables	Pandemia 2009 n=661	Postpandémico n=396	p
Tratamiento con oseltamivir: n (%)	643 (99,1)	383 (96,7)	0,008
Tratamiento con zanamivir: n (%)	4 (0,69)	25 (6,3)	<0,001

Tabla 10: Comparación de diferentes variables que definen el tratamiento antivírico entre ambos periodos

Durante el período de estudio de la fase pandémica de gripe A (H1N1) del 2009 tan solo un total de 4 pacientes recibieron tratamiento con zanamivir durante su ingreso en la UCI. Todos ellos habían recibido previamente tratamiento con oseltamivir.

Durante la fase post pandémica del 2010-2011, el uso de este antivírico cambió, apreciándose un incremento en su prescripción (6,3% vs. 0,69 % p <0,001).

ANÁLISIS DE LOS POSIBLES FACTORES CONDICIONANTES DEL USO DE ZANAMIVIR EN EL PERIODO POSTPANDÉMICO.

Han sido analizados todos aquellos condicionantes que pudieran haber determinado la prescripción de zanamivir durante el período postpandémico 2010-2011: factores de comorbilidad (EPOC, asma, IRC), factores relacionados con la gravedad (VM, depuración renal) y los relacionados con el propio tratamiento antivírico (tratamiento precoz, empírico, etc.).

A continuación se muestran los resultados obtenidos:

Tratamiento con zanamivir 2010-2011			
Comorbilidades	Si (n=25)	No (n=372)	p
Presencia de comorbilidades: n (%)	18 (72)	281 (75,5)	0,64
EPOC: n (%)	6 (24)	82 (22)	0,81
Asma: n (%)	1 (4)	32 (8,6)	0,71
Insuficiencia renal crónica: n (%)	3 (12)	29 (7,8)	0,44
Obesidad: n (%)	3 (12)	135 (36,3)	0,015
Inmunodepresión: n (%)	11 (44)	75 (20)	0,01
Manifestaciones clínicas			
Neumonía vírica primaria: n (%)	18 (72)	249 (66,9)	0,66
EPOC reagudizado: n (%)	3 (12)	21 (5,7)	0,19
Coinfección bacteriana	4 (16)	72 (19,4)	0,79
Variables asistenciales			
Estancia media en UCI: media (DE)	21,24 (19,9)	13,39 (13,2)	0,06
Días desde la hospitalización hasta ingreso en UCI: media (DE)	3,08 (4,76)	2,32 (3,75)	0,16
Días de hospitalización hasta el diagnóstico: media (DE)	4,76 (2,9)	6,82 (3,94)	0,011
Indicadores de evolución			
Shock: n (%)	15 (60)	209 (56,2)	0,84
Ventilación mecánica: n (%)	23 (92)	303 (81,5)	0,28
Diálisis: n (%)	2 (8)	27 (7,3)	0,7
Variables asociadas a tratamiento			
Tratamiento previo con oseltamivir: n (%)	21 (84)	4 (16)	0,006
Vacuna: n (%)	5 (20)	17 (4,6)	0,008
Tratamiento antivírico empírico: n (%)	11 (45,8)	263 (72,7)	0,009

Tabla 11: Variable relacionadas al tratamiento antivírico con zanamivir durante el periodo postpandémico 2010-11.

De los datos obtenidos en la tabla 11, podemos observar que aquellos pacientes que fueron tratados con zanamivir, un elevado porcentaje (84%) habían sido tratados previamente con

oseltamivir, fueron diagnosticados de manera más temprana (4,76 días) y que habían sido inmunizados con la vacuna antes de la infección.

En general, la proporción de obesos fue menor pero presentaban inmunodepresión con mayor frecuencia y no habían recibido el tratamiento antivírico de manera empírica.

El 45% de estos pacientes se localizaron en Barcelona y el 41% en Madrid.

6.2.2 GRADO DE UTILIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIVÍRICO EMPÍRICO

En cuanto al tratamiento antivírico empírico, este fue administrado a los pacientes de acuerdo a los protocolos locales aunque, todos ellos bajo directrices generales emitidas por las autoridades sanitarias.

Al realizar un análisis por año, se observa que no hubo diferencias en cuanto a la utilización del tratamiento antivírico empírico (72,9 % vs. 71% $p = 0,5$) tal y como se mostraba en la tabla 9.

Los factores que condicionaron la indicación del tratamiento antivírico empírico (en pacientes que finalmente estuvieron ingresados en las UCI españolas) fueron diferentes para cada uno de los periodos estudiados.

A continuación se muestra la distribución de las variables que podían haber condicionado un tratamiento empírico antivírico en ambos periodos:

Factores de riesgo	Pandemia 2009			Periodo postpandémico 2010-11		
	n=661			n=397		
	Si empírico n=463	No empírico n=198	p	Si empírico n=274	No empírico n=123	p
Edad: media (DE)	43,5 (13,9)	48,0 (16,4)	0,001	49,1 (13,5)	52,4 (15,6)	0,041
Sexo masculino: n (%)	255 (55,4)	108 (62,8)	0,104	187 (68,2)	74 (66,1)	0,720
> 1 morbilidad subyacente: n (%)	315 (69,2)	131 (77,5)	0,046	200 (73)	89 (79,5)	0,198
EPOC: n (%)	70 (15,4)	35 (20,7)	0,119	52 (19)	32 (28,6)	0,042
Asma: n (%)	55 (12,1)	22 (13)	0,784	18 (6,6)	13 (11,6)	0,103
Insuficiencia cardíaca: n(%)	26 (5,5)	16 (9,5)	0,107	19 (6,9)	18 (16,1)	0,008
Insuficiencia renal crónica: n (%)	18 (4)	14 (8,3)	0,04	17 (6,2)	12 (10,7)	0,139
Diabetes mellitus: n (%)	49 (10,8)	28 (16,6)	0,056	43 (15,7)	18 (16,1)	1
Obesidad (IMC>40): n (%)	75 (16,5)	25 (14,8)	0,713	51 (18,6)	10 (8,9)	0,021
Inmunodeficiencia: n (%)	54 (11,9)	20 (11,8)	1	49 (17,9)	35 (31,3)	0,006
Enfermedad neuromuscular: n (%)	13 (2,9)	9 (5,3)	0,147	3 (1,1)	4 (3,6)	0,112
VIH: n (%)	9 (2)	4 (2,4)	0,757	10 (3,6)	4 (3,6)	1
Embarazo: n (%)	19 (4,2)	9 (5,3)	0,520	12(4,4)	2 (1,8)	0,367
Neumonía vírica: n (%)	336 (72,7)	103 (60,9)	0,006	199 (72,6)	65 (58)	0,008
EPOC exacerbación: n (%)	21 (4,6)	14 (8,3)	0,078	11 (4)	11 (9,8)	0,05
Coinfección bacteriana: n (%)	63 (13,7)	33 (19,3)	0,104	52 (19)	22 (19,6)	0,888
Vacunación: n (%)	--	--	--	16 (5,8)	6 (5)	1

Tabla 12: Variables relacionadas con la prescripción de tratamiento antivírico de manera empírica durante los dos periodos evaluados.

Tal y como muestran los datos de la tabla 12, los pacientes que ingresaron en las UCI españolas durante la pandemia de gripe A (H1N1) del 2009, recibieron tratamiento antivírico empírico en un 72,9%.

Durante este periodo, los pacientes con tratamiento antivírico empírico eran más jóvenes (43,5 [13,9] vs. 48 [16,4] años; p=0,01), presentaban menos comorbilidades (69,2% vs. 77.5 % p=0,046), menor frecuencia de IRC (4% vs. 8,3% p=0,04) pero presentaron neumonía vírica con mayor frecuencia (72,7 vs. 60,9 p =0,006).

En cuanto al período postpandémico del 2010-2011, el porcentaje de pacientes que recibió tratamiento antivírico empírico fue un 71 %.

El tratamiento empírico se administró a pacientes más jóvenes (49,1 [13.5] vs. 52,4 [15.6] años $p=0,041$), con menor porcentaje de comorbilidad a excepción de la obesidad mórbida.

La prescripción del tratamiento antivírico empírico en pacientes con signos de neumonía vírica fue también más frecuente (72,6 vs. 58 $p=0,008$).

TRATAMIENTO ANTIVÍRICO EMPÍRICO: COMPARACIÓN 2009 vs. 2010-11

Se procedió a establecer si existían diferencias clínicas o epidemiológicas en los pacientes con tratamiento antivírico empírico. Los resultados fueron los siguientes:

Pacientes con tratamiento empírico			
Variables	Pandemia 2009 n=463	Periodo 2010-11 n=274	p
Sexo masculino: n (%)	255 (55,4)	187 (68,2)	0,001
Edad: media (DE)	43,5 (13,9)	49,1 (13,5)	< 0,001
> 1 morbilidad subyacente: n (%)	315 (69,2)	200 (73)	0,314
Asma: n (%)	55 (12,1)	18 (6,6)	0,016
Enfermedad autoinmune: n (%)	15 (3,3)	4 (1,5)	0,155
Obesidad mórbida (IMC>40): n (%)	75 (16,5)	51 (18,6)	0,480
EPOC: n (%)	70 (15,4)	52 (19)	0,220
Insuficiencia cardíaca: n (%)	26 (5,7)	19 (6,9)	0,527
Inmunodeficiencia: n (%)	54 (11,9)	49 (17,9)	0,028
Insuficiencia renal crónica: n (%)	18 (4)	17 (6,2)	0,210
Embarazo: n (%)	19 (4,2)	12 (4,4)	1
Enfermedad hematológica: n (%)	28 (6,2)	28 (10,2)	0,061
VIH/SIDA: n (%)	9 (2)	10 (3,6)	0,229
Enfermedad neuromuscular: n (%)	13 (2,9)	3 (1,1)	0,190
Neumonía vírica: n (%)	336 (72,7)	199 (72,6)	1
Diabetes: n (%)	49 (10,8)	43 (15,7)	0,065
Coinfección bacteriana: n (%)	63 (13,7)	52 (19)	0,059

Tabla 13: Comparación de las características basales de los pacientes que recibieron tratamiento empírico entre la pandemia del 2009 y el brote postpandémico del 2010-11.

Tal y como muestran los resultados no se mostraron claras discrepancias en las pautas con tratamiento antivírico empírico en ambos periodos.

Tan solo se observaron diferencias significativas en la edad, 49,1 (13.51) años vs. 43,5 (13.99) años ($p=0,001$), mayor porcentaje de hombres (68,2% vs. 55,4 % $p<0,001$) e inmunodeficiencia (17,9 % vs. 11,9 % $p 0.028$) en el periodo postpandémico 2010-11.

Una vez establecido cómo se comportaban las variables respecto a la prescripción del tratamiento antivírico de forma empírica (tabla 12), se procedió a construir un modelo multivariante y así intentar determinar qué variables se podrían asociar de forma independiente con la prescripción del tratamiento antivírico empírico.

En dicho modelo se introdujeron las siguientes variables que para alguno de los periodos evaluados había mostrado una posible asociación (Tabla 13): edad, comorbilidades (obesidad mórbida, insuficiencia cardíaca, EPOC, inmunodeficiencia, IRC) y presencia de neumonía vírica. También fueron incluidas la variables sexo y embarazo por considerarse clínicamente importantes como criterio de prescripción.

Se construyó un modelo para cada período evaluado y uno global.

Los resultados se muestran a continuación:

Tratamiento antivírico empírico						
Variables	Pandemia 2009			Periodo postpandémico 2010-11		
	OR	IC 95 %	p	OR	IC 95 %	p
Sexo	0,670	0,438-1,025	0,065	1,216	0,720-2,051	0,464
Edad	0,980	0,965-0,995	0,009	0,996	0,977-1,016	0,709
Inmunodeficiencia	1,989	0,558-7,091	0,282	0,339	0,146-0,792	0,012
Obesidad mórbida	1,042	0,605-1,795	0,883	2,136	0,976-4,672	0,057
Embarazo	0,367	0,143-0,943	0,037	1,565	0,305-8,043	0,592
Neumonía vírica	1,342	0,783-2,298	0,285	2,175	1,077-4,390	0,03
Coinfección bacteriana	0,794	0,421-1,497	0,475	0,848	0,460-1,563	0,598

Tabla 14: Variables relacionadas con la prescripción del tratamiento antivírico de manera empírica para cada periodo.

Tal y como muestran los resultados de la tabla anterior, para el periodo pandémico del 2009, no existió ningún factor que favoreciera la prescripción del tratamiento empírico. Por el contrario, la edad y el embarazo fueron los factores que contribuyeron a la no prescripción.

Por otro lado, en el 2010-11 tan solo la presencia de síntomas de neumonía vírica se asoció con mayor posibilidad de instauración de tratamiento empírico.

Con el modelo global, se confirma que tan solo la presencia de neumonía vírica se asoció al inicio empírico del tratamiento antivírico.

Tratamiento antivírico empírico global			
n=1058			
Variables	OR	IC 95 %	p
Edad	0,987	0,976-0,999	0,031
Neumonía vírica	1,604	1,059-2,427	0,026

Tabla 15: Variables relacionadas en la prescripción del tratamiento antivírico de manera empírica.

6.2.3 TIEMPO HASTA INICIO DEL TRATAMIENTO ANTIVÍRICO

Para la pandemia de gripe A (H1N1) del 2009 la media de días que transcurrieron desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento antivírico fue de 4,7 (2,9) días. Para el periodo postpandémico del 2010-11, este tiempo fue significativamente superior 5,7 (3,6) días.

Existió pues, un retraso en el inicio del tratamiento antivírico durante el período postpandémico del 2010-2011 respecto al inicio de la terapia antivírica de la fase pandémica del 2009 tal y como se muestra a continuación:

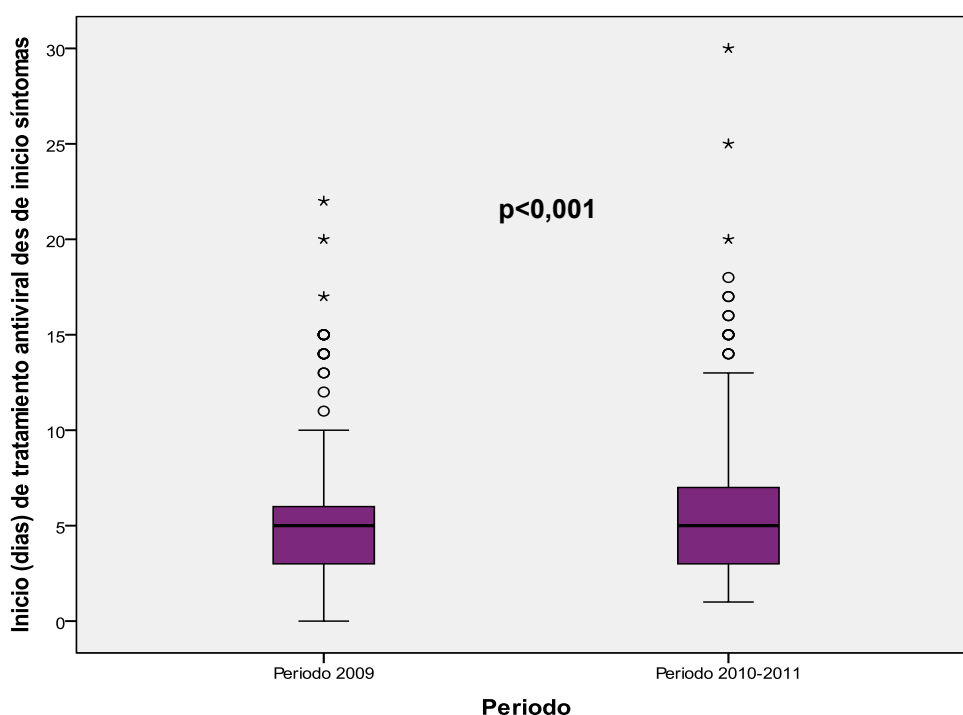


Figura 11: Representación del tiempo hasta inicio de tratamiento antivírico en ambos periodos

Al analizar con detalle la distribución del periodo de tiempo transcurrido entre el inicio de la sintomatología y el inicio del tratamiento antivírico para los dos periodos obtenemos el siguiente gráfico:

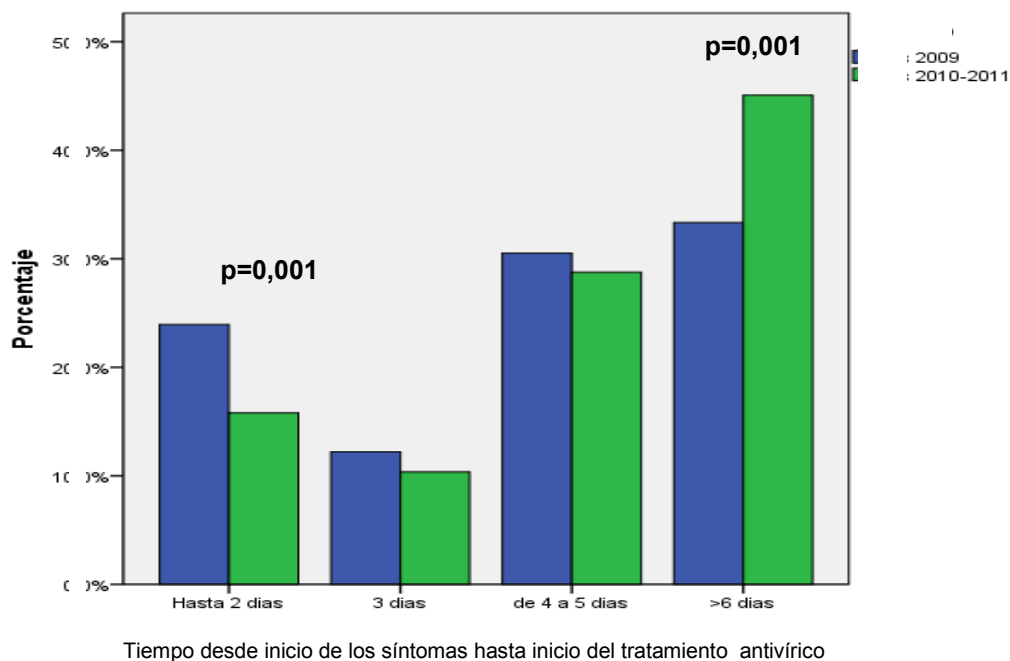


Figura 12: Distribución del tiempo hasta el inicio de la terapia antivírica en ambos periodos

Se puede observar que el periodo pandémico se asoció con un mayor porcentaje de tratamientos precoces, mientras que el periodo postpandémico se asoció con un mayor porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento pasados 6 días tras el inicio de la sintomatología (45,1 % vs. 33,3 % de la pandemia 2009; $p < 0,001$).

Tal y como se muestra en la figura 13, recibieron tratamiento precoz (≤ 48 h) un 23,9% de los pacientes del periodo pandémico del 2009 vs. un 15,8% del periodo postpandémico ($p=0,001$).

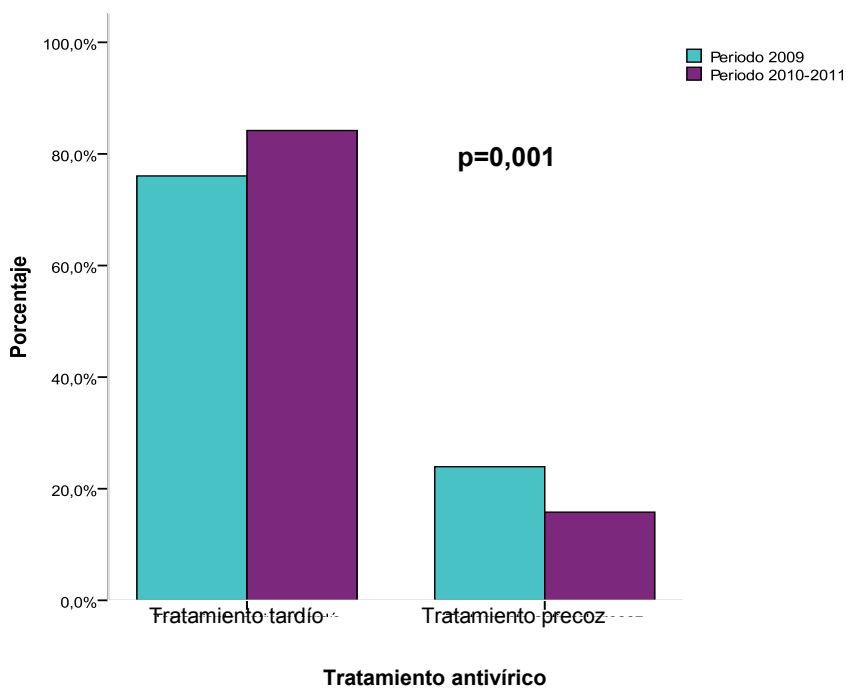


Figura 13: Distribución del tratamiento antivirico precoz en ambos periodos

El 76,1% de los pacientes del periodo pandémico y el 84,2 % de los pacientes del periodo postpandémico del 2010-11 recibieron tratamiento antivirico pasadas las 48 h del inicio de la sintomatología (periodo recomendado en las guías de tratamiento y manejo del paciente infectado).

A continuación se muestran las características de los pacientes según recibieran o no tratamiento precoz en cada uno de los periodos evaluados:

Factores de riesgo	Pandemia 2009			Periodo postpandémico 2010-11		
	Inicio temprano (≤48 h)	Inicio tardío (>48 h)	p	Inicio temprano (≤48 h)	Inicio tardío (>48 h)	p
	n=153	n=486		n=62	n=325	
Sexo masculino: n(%)	86 (56,2)	279 (57,8)	0,779	39 (63,9)	222 (68,3)	0,551
Edad: media (DE)	45,3(15,6)	44,3 (14)	0,416	51,4 (13,4)	49,8 (14,4)	0,562
Asma: n(%)	37 (24,7)	41 (8,6)	<0,001	7 (11,5)	24 (7,4)	0,303
EPOC: n(%)	31 (20,7)	75 (15,7)	0,17	21 (34,4)	63 (19,4)	0,017
Insuficiencia cardiaca: n(%)	10 (6,7)	32 (6,7)	1	16 (9,8)	31 (9,5)	1
IRC: n(%)	5 (3,3)	27 (5,7)	0,296	5 (17,2)	24 (7,4)	0,793
En hematológica: n(%)	14 (9,3)	26 (5,5)	0,123	8 (13,1)	34 (10,5)	0,507
Embarazo: n(%)	5 (3,3)	24 (5,0)	0,506	0	14 (4,3)	0,139
IMC>40: n(%)	17 (11,3)	84 (17,6)	0,075	7 (11,5)	54 (16,6)	0,443
Diabetes: n(%)	21 (14)	54 (11,3)	0,388	12 (19,7)	49 (15,1)	0,345
HIV: n(%)	2 (1,3)	11 (2,3)	0,743	2 (3,3)	12 (3,7)	1
Enf. neuromuscular: n(%)	8 (5,3)	15 (3,1)	0,218	0	7 (2,2)	0,603
Enf. autoinmune: n(%)	4 (2,7)	16 (3,4)	0,796	14 (23)	70 (21,5)	0,866
Inmunodepresión: n(%)	21 (14)	54 (11,3)	0,388	21 (14)	54 (11,3)	0,388
Comorbilidad: n(%)	113 (75,3)	336 (70,4)	0,256	49 (80,3)	240 (73,8)	0,336
Neumonía vírica: n(%)	96 (63,6)	346 (71,6)	0,068	36 (59)	228 (70,2)	0,099

Tabla 16: Distribución de las comorbilidades en pacientes con y sin tratamiento precoz en ambos periodos.

Puede observarse que, en la fase pandémica del 2009, en el grupo de los pacientes que habían recibido tratamiento empírico precoz existía mayor proporción de asmáticos (24,7 % vs. 8,6% $p < 0,001$) mientras que en la fase postpandémica del 2010-2011, fue mayor la presencia de EPOC (34,4 % vs. 19,4 % $p = 0,017$).

La tabla 17 muestra los resultados de comparar el grupo de los pacientes con inicio de tratamiento antivírico precoz en ambos periodos:

Inicio precoz de la terapia antivírica (≤ 48 h)			
Variables	Pandemia 2009 n=153	Postpandemia 2010-11 n= 62	p
Sexo masculino: n (%)	86 (56,2)	39 (63,9)	0,357
Edad: media (DE)	45,34 (15,6)	51 (13,4)	0,562
Asma: n (%)	37(24,7)	7(11,5)	0,039
EPOC: n (%)	31(20,7)	21(34,4)	0,052
Insuficiencia cardiaca: n (%)	10 (6,7)	16 (9,8)	0,406
IRC: n (%)	5 (3,3)	5 (17,2)	0,157
Enfermedad hematológica: n (%)	14 (9,3)	8 (13,1)	0,458
Embarazo: n (%)	5 (3,3)	0	0,324
IBM>40: n (%)	17 (11,3)	7 (11,5)	1
Diabetes: n (%)	21 (14)	12 (19,7)	0,304
VIH: n (%)	2 (1,3)	2 (3,3)	0,581
Enfermedad neuromuscular: n (%)	8 (5,3)	0	0,108
Enfermedad autoinmune: n (%)	4 (2,7)	14 (23)	1
Inmunodepresión: n (%)	21 (14)	21 (14)	0,152
Comorbilidad: n (%)	113 (75,3)	49 (80,3)	0,477
Neumonía global: n (%)	117 (77)	48 (78,7)	0,857
Neumonía primaria vírica: n (%)	96 (63,6)	36 (59)	0,536

Tabla 17: Comparación de la distribución de comorbilidades en los pacientes con tratamiento antivírico precoz en ambos periodos.

Tal y como muestran los datos, no se observaron diferencias entre los pacientes con tratamiento precoz en ambos periodos, con excepción de un menor porcentaje de pacientes asmáticos, en el período postpandémico (11,5% vs. 24,7% $p=0,039$).

RELACIÓN ENTRE TRATAMIENTO PRECOZ Y ESTANCIA

En cuanto a las repercusiones que pudiera conllevar un inicio de tratamiento tardío se ha procedido a determinar las medias de estancia en la UCI, en ambos periodos evaluados y para cada uno de los grupos de tratamiento establecidos:

Estancia en UCI: media (DE)	Inicio precoz (≤ 48 h)	Inicio tardío (> 48 h)	p
Pandemia 2009	11,62 (12,81)	14,25 (14,89)	0,031
Post pandemia 2010-2011	12,96 (12,85)	14,68 (13,72)	0,04
Significación (p)	0,78	0,89	

Tabla 18: Estancias en UCI en función del tratamiento precoz en ambos periodos.

Ambos grupos se comportaron igual respecto al inicio del tratamiento y la duración de la estancia en UCI. Al realizar el mismo análisis respecto a la estancia hospitalaria se obtienen resultados similares.

Así, al proceder a evaluar de nuevo la influencia del retraso en el inicio antivírico, en ambas estancias, para el conjunto global de los pacientes se obtiene los siguientes resultados:

Estancia: media (DE)	Inicio precoz (≤ 48 h)	Inicio tardío (> 48 h)	p
Estancia en UCI	11,99 (12,97)	14,41 (14,46)	0,034
Estancia Hospitalaria	19,19 (16,45)	22,9 (18,28)	0,015

*(los datos de estancia han sido calculados sólo con los pacientes vivos)

Tabla 19: Comparación de la distribución de las estancias en la totalidad de los pacientes en función del uso del tratamiento antivírico precoz .

Los resultados muestran claramente que un inicio de tratamiento antivírico precoz, disminuía la estancia hospitalaria y la estancia en UCI de manera significativa.

Para la detección de los factores condicionantes que influyeron en un inicio de tratamiento precoz se realizó una regresión logística donde se evaluaron la presencia de variables descritas en la tabla 16: comorbilidades (asma, enfermedad autoinmune, obesidad mórbida, EPOC, insuficiencia cardíaca, inmunodeficiencia, insuficiencia renal, edad, embarazo, enfermedad hematológica, VIH, enfermedad neuromuscular, diabetes), el sexo y la presencia de coinfección bacteriana y de neumonía en el diagnóstico.

Este análisis se realizó para cada uno de los periodos evaluados y en global.

Tratamiento antivírico precoz						
Variables	Pandemia 2009			Periodo postpandémico 2010-11		
	OR	IC 95 %	p	OR	IC 95 %	p
Asma	4,04	2,22-7,37	<0,001	0,96	0,35-2,65	0,98
EPOC	1,79	1,02-3,19	0,044	0,54	0,27-1,07	0,08
Obesidad (IMC>40)	0,65	0,35-1,22	0,184	1,79	0,72-4,44	0,26
Neumonía vírica	2,11	1,23-3,63	0,007	2,13	0,91-5,01	0,08

Tabla 20: Variables relacionadas en la prescripción del tratamiento antivírico precoz en ambos periodos

Tal y como muestran los resultados registrados en la tabla anterior, la presencia de antecedentes de asma, EPOC y presentar síntomas de neumonía fueron los factores asociados a la prescripción de un tratamiento antivírico p para el periodo pandémico del 2009 según nuestra muestra de pacientes.

Por otro lado, en el 2010 no existió ningún factor asociado de forma independiente con la prescripción precoz del tratamiento antivírico.

Si procedemos a un análisis global para la prescripción precoz, los resultados son los siguientes:

GLOBAL			
Tratamiento antivírico precoz			
n=1058			
Variables	OR	IC 95 %	p
Asma	0,39	0,25-0,59	<0,001
EPOC	0,61	0,42-0,91	0,014
Obesidad (IMC>40)	1,63	1,01-2,63	0,043
Neumonía global	1,86	1,21-2,86	0,004
Periodo evaluado (2009 vs.2010-11)	1,66	1,18-2,33	0,003

Tabla 21: Variables relacionadas en la prescripción del tratamiento antivírico precoz.

La presencia de neumonía, obesidad mórbida y el periodo en que estuvieron enfermos fueron factores asociados de forma independiente con una mayor probabilidad de recibir tratamiento antivírico precoz. En cambio, la presencia de EPOC y asma se asoció de forma independiente a una menor probabilidad de recibir precozmente el tratamiento antivírico.

6.2.4 DOSIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIVÍRICO

Los pacientes afectados durante la pandemia del 2009 recibieron con más frecuencia dosis de 150 mg/12 h respecto a los pacientes del período postpandémico 2010-11 (72,9% versus 55,4% $p > 0,001$).

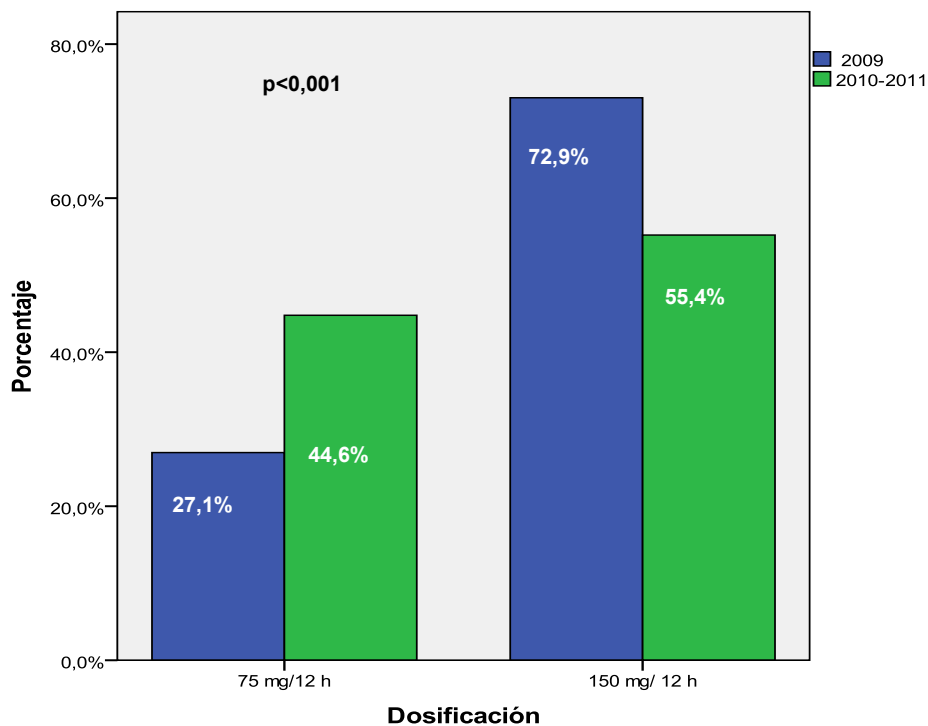


Figura 14: Distribución de las dosis en ambos periodos

Las características de los pacientes de cada grupo de tratamiento y para cada período estudiado se muestran a continuación:

Factores de riesgo	Pandemia 2009			Periodo postpandémico 2010-11		
	n=661		p	n=397		p
	75 mg/12h n=208	150 mg/12h n=453		75 mg/12 h n=185	150 mg/12 h n=212	
Edad: media (DE)	42,8 (15,6)	45 (13,8)	0,027	51,2 (14,5)	49,3 (14)	0,967
Sexo masculino: n (%)	97 (58,8)	253 (55,8)	0,522	106(62)	152 (71,7)	0,049
> 1 morbilidad subyacente: n (%)	109 (67,3)	323 (72,3)	0,267	130 (76)	156 (73,6)	0,637
EPOC: n (%)	24 (14,8)	76 (17)	0,621	31 (18,1)	53 (25)	0,136
Asma: n (%)	26 (16)	51 (11,4)	0,131	15 (8,8)	15 (7,1)	0,570
Insuficiencia cardíaca: n(%)	12 (7,4)	29 (6,5)	0,715	18 (10,5)	19 (9)	0,607
Insuficiencia renal crónica: n (%)	37 (22,3)	90 (20,4)	0,654	51 (29,8)	58 (27,4)	0,649
Diabetes mellitus: n (%)	17 (10,5)	55 (12,3)	0,670	35 (20,5)	26 (12,3)	0,035
Obesidad (IMC>40): n (%)	9 (5,6)	88 (19,7)	<0,001	27 (14,5)	34 (16)	0,413
Obesidad (IMC>30): n (%)	36 (22,2)	95 (21,3)	0,824	25 (14,6)	48 (22,6)	0,05
Inmunodeficiencia: n (%)	16 (9,9)	56 (12,5)	0,398	41 (24)	42 (19,8)	0,383
Enfermedad neuromuscular: n (%)	5 (3,1)	15 (3,4)	1	2 (1,2)	5 (2,4)	0,468
Enfermedad hematológica: n (%)	5 (3,1)	33 (7,4)	0,058	20 (11,7)	21 (9,9)	0,620
VIH: n (%)	4 (2,5)	9 (2)	0,753	8 (4,7)	6 (2,8)	0,415
Embarazo: n (%)	7 (4,3)	21 (4,7)	1	6 (3,5)	8 (3,8)	1
Neumonía global: n (%)	138 (83,1)	398 (88,2)	0,107	152 (88,9)	187 (88,6)	1
Neumonía vírica: n (%)	106 (64,2)	325 (72,1)	0,074	122 (71,3)	141 (66,5)	0,321
Coinfección bacteriana: n (%)	29 (17,6)	66 (14,6)	0,379	30 (17,6)	43 (20,3)	0,601
Vacunación: n (%)	--	--	--	11 (6,4)	11 (5,2)	0,662
Díálisis: n (%)	5 (3,1)	13 (2,9)	1	14 (8,2)	14 (6,6)	0,561
Ventilación mecánica invasiva: n (%)	80 (47,6)	295 (65,1)	<0,001	105 (61,4)	155 (74,5)	0,008
Ventilación no invasiva: n (%)	46 (27,4)	106 (23,6)	0,345	65 (38)	71 (34,1)	0,453
APACHE II : media (DE)	13,6 (6,9)	13,86 (6,9)	0,966	16,64 (7,9)	15,99 (7,4)	0,339
SOFA: media (DE)	4,9 (3,3)	5,8 (3,6)	0,299	6,19(3,9)	6,22 (4,1)	0,369
Tratamiento empírico: n (%)	103 (63,6)	341 (76,1)	0,003	116 (67,8)	158 (74,5)	0,172
Tratamiento precoz: n (%)	47 (28)	105 (23,4)	0,249	30 (17,5)	29 (13,7)	0,321

Tabla 22: Distribución de variables en diferentes grupos de dosificación y por periodo evaluado.

Tal y como muestran los resultados de la tabla 22, para el período pandémico de A (H1N1) del 2009, en el grupo de pacientes que recibieron dosis más altas (150 mg/12 h), los pacientes tenían una media de edad mayor, presentaban con mayor frecuencia obesidad mórbida, estaban más frecuentemente sometidos a ventilación mecánica invasiva (VMI) y habían recibido con más frecuencia tratamiento antivírico empírico.

Respecto al período postpandémico del 2010-11, en el grupo de los de dosis más altas, había más hombres, más obesidad, así como un mayor porcentaje de pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva.

TRATAMIENTOS CON ALTAS DOSIS 2009 vs. 2010-11

A continuación se muestra una tabla con las características de los pacientes con prescripción del antivírico a altas dosis para los dos periodos de tiempo evaluados:

Dosis altas: 150 mg/12h			
Variables	Pandemia 2009	Período 2010-11	p
Pacientes con dosis altas: n (%)	453 (72,9)	212 (55,4)	<0,001
Edad: media (DE)	45 (13,8)	49,3 (14)	<0,001
Sexo masculino: n (%)	253 (55,8)	152 (71,7)	<0,001
> 1 morbilidad subyacente: n (%)	323 (72,3)	156 (73,6)	0,78
EPOC: n (%)	76 (17)	53 (25)	0,02
Asma: n (%)	51 (11,4)	15 (7,1)	0,09
Insuficiencia cardíaca: n(%)	29 (6,5)	19 (9)	0,23
Insuficiencia renal crónica: n (%)	90 (20,4)	58 (27,4)	0,44
Diabetes mellitus: n (%)	55 (12,3)	26 (12,3)	1
Obesidad (IMC>40): n (%)	88 (19,7)	34 (16)	0,287
Obesidad (IMC>30): n (%)	95 (21,3)	48 (22,6)	0,69
Inmunodeficiencia: n (%)	56 (12,5)	42 (19,8)	0,019
Enfermedad neuromuscular: n (%)	15 (3,4)	5 (2,4)	0,629
Enfermedad hematológica: n (%)	33 (7,4)	21 (9,9)	0,20
VIH: n (%)	9 (2)	6 (2,8)	0,578
Embarazo: n (%)	21 (4,7)	8 (3,8)	0,687
Neumonía global: n (%)	398 (88,2)	187 (88,6)	1
Neumonía vírica: n (%)	325 (72,1)	141 (66,5)	0,146
Diálisis: n (%)	13 (2,9)	14 (6,6)	0,034
VMI: n (%)	295 (65,1)	155 (74,5)	0,019
VNI: n (%)	106 (23,6)	71 (34,1)	0,006
APACHE II : media (DE)	13,86 (6,9)	15,99 (7,4)	0,001
SOFA: media (DE)	5,8 (3,6)	6,229 (4,1)	0,157
Tratamiento empírico: n (%)	341 (76,1)	158 (74,5)	0,698
Tratamiento precoz: n (%)	105 (23,4)	29 (13,7)	0,004

Tabla 23: Distribución de variables en el grupo de altas dosis y por periodo evaluado.

La prescripción de dosis altas disminuyó durante el periodo postpandémico del 2010-11.

Durante el periodo 2010-11 (respecto del periodo pandémico) se prescribieron dosis más altas a los pacientes de mayor edad, a más hombres, a pacientes con antecedentes de EPOC, con inmunodepresión, con valores de puntuación APACHE II más elevados, y a pacientes que estaban sometidos a diálisis y a ventilación mecánica, tanto invasiva como no invasiva.

Por el contrario, se objetiva una disminución de la prescripción de dosis altas si el paciente había recibido el tratamiento de manera precoz respecto al periodo pandémico.

Para la detección de los factores asociados al uso de dosis más altas, fue realizada una regresión logística donde se incorporaron las variables que habían demostrado asociación de manera unilateral, más aquellas clínicamente importantes. Se incluyeron: la edad, el sexo, la presencia de obesidad mórbida inmunodeficiencia, enfermedad hematológica, diabetes, la presencia de coinfección bacteriana y neumonía al ingreso, el uso de ventilación mecánica, la gravedad y las variables relacionadas con la descripción del tratamiento antivírico (empírico y precoz).

Este análisis se realizó para cada uno de los periodos evaluados:

Dosificación (150 mg/12 vs. 75 mg/12h)						
Variables	Pandemia 2009			Periodo postpandémico 2010-11		
	OR	IC 95 %	p	OR	IC 95 %	p
Obesidad (IMC>40)	4,856	2,006-11,757	<0,001	1,197	0,559-2,565	0,643
Tratamiento empírico	2,158	1,321-3,525	0,002	1,423	0,817-2,477	0,212
Ventilación mecánica invasiva	1,715	1,018-2,889	0,042	2,507	1,375-4,572	0,003

Tabla 24: Variables asociadas con la prescripción de altas dosis por periodo evaluado.

Tal y como muestran los resultados registrados en la tabla anterior, la presencia de obesidad mórbida, el uso de ventilación mecánica invasiva y la administración de tratamiento empírico fueron los factores asociados a la prescripción de dosis altas de antivírico para el periodo pandémico del 2009. Por otro lado, en el 2010 tan solo la presencia de ventilación mecánica invasiva se asoció de manera significativa la prescripción del antivírico a dosis altas.

Cuando se analiza la población de manera global los resultados son los siguientes:

GLOBAL (n=1058)			
Dosificación (150 mg/12 vs 75 mg/12h)			
Variables	OR	IC 95 %	p
Obesidad (IMC>30)	1,951	1,213-3,139	0,006
Tratamiento empírico	1,601	1,150-2,228	0,005
Ventilación mecánica invasiva	1,873	1,363-2,574	<0,001
Periodo evaluado (2010-11 vs. 2009)	0,425	0,311-0,582	<0,001

Tabla 25: Variables asociadas con la prescripción de altas dosis.

El modelo que se obtiene, con una bondad de ajuste (*Goodness of Fit*) de 1,54 ($p=0,9$), es el que considera como variables asociadas de forma independiente a la prescripción de dosis altas a: obesidad mórbida, prescripción empírica del tratamiento y presencia de ventilación mecánica invasiva. El modelo también muestra que existen diferencias de prescripción para cada periodo de estudio.

6.2.5 DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIVÍRICO

Respecto a la duración del tratamiento antivírico, este fue significativamente ($p= 0,005$) más prolongado [9,6 (4,26) días] en la pandemia de gripe A del 2009 respecto a la del periodo postpandémico del 2010 [8,88 (3,8) días].

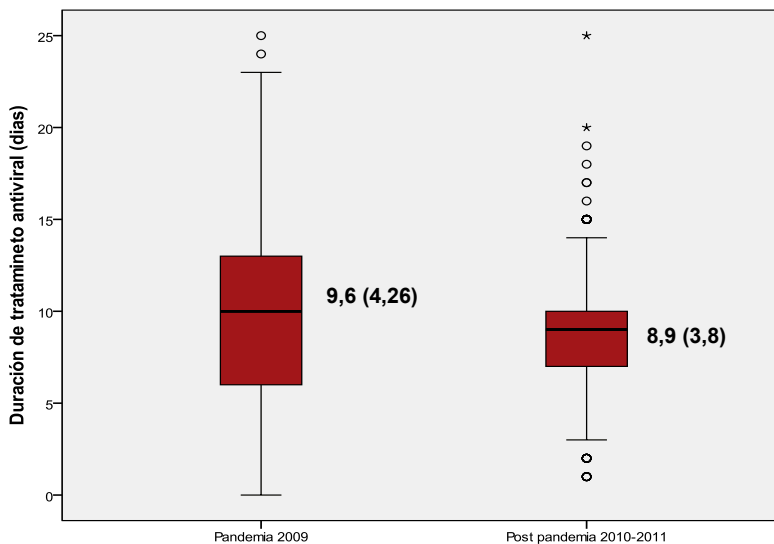


Figura 15: Días de tratamiento con antivírico en cada periodo evaluado

A continuación se muestran las características de los pacientes de cada grupo de tratamiento (<10 días y ≥ 10 días) y para cada período estudiado:

	Pandemia 2009			Periodo postpandémico 2010-11		
	n=661			n=397		
	<10 días n=275 (41,6%)	≥ 10 días n=386 (58,4%)	p	<10 días n=197 (49,6%)	≥ 10 días n=200 (50,4%)	p
Edad: media (DE)	44,39(15,07)	44,89 (13,75)	0,67	51,94 (14,5)	48,19 (13,7)	0,01
Sexo masculino: n (%)	157 (57,1)	190 (56,9)	1	133 (67,5)	125 (67,6)	1
Comorbilidades						
> 1 morbilidad subyacente: n (%)	193 (71)	239 (72,4)	0,71	150 (76,1)	135 (73)	0,48
EPOC: n (%)	42 (15,4)	59 (17,9)	0,44	51 (25,9)	32 (17,3)	0,047
Asma: n (%)	41 (15,1)	36 (10,9)	0,14	17 (8,6)	12 (6,5)	0,45
Insuficiencia cardíaca: n(%)	22 (8,1)	19 (5,8)	0,33	27 (13,7)	10 (5,4)	0,009
IRC: n (%)	16 (5,9)	13 (3,99)	0,34	18 (9,1)	11 (5,9)	0,25
Diabetes mellitus: n (%)	36 (13,2)	39 (11,4)	0,62	40 (20,3)	21 (11,4)	0,018
Obesidad (IMC>40): n (%)	32 (11,88)	66 (20)	0,08	27 (13,79)	33 (17,8)	0,32
Inmunodeficiencia: n (%)	37 (13,6)	34 (10,23)	0,25	43 (21,8)	40 (21,6)	1
Enf. neuromuscular: n (%)	11 (4,1)	9 (2,7)	0,49	3 (1,5)	4 (2,2)	0,72
Enf. hematológica: n (%)	17 (6,3)	20 (6,1)	1	22 (11,2)	19 (10,3)	0,87
VIH: n (%)	8 (2,9)	5 (1,5)	0,27	8 (4,1)	6 (3,2)	0,79
Embarazo: n (%)	13 (4,8)	15 (4,5)	1	4 (2)	10 (5,49)	0,1
Manifestaciones clínicas						
Neumonía global: n (%)	219 (79,3)	308 (92,5)	<0,001	165 (84,29)	173 (93,5)	0,005
Neumonía vírica: n (%)	176 (64)	246 (73,99)	0,001	121 (61,4)	141 (76,2)	0,002
Coinfección bacteriana: n (%)	38 (13,8)	57 (17,29)	0,26	42 (21,3)	31 (16,8)	0,29
Indicadores de evolución						
Diálisis: n (%)	11 (4)	7 (2,1)	0,23	15 (7,6)	13 (7)	0,85
VMI: n (%)	116 (41,9)	253 (75,5)	<0,001	112 (57,4)	148 (80,9)	0,001
APACHE II : media (DE)	13,63 (7,9)	14,24 (6,4)	0,32	16,69 (7,96)	15,9 (7,31)	0,32
SOFA: media (DE)	5,25 (3,8)	5,91 (3,4)	0,052	6,36 (4,47)	6,14 (3,42)	0,62

Variables asociadas al tratamiento						
Tratamiento empírico: n (%)	196 (72,1)	239 (72,2)	1	126 (64)	147 (79,5)	0,001
Tratamiento precoz: n (%)	74 (26,9)	76 (22,8)	0,25	36 (18,3)	23 (18,4)	0,12
Dosis altas: n (%)	173 (63,4)	270 (80,69)	<0,001	93 (47,2)	118 (63,8)	0,001

Tabla 26: Distribución de variables en función de la prescripción de duraciones de tratamiento elevadas para cada periodo evaluado.

Para el período pandémico del 2009, los pacientes que presentaban neumonía, que estaban sometidos a ventilación mecánica y que recibían dosis altas de antivírico tenían asociada una duración de tratamiento más larga.

Durante el 2010-11, a parte de estos tres criterios también recibieron más tiempo el tratamiento antivírico aquellos pacientes con terapia empírica y más jóvenes. Los pacientes con historia de EPOC, insuficiencia cardiaca y diabetes mellitus recibieron menos tiempo el antivírico.

A continuación se procedió a establecer qué variables se asociaron de forma independiente con la prescripción del antivírico durante más tiempo. Se realizó una regresión logística con aquellas variables que habían mostrado significación en la tabla 26.

Duración de tratamiento (≥ 10 días)						
Variables	Pandemia 2009			Periodo postpandémico 2010-11		
	OR	IC 95 %	p	OR	IC 95 %	p
Uso de altas dosis	1,96	1,31-2,92	0,001	1,83	1,18-2,85	0,007
Neumonía vírica	1,49	1,01-2,18	0,043	1,98	1,23-3,21	0,005
Ventilación mecánica invasiva	4,17	2,92-5,97	<0,001	2,89	1,78-4,71	<0,001
Tratamiento empírico	0,83	0,055-1,25	0,38	1,94	1,18-3,18	0,009

Tabla 27: Variables asociadas a duraciones de tratamiento elevadas para cada periodo evaluado.

El uso de ventilación mecánica, la presencia de neumonía vírica y la prescripción de altas dosis fueron los factores asociados a duraciones de tratamiento mayores para el periodo pandémico del 2009. Por otro lado, en el 2010 se observaron las mismas variables y la administración de antivírico de manera empírica.

Cuando se analiza la población de manera global los resultados son los siguientes:

GLOBAL (n=1058)			
Duración del tratamiento antivírico (≥ 10 días)			
	OR	IC 95 %	p
Uso de altas dosis	1,88	1,42-2,52	<0,001
Neumonía vírica	1,66	1,23-2,24	<0,001
Ventilación mecánica invasiva	3,7	2,79-4,97	<0,001
Obesidad (IMC>40)	1,54	1,045-2,26	0,029
Periodo evaluado (2010/11-2009)	0,74	0,55-0,99	0,04

Tabla 28: Variables asociadas a duraciones de tratamiento elevadas.

El modelo que se obtiene, con una bondad de ajuste (*Goodness of Fit*) de 3,49 ($p=0,84$) es el que considera como variables asociadas a duraciones más largas de tratamiento a la presencia de obesidad mórbida, el uso de ventilación mecánica invasiva, la presencia de neumonía vírica y el uso de altas dosis.

El modelo también muestra que existen diferencias de prescripción para cada periodo de estudio.

Una vez detectadas estas variables asociadas a la duración de tratamiento se procedió a elaborar un análisis descriptivo individual de cada una de ellas para cada uno de los periodos evaluados.

6.2.5.1 ASOCIACIÓN ENTRE DOSIS Y DURACIÓN DE TRATAMIENTO

La dosificación fue un factor asociado con la duración del tratamiento de manera global. Las dosis de 150 mg/12 h se prolongaron durante 9,97 (4,08) días y las de 75 mg/12 h una media de 8,16 (3,8) días ($p=0,005$) tal y como se muestra en la figura 16.

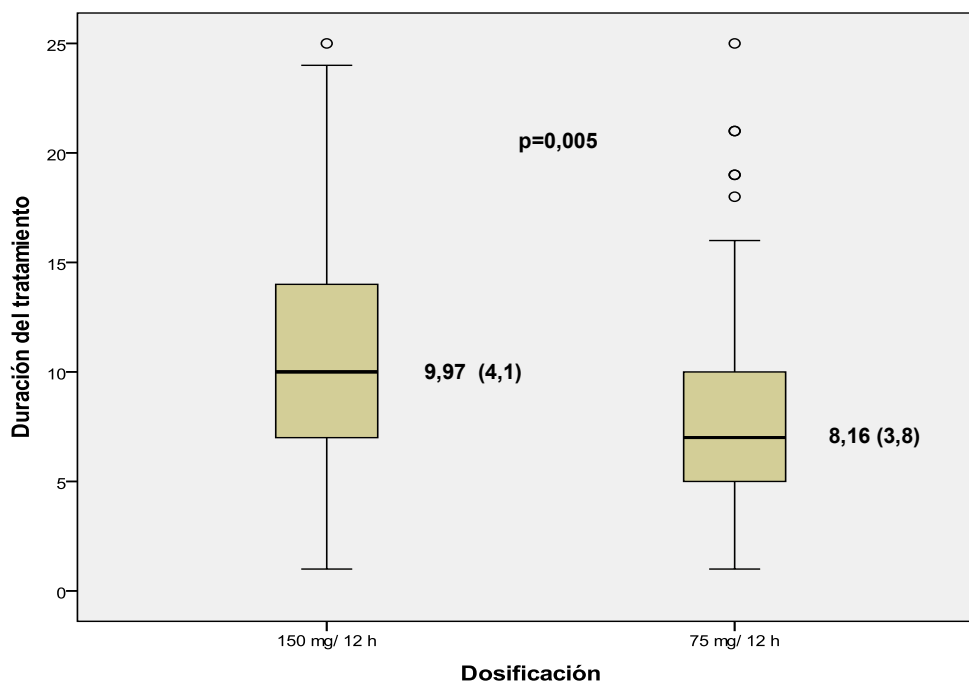


Figura 16: Duración de tratamiento y dosis.

Si realizamos el análisis por período, se puede observar que su comportamiento fue similar:

Duración de tratamiento antivírico			
Variables (significación)	Pandemia 2009 n=661	Periodo 2010-11 n=396	p
Dosis de 150 mg/12 h: media (DE)	10,16 (4,22)	9,56 (3,77)	0,082
Dosis de 75 mg/12h: media (DE)	8,28 (3,96)	8,04 (3,68)	0,5
p	<0,001	<0,001	

Tabla 29: Descripción de la duración de tratamiento y dosis para cada periodo evaluado.

Existió una diferencia en la media de la duración de tratamiento por período pero esta fue debida a una menor utilización de las dosis altas.

6.2.5.2 ASOCIACIÓN ENTRE INICIO DE LA TERAPIA ANTIVÍRICA y DURACIÓN DE TRATAMIENTO.

El retraso en el inicio del tratamiento antivírico fue una variable que influyó en la duración del tratamiento pero no sufrió modificación de comportamiento al estudiar los dos periodos de tiempo por separado, tal y como se muestra en la tabla 30.

Duración de tratamiento antivírico			
Variables (significación)	Pandemia 2009 n=661	Periodo 2010-11 n=396	p
Tratamiento precoz: media (DE)	8,98 (4,04)	8,05 (4,16)	p=0,139
Tratamiento tardío: media (DE)	9,81 (4,28)	9,03 (3,72)	p=0,07
p	0,032	0,069	

Tabla 30: Descripción de la duración de tratamiento e inicio de tratamiento para cada periodo evaluado

Los datos de duración del tratamiento según inicio del tratamiento, en el estudio global, se observan en la figura siguiente:

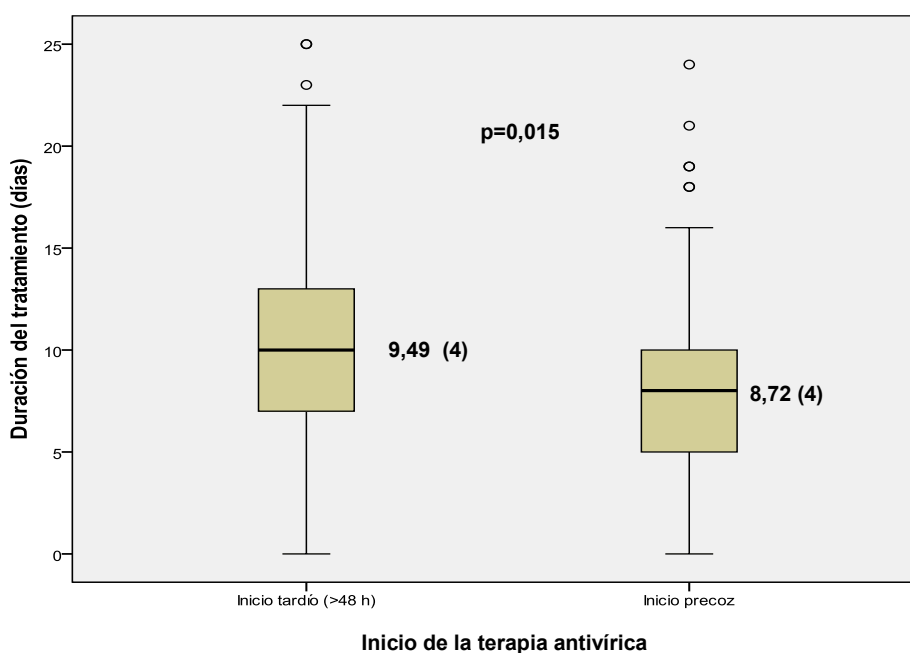


Figura 17: Duración de tratamiento e inicio de tratamiento antivírico. Estudio global.

6.2.5.3. ASOCIACIÓN ENTRE GRAVEDAD Y LA DURACIÓN DE TRATAMIENTO

Las recomendaciones sobre el tratamiento antivírico, aconsejaban administrar dosis altas a pacientes con ventilación mecánica, neumonía vírica y/o obesidad (IMC>30) y, en este mismo protocolo se recomendaba que en este grupo de pacientes la duración de tratamiento se prolongara más de 10 días.

Por ello, a continuación analizamos cada una de estas variables en relación a la duración del tratamiento.

VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA

La duración de tratamiento en los pacientes con ventilación mecánica invasiva fue significativamente superior respecto de los que no necesitaron dicho procedimiento.

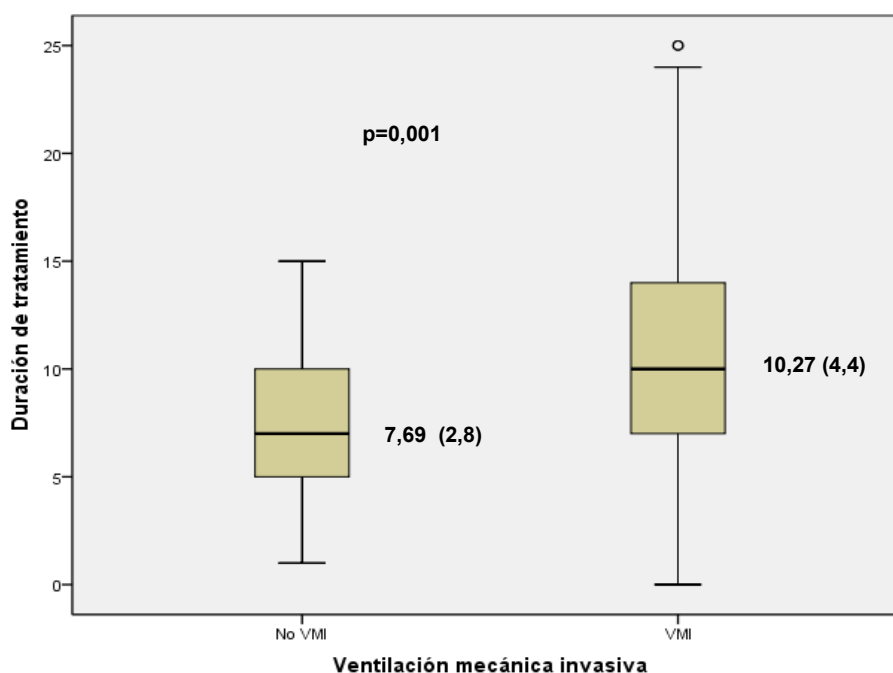


Figura 18: Duración de tratamiento y uso de ventilación mecánica invasiva.

Si analizamos este comportamiento en los dos periodos de estudio podemos observar que la duración es significativamente inferior en el segundo periodo respecto a la pandemia tal y como nos muestra la tabla 31.

Duración de tratamiento antivírico			
Variable	Pandemia 2009 n=661	Periodo 2010-11 n=396	p
Pacientes con ventilación mecánica invasiva	10,84 (4,52)	9,47 (4,14)	<0,001
Pacientes sin ventilación mecánica invasiva	7,73 (2,96)	7,6 (2,59)	0,678
p	p<0,001	p<0,001	

Tabla 31: Descripción de la duración de tratamiento y la ventilación mecánica cada periodo evaluado.

NEUMONÍA VÍRICA

La duración de tratamiento en los pacientes con neumonía vírica primaria fue superior respecto de los que no la tuvieron (9,63 [4,09] días vs. 8,66 [4,06] días p=0,001).

Esta tendencia se mantuvo para los dos periodos, aunque existió una menor duración del tratamiento durante el 2010-11.

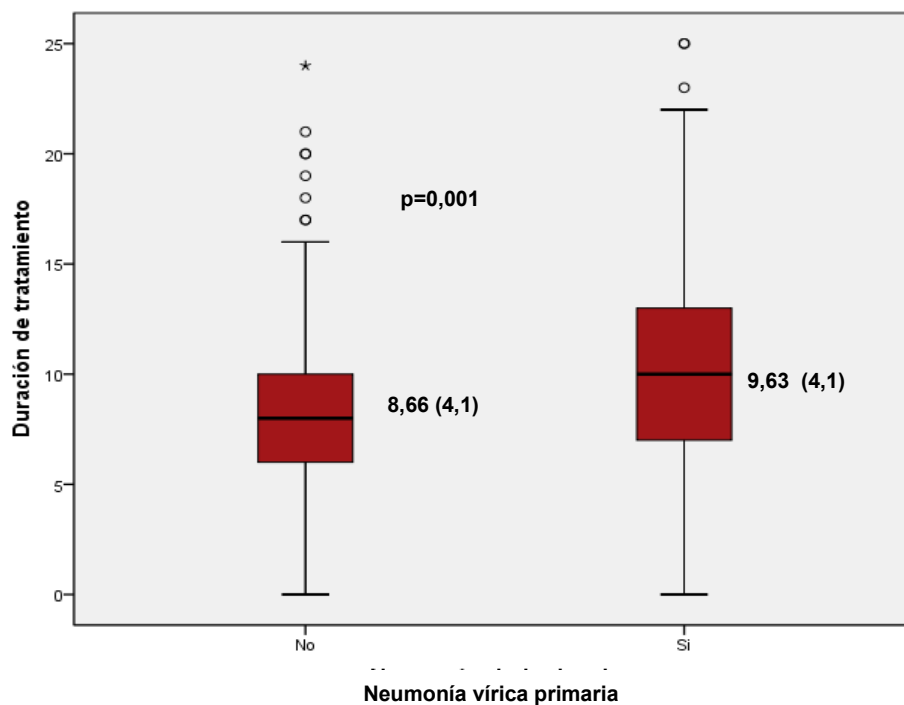


Figura 19: Duración de tratamiento y presencia de neumonía vírica primaria.

Duración de tratamiento antivírico			
Variable	Pandemia 2009 n=661	Periodo 2010-11 n=396	p
Pacientes con neumonía vírica primaria	9,91 (4,23)	9,17 (3,83)	0,021
Pacientes sin neumonía vírica primaria	8,93 (4,28)	8,24 (3,67)	0,135
p	0,009	0,026	

Tabla 32: Descripción de la duración de tratamiento y presencia de neumonía vírica en cada periodo.

OBESIDAD MÓRBIDA (IMC>40)

La presencia de obesidad se relacionó con duraciones de tratamiento más prolongadas, sobre todo en el grupo de pacientes con IMC > 40.

La duración de tratamiento en los pacientes con obesidad mórbida fue superior respecto de los que no la presentaban, (10,32 [4,12] días vs. 9,15 [4,07] días p=0,001).

Esta diferencia se mantuvo para los dos periodos pero sólo fue significativa en el periodo pandémico.

Duración de tratamiento antivírico			
Variable	Pandemia 2009 n=661	Periodo 2010-11 n=396	p
Pacientes con obesidad mórbida	10,8 (4,36)	9,53 (3,58)	0,027
Pacientes sin obesidad mórbida	9,4 (4,17)	8,76 (3,84)	0,05
p	<0,003	0,147	

Tabla 33: Descripción de la duración de tratamiento y presencia de obesidad mórbida.

6.3 EVALUACIÓN Y COMPARACIÓN DEL GRADO DE ADHERENCIA A LOS PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO EMITIDOS POR LAS AUTORIDADES SANITARIAS DURANTE LA PANDEMIA DE GRIPE A(H1N1) 2009 Y EL PERIODO POSTPANDÉMICO DEL 2010-2011.

Como ya se ha comentado anteriormente, los protocolos terapéuticos establecían la posibilidad de administración de oseltamivir a dosis altas (150 mg/12 h) y con duraciones de tratamiento superiores a 10 días en pacientes con neumonía, especialmente en obesos (IMC>30) argumentando la existencia de mayor volumen de distribución. También se aconsejaba esta dosificación a pacientes graves, sobre todo si requerían ventilación mecánica invasiva.

El resto de pacientes tan solo requería dosis de 75 mg/12h y duraciones inferiores a 10 días.

A continuación en la tabla 34 se muestra el grado de adherencia a este protocolo:

	Pandemia 2009			Periodo postpandémico 2010-11		
	n=608			n=382		
Grados de adherencia: n (%)	Si criterio n=380	No criterio n=228	Global	Si criterio n=264	No criterio n=118	Global
Adherencia total	208 (54,7)	59 (25,9)	267 (43,9)	96 (36,4)	49 (41,5)	145 (38)
Adherencia parcial (dosis)	84 (22,1)	18 (7,9)	102 (16,8)	61 (23,1)	15(12,7)	76 (19,9)
Adherencia parcial (duración)	47 (11,3)	89 (39)	136 (22,4)	52 (19,7)	32 (27,1)	84 (22)
No adherencia	41 (9,9)	62 (27,2)	103 (16,9)	55 (20,8)	22 (18,6)	77 (20,2)

Tabla 34: Descripción de los grados de adherencia en función del tipo de paciente en cada periodo.

A continuación se muestran gráficamente los diferentes niveles de adherencia al tratamiento de manera global para cada uno de los periodos evaluados.

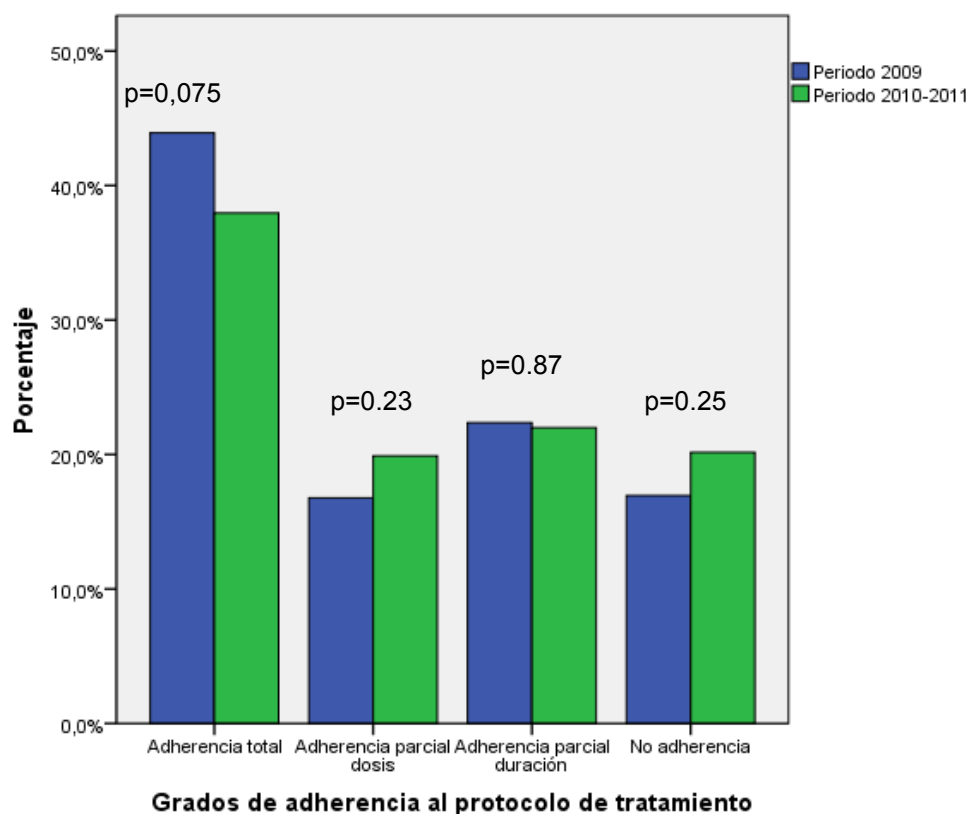


Figura 20: Grados de adherencia al protocolo de tratamiento antivirico

La *Adherencia total* global en nuestro estudio se situó en el 41,6%.

El grado de *Adherencia total* al protocolo de tratamiento para el periodo 2009 se estableció en torno al 43,9% y para el periodo 2010-11 en torno al 38% aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. ($p = 0,075$).

Al realizar el análisis estadístico para el resto de categorías de adherencia y cada uno de los periodos evaluados tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas por lo que podemos establecer que, el grado de adherencia a nivel global se mantuvo en los mismos porcentajes en ambos periodos evaluados.

Al simplificar la variable adherencia al tratamiento, en tan solo dos categorías, la distribución que se obtiene se muestra a continuación:

Grados de adherencia global: n (%)	Pandemia 2009 n=608	Periodo 2010-11 n=382	p
Adherencia	267(43,9)	145 (38)	0,075
No adherencia	341 (56,1)	237 (62)	0,21

Tabla 35: Grados de adherencia al tratamiento en cada periodo.

6.3.1 ANÁLISIS DEL GRADO DE ADHERENCIA SEGÚN EL TIPO DE PACIENTES

A continuación se analizará el grado de adherencia para cada uno de los periodos registrados en función del tipo de paciente.

Por un lado será analizado el grado de adherencia para aquellos pacientes que según las recomendaciones requerían de la administración de oseltamivir a dosis altas (150 mg/12 h) y con duraciones de tratamiento igual o superiores a 10 días (con criterios de gravedad) y por otro lado se analizaran el resto de pacientes con requerimientos menores en dosis y duración (sin criterios de gravedad).

La distribución de estas categorías de pacientes para cada periodo es la mostrada en la figura 21, donde no se observan diferencias significativas entre los dos periodos.

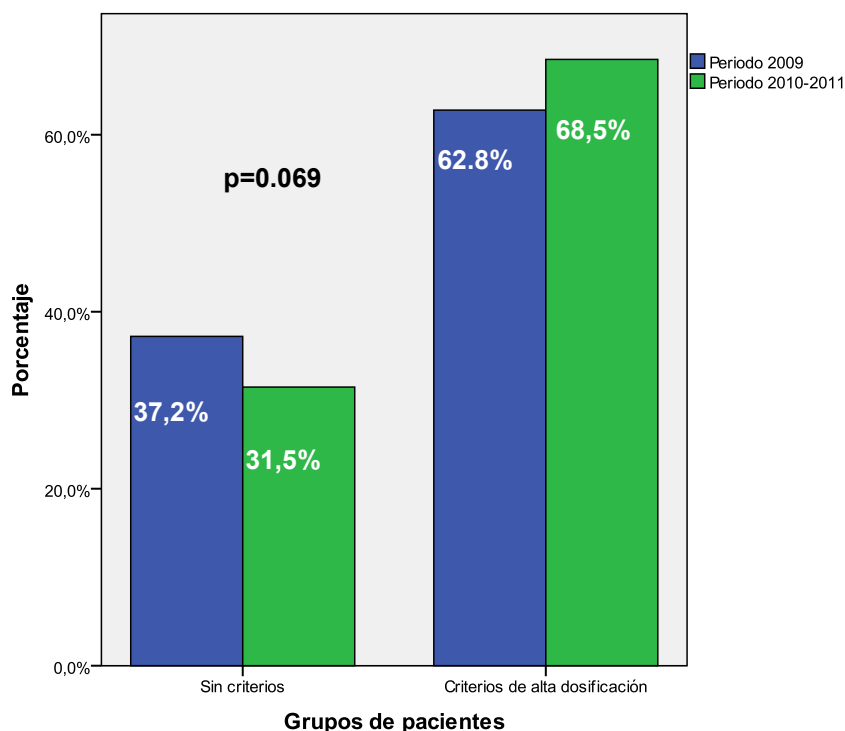


Figura 21: Distribución de pacientes en función de la presencia o ausencia de criterios de gravedad.

6.3.1.1 PACIENTES CON CRITERIOS DE GRAVEDAD PARA RECIBIR DOSIFICACIONES ELEVADAS

Un total de 644 pacientes cumplían con los criterios de gravedad para recibir dosificaciones elevadas (150 mg/12 h y ≥ 10 días de tratamiento), 380 pacientes (62.8%) del periodo pandémico del 2009 y 264 pacientes (68,5%) del periodo postpandémico del 2010-11.

A continuación se muestra el patrón de la adherencia al protocolo de antiviricos para este grupo de pacientes:

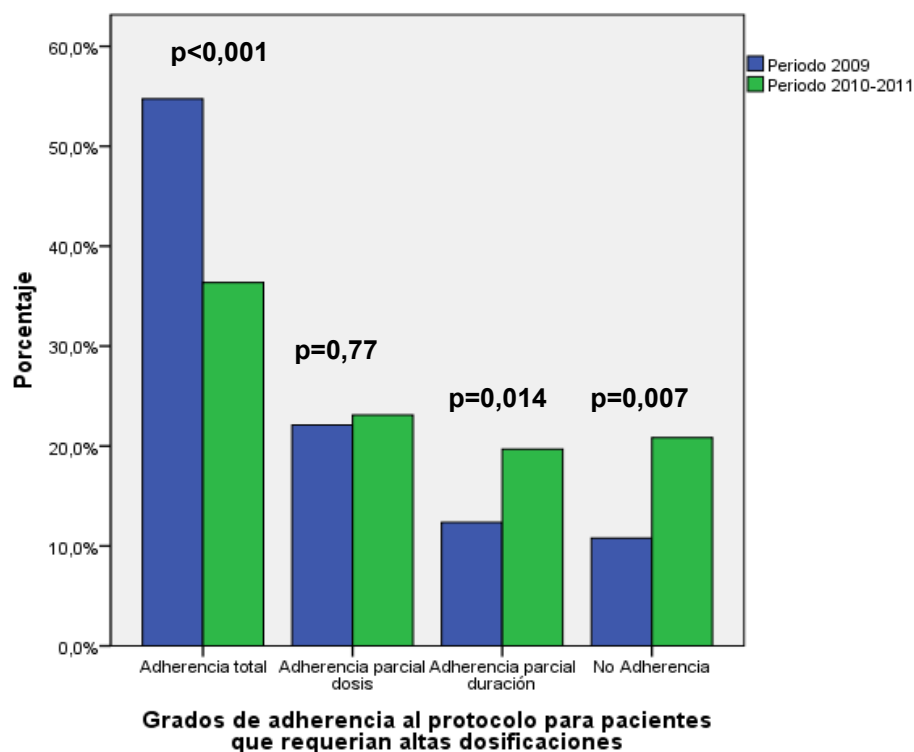


Figura 22: Distribución de los grados de adherencia en pacientes con criterios de gravedad para cada periodo.

Tal y como nos muestran los datos, existió una mayor *Adherencia total* a los protocolos de tratamiento establecidos durante el periodo pandémico del 2009 para este grupo de pacientes.

El grado de *Adherencia total* fue de 54,4% para el 2009 y descendió a tan solo el 36,4% durante el 2010. Al analizar las adherencias parciales se observa que no hay diferencias respecto a la adecuación de la dosis, pero sí difieren en la duración, con un incremento de hasta el 19,7% en el 2010-11 respecto a un 11,3% del 2009.

Pacientes con criterios de gravedad			
Grados de adherencia: n (%)	Pandemia 2009 n=380	Periodo 2010-11 n=264	p
Adherencia total	208 (54,7)	96 (36,4)	<0,001
Adherencia parcial en dosis	84 (22,1)	61 (23,1)	0,774
Adherencia parcial en duración	47 (11,3)	52 (19,7)	0,014
No adherencia	41 (9,9)	55 (20,8)	0,007

Tabla 36: Grados de adherencia en cada periodo para pacientes con criterios de gravedad.

6.3.1.2 PACIENTES SIN CRITERIOS DE GRAVEDAD: DOSIFICACIONES ESTANDARES

Un total de 346 pacientes no cumplían con los criterios de gravedad para recibir dosificaciones elevadas y por tanto eran candidatos a recibir la dosificación estándar (75mg/12h y <10 días de tratamiento), 228 pacientes (37,2%) del periodo pandémico del 2009 y 118 pacientes (31,5%) del 2010-11 ($p=0,065$).

El grado de adherencia al protocolo antivírico para este grupo de pacientes es el que se muestra a continuación:

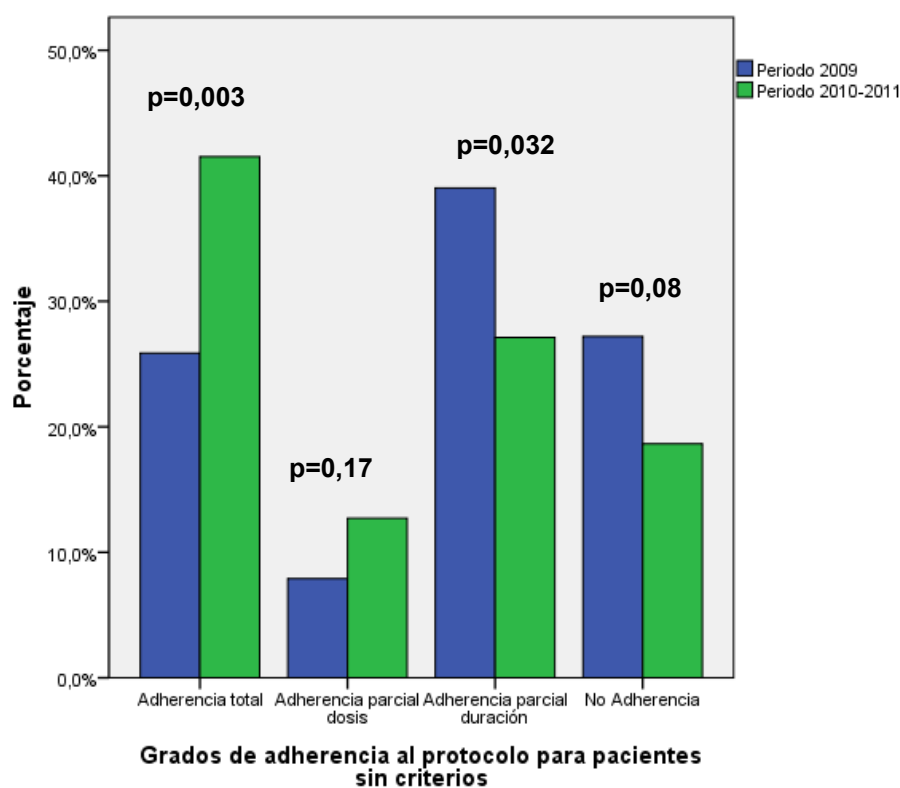


Figura 23: Distribución de los grados de adherencia en pacientes sin criterios de gravedad para cada periodo.

Para este grupo de pacientes, sin criterios de gravedad, el grado de *Adherencia total* mejoró durante el 2010-11 (41,5% vs. 25,9% $p=0,003$), confirmándose lo obtenido en el anterior análisis, menor uso en general de dosificaciones elevadas.

Pacientes sin criterios de gravedad: dosis estándar			
Grados de adherencia: n (%)	Pandemia 2009 n=228	Periodo 2010-11 n=118	p
Adherencia total	59 (25,9)	49 (41,5)	0,003
Adherencia parcial en dosis	18 (7,9)	15(12,7)	0,177
Adherencia parcial en duración	89 (39)	32 (27,1)	0,032
No adherencia	62 (27,2)	22 (18.6)	0,08

Tabla 37: Grados de adherencia en cada periodo para pacientes sin criterios de gravedad.

6.3.2 ANÁLISIS DEL INICIO DE TERAPIA PRECOZ SEGÚN LA PRESENCIA O AUSENCIA DE CRITERIOS DE GRAVEDAD.

Se recomendaba el inicio de tratamiento con el antivírico antes de tener los resultados de las muestras cultivadas para virus basándose en estudios que mostraban mayor efectividad si este se iniciaba dentro de las primeras 48 h tras el inicio de los síntomas.

Al analizar el porcentaje global de pacientes que habían recibido el tratamiento antivírico dentro de las primeras 48 h en un apartado anterior (tabla 9), se habían obtenido resultados que situaban en un 23,9% de pacientes durante el periodo del 2009 y un 15,8% en el periodo del 2010-11, siendo la diferencia de porcentajes entre periodos evaluados estadísticamente significativa ($p=0,001$).

Para evaluar de manera más completa la adherencia al protocolo es necesario también establecer en qué porcentaje de estos pacientes se inició precozmente la terapia antivírica.

Pacientes con criterios de gravedad e inicio precoz: n (%)			
Periodo	Adherencia	No Adherencia	p
Periodo pandémico 2009	43 (20,8)	40 (23,4)	0,618
Periodo post 2010-11	8 (8,3)	28 (16,7)	0,064
p	0.008	0,137	

Tabla 38: Grados de adherencia en cada periodo para pacientes con criterios de gravedad.

Tal y como muestran los resultados, no existieron diferencias en el uso de la terapia antivírica precoz dentro de los grupos de *Adherencia* y *No Adherencia* a los protocolos dentro de cada uno de los periodos evaluados, si bien es cierto que los datos muestran que existió más uso del tratamiento antivírico precoz en el grupo *Adherencia* del periodo del 2009 (20,8 %) que en el periodo post-pandémico del 2010-11 (8,3%), ($p=0,008$).

A continuación también se analiza con qué grado de precocidad se suministró el tratamiento antivírico a pacientes que no presentaban ninguno de los criterios de mayor gravedad:

Pacientes sin criterios de gravedad e inicio precoz: n (%)			
Periodo	Adherencia	No Adherencia	p
Periodo pandémico 2009	22 (37,3)	44 (26,2)	0,133
Periodo post 2010-11	8 (16,3)	15 (21,7)	0,491
p	0,02	0,512	

Tabla 39: Grados de adherencia en cada periodo para pacientes sin criterios de gravedad.

Al igual que en el apartado anterior, no se halla ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes grados de adherencia en cada uno de los periodos analizados.

Pero, al analizar cada uno de los grupos de *Adherencia* entre periodos volvemos a observar que el uso del tratamiento antivírico precoz fue más frecuente en el periodo 2009 que en el 2010-11 (37,3 % v. 16,3 $p=0,02$).

6.4 DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD DURANTE LA PANDEMIA DE GRIPE A (H1N1) 2009 Y EL PERIODO POSTPANDÉMICO DEL 2010-2011.

El total de pacientes fallecidos durante los dos periodos en las UCI españolas evaluadas fue de 263 (24,9%).

La mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes del brote estacional del 2010-11, siendo un total de 119 (30%) vs. 144 (21,8%) en la pandemia del 2009 ($p < 0.001$).

El tiempo hasta muerte fue similar el ambos periodos, 14,02 (12,06) días para la pandemia de influenza del 2009 y 13,18 (12,46) días para el periodo del 2010-11 ($p = 0,63$).

A continuación se muestran las características demográficas y clínicas de los pacientes en ambos periodos diferenciando supervivientes y de fallecidos para cada periodo.

Pandemia A (H1N1) del 2009

MORTALIDAD Pandemia 2009					
Factores de riesgo	Viven (n=517)	Fallecen (n=144)	HR	IC 95%	p
SOFA: media (DE)	4,9 (3)	8,5(4,3)	1,141	1,099-1,185	<0,001
APACHE II: media (DE)	12,5 (6,1)	19,5 (8,4)	1,082	1,062-1,103	<0,001
Datos demográficos					
Edad: media (DE)	43,8 (14,0)	48 (16,4)	1,011	1-1,023	0,057
Sexo masculino: n (%)	287 (55,9)	91 (63,3)	1,243	0,885-1,744	0,209
Días de síntomas hasta ingreso hospitalario: media (DE)	4,3 (2,79)	4,1 (2,6)	0,967	0,901-1,037	0,34
Días hospitalización-diagnóstico: media (DE)	2,1 (1,7)	3,2 (3,1)	1,074	1,019-1,132	0,008
Comorbilidades					
> 1 morbilidad subyacente: n (%)	353 (69,6)	154 (79,4)	1,502	0,998-2,260	0,051
EPOC: n (%)	87 (16,8)	21 (14,6)	0,842	0,529-1,339	0,467
Asma: n (%)	69 (13,6)	12 (8,5)	0,937	0,517-1,696	0,829
Insuficiencia cardíaca: n (%)	31 (6,1)	16 (11,3)	1,759	1,044-2,961	0,034
Insuficiencia renal crónica: n (%)	19 (3,7)	14 (9,9)	2,075	1,194-3,605	0,010
Diabetes mellitus: n (%)	62 (12,2)	20 (14,2)	1,153	0,718-1,853	0,555
Obesidad: n (%)	180 (35,5)	58 (41,1)	1,065	0,761-1,490	0,713
Enfermedad autoinmune: n (%)	13 (2,5)	8 (1,8)	1,859	0,908-3,803	0,09
Enfermedad hematológica: n (%)	19 (3,7)	21 (14,9)	2,926	1,838-4,657	<0,001
Enfermedad neuromuscular: n (%)	18 (3,5)	6 (4,2)	1,122	0,494-2,547	0,783
VIH: n (%)	9 (1,8)	4 (2,8)	2,024	0,748-5,476	0,165
Embarazo: n (%)	24(4,6)	7 (4,8)	1,052	0,491-2,252	0,896
Presentación clínica					
Neumonía vírica: n (%)	359 (70,1)	97 (67,4)	0,787	0,555-1,115	0,178
EPOC exacerbación: n (%)	31 (6,1)	5 (3,5)	0,696	0,285-1,701	0,427
Coinfección bact. respiratoria: n (%)	70 (13,6)	29 (20,9)	1,491	0,989-2,247	0,056

Indicadores de fracaso clínico					
Shock séptico: n (%)	190 (37,4)	105 (74,5)	2,457	1,677-3,60	<0,001
Fallo multiorgánico: n (%)	283 (55,5)	125 (88)	2,778	1,667-4,630	<0,001
Insuficiencia renal aguda: n (%)	74(15)	38 (27,1)	2,666	1,897-3,744	<0,001
Terapia de remplazo renal continuo: n (%)	74 (15)	62 (45,9)	3,694	2,538-5,375	<0,001
Ventilación mecánica no invasiva: n (%)	125 (24,2)	38 (27)	1,185	0,815-1,723	0,373
Ventilación mecánica invasiva: n (%)	266 (51,6)	138 (95,8)	6,853	2,996-15,67	<0,001
Fallo renal: n (%)	74 (15)	62 (45,9)	1,610	1,420-1,825	<0,001
Posición en decúbito prono: n (%)	52 (10,2)	43 (30,7)	1,796	1,25-2,578	0,002
Tratamiento administrado					
Tratamiento con oseltamivir: n (%)	506 (99,6)	137 (97,2)	0,091	0,033-0,248	<0,001
Tratamiento con zanamivir: n (%)	2 (0,4)	2 (1,4)	1,664	0,411-6,729	0,475
Tratamiento antivírico empírico: n (%)	371 (74,3)	92 (67,6)	0,793	0,553-1,137	0,207
Días hasta inicio del tratamiento antivírico: media (DE)	4,6 (2,7)	5,3 (3,6)	1,07	0,994-1,102	0,085
Tratamiento antivírico precoz (≤48h): n (%)	129(25,6)	24 (17,8)	0,814	0,523-1,266	0,361
Pacientes con criterios de gravedad: n (%)	284 (54,9)	131 (91)	3,012	1,686-5,380	<0,001
Uso de dosificaciones elevadas: n (%)	221 (45,4)	49 (40,5)	0,877	0,746-1,031	0,113
Uso de dosis altas (150mg/12h): n (%)	350 (70,9)	103 (81,1)	1,334	0,855-2,082	0,204
Uso de > de 10 días de tratamiento: n (%)	276 (56,4)	59 (48)	0,355	0,247-0,511	<0,001
Duración del antivírico: media (DE)	9,79 (3,98)	8,88 (5,17)	0,858	0,820-0,898	<0,001
Adherencia total al tratamiento: n (%)	218 (44,8)	49 (40,5)	0,567	0,393-0,818	0,002
Vacunación: n (%)	--	--	--	--	--

Tabla 40: Descriptivos demográficos y clínicos de los supervivientes y de los fracasos en el 2009

Los resultados muestran que durante el periodo de pandemia del 2009, la gravedad medida por el APACHE II al ingreso, la afectación orgánica según el SOFA, la edad, los días hasta el diagnóstico, la presencia de comorbilidades tales como la insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica y la enfermedad hematológica, la presencia de indicadores de fracaso clínico como el shock séptico, el fallo multiorgánico, el uso de ventilación mecánica invasiva y la terapia de remplazo renal fueron variables asociadas a la mortalidad de los paciente ingresados en las UCI en el análisis de Cox univariado.

En cuanto al tratamiento antivírico, una mayor duración en el tratamiento y la adherencia a los protocolos establecidos se asociaron con supervivencia.

Periodo postpandémico 2010-11

MORTALIDAD Periodo postpandémico 2010-11					
Factores de riesgo	Viven (n=277)	Fallecen (n=119)	HR	IC 95%	p
SOFA: media (DE)	5,2 (3,59)	8,6 (4)	1,131	1,079-1,172	<0,001
APACHE II: media (DE)	14,1 (6,3)	21 (8,4)	1,080	1,051-1,111	<0,001
Datos demográficos					
Edad: media (DE)	49,5 (14,4)	51,9 (14,1)	1,01	0,998-1,024	0,113
Sexo masculino: n (%)	184 (66,2)	85 (71,4)	1,116	0,749-1,663	0,590
Días de síntomas hasta ingreso hospitalario: media (DE)	4,75 (3,1)	5,3 (3,9)	1,027	0,980-1,076	0,272
Días hospitalización-diagnóstico: media (DE)	6,6 (3,8)	7 (4,1)	0,995	0,952-1,039	0,815
Comorbilidades					
> 1 morbilidad subyacente: n (%)	205 (73,7)	94 (79)	1,254	0,805-1,952	0,316
EPOC: n (%)	52 (21,3)	26 (24,8)	1,314	0,863-2,001	0,203
Asma: n (%)	27 (9,7)	6 (5)	0,702	0,309-1,598	0,4
Insuficiencia cardíaca: n(%)	26 (9,4)	13 (11,8)	1,456	0,832-2,550	0,189
Insuficiencia renal crónica: n (%)	19 (6,8)	13 (10,9)	1,247	0,696-2,234	0,45
Diabetes mellitus: n (%)	48 (17,3)	16 (13,4)	0,982	0,577-1,670	0,946
Obesidad: n (%)	107 (38,5)	31 (26,1)	0,606	0,402-0,914	0,017
Enfermedad autoinmune: n (%)	7 (2,9)	7 (6,7)	1,748	0,811-3,758	0,153
Enfermedad hematológica: n (%)	15 (5,4)	28 (23,5)	2,526	1,651-3,865	<0,001
Enfermedad neuromuscular: n (%)	2 (0,8)	2 (1,9)	0,710	0,175-2,882	0,632
VIH: n (%)	2 (0,7)	12 (10,1)	3,967	2,179-7,222	<0,001
Embarazo: n (%)	11 (4,0)	2 (1,7)	0,427	0,105-1,728	0,233
Presentación clínica					
Neumonía vírica: n (%)	186 (66,9)	81 (68,1)	0,962	0,654-1,416	0,844
EPOC exacerbación: n (%)	22 (7,9)	2 (1,7)	0,414	0,102-1,680	0,217
Coinfección bacteriana respiratoria: n (%)	45 (16,2)	31,2 (6,1)	1,387	0,919-2,094	0,119

Indicadores de fracaso clínico					
Shock séptico: n (%)	127 (45,7)	97 (91,5)	2,276	1,422-3,643	0,001
Fallo multiorgánico: n (%)	133 (47,89)	100 (84)	2,296	1,392-3,787	0,001
Insuficiencia renal aguda: n (%)	49 (17,6)	64 (53,8)	2,737	1,908-3,928	<0,001
Terapia de remplazo renal continuo: n (%)	9 (3,2)	20 (16,8)	2,629	1,778-3,888	<0,001
Ventilación mecánica no invasiva: n (%)	105 (38,5)	37 (31,1)	0,766	0,520-1,131	0,766
Ventilación mecánica invasiva: n (%)	156 (57,1)	113 (95)	4,595	2-10,56	<0,001
Fallo renal: n (%)	51 (18,3)	61 (51,2)	1,610	1,278-1,654	<0,001
Posición en decúbito prono: n (%)	33 (11,9)	49 (41,2)	1,999	1,382-2,893	<0,001
Tratamiento administrado					
Tratamiento con oseltamivir: n (%)	68 (96,8)	115 (96,6)	0,603	0,222-1,641	0,322
Tratamiento con zanamivir: n (%)	16 (5,8)	9 (7,6)	0,988	0,499-1,957	0,973
Tratamiento antivírico empírico: n (%)	196 (72,6)	78 (67,2)	0,698	0,473-1,030	0,07
Días hasta inicio del antivírico: media (DE)	5,4 (3,1)	6,5 (4,4)	1,049	1,004-1,097	0,033
Tratamiento antivírico precoz ($\leq 48h$): n (%)	49 (18,1)	12 (10,3)	0,711	0,391-1,293	0,263
Pacientes con criterios de gravedad: n (%)	160 (57,6)	112 (94,1)	4,393	2,030-9,506	<0,001
Uso de dosificaciones elevadas: n (%)	88 (33)	30 (26,1)	0,777	0,665-0,907	0,001
Uso de dosis altas (150mg/12h): n (%)	148 (55,2)	64 (55,7)	0,759	0,523-1,102	0,147
Uso de > de 10 días de tratamiento: n (%)	138 (51,7)	47 (40,9)	0,4	0,274-0,585	<0,001
Duración del tratamiento antivírico: media (DE)	9,34 (3,36)	7,8 (4,5)	0,796	0,749-0,845	<0,001
Adherencia total al tratamiento: n (%)	113 (42,3)	32 (27,8)	0,464	0,308-0,699	<0,001
Vacunación: n (%)	16 (5,8)	6 (5)	1,064	0,467-2,423	0,883

Tabla 41: Descriptivos demográficos y clínicos de los supervivientes y los fracasos en 2010-11

La gravedad medida por el APACHE II, el grado de disfunción orgánica medida por el SOFA, la presencia de comorbilidades como la obesidad, la enfermedad hematológica y el VIH, la presencia de shock séptico, el fallo multiorgánico, la ventilación mecánica invasiva y la terapia de remplazo renal fueron las variables asociadas a la mortalidad en el periodo postpandémico del 2010-2011.

En cuanto al tratamiento antivírico, administraciones más largas de tratamiento antivírico y la adherencia a los protocolos establecidos, también en este periodo se asocian a supervivencia.

A diferencia de lo hallado en el periodo pandémico, el tiempo transcurrido hasta el inicio de la administración del tratamiento antivírico es un factor asociado a la mortalidad en este periodo.

6.4.1 SUPERVIVENCIA POR PERIODO EVALUADO

A continuación se muestra el comportamiento de la supervivencia para cada uno de los periodos evaluados.

La supervivencia media fue de un 67,3 (2,8) % para el periodo pandémico del 2009 y de un 60 (4,6) % para el periodo 2010-2011, siendo esta diferencia de supervivencia estadísticamente significativa, con un valor de Log Rank de 7,63 y $p=0,006$. La representación gráfica de la supervivencia es la mostrada a continuación:

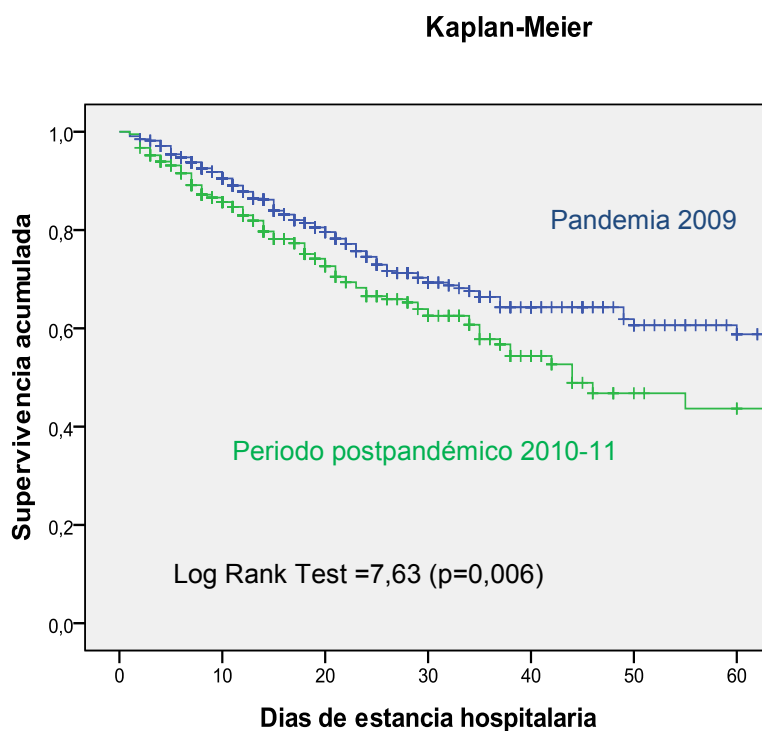


Figura 24: Supervivencia Kaplan Meier 2009 vs. 2010-11.

6.4.2 SUPERVIVENCIA: ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTO ANTIVÍRICO EMPÍRICO

La administración de tratamiento antivírico de manera empírica fue un factor protector respecto al evento muerte (HR= 0,765 [0,581-0,985] p=0,038) a nivel global, aunque este hecho no era estadísticamente significativo al analizarlo para cada uno de los periodos, siendo (HR=0,793 [0,553-1,137] p=0,207) para la pandemia del 2009 y 0,698 [0,473-1,030] p=0,07) en el periodo post-pandémico del 2010-2011 (datos mostrados en tablas 40 y 41).

La supervivencia media global para los pacientes que recibieron tratamiento antivírico empírico fue de 70,6 (3,9) % y para los que no recibieron empíricamente el tratamiento antivírico fue de 54,81 (3,9) % p=0,036.

La representación gráfica de la supervivencia se muestra a continuación:

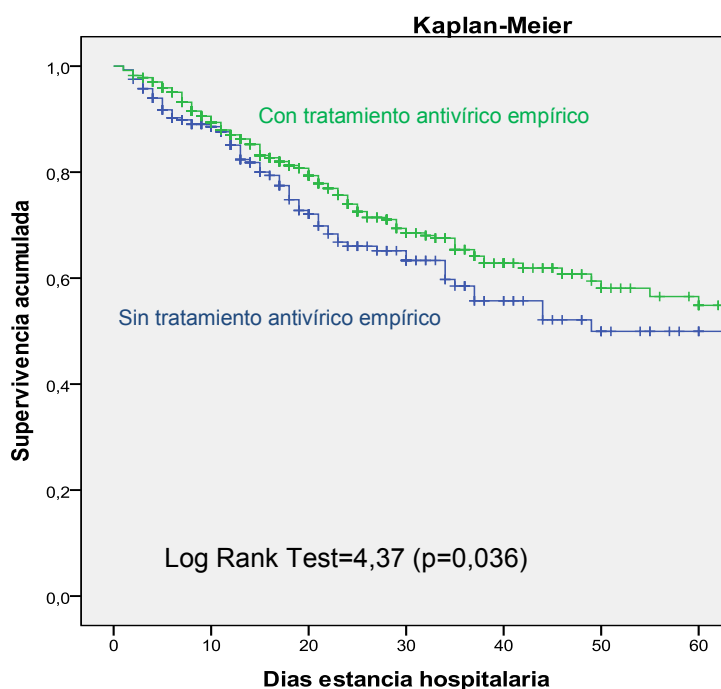


Figura 25: Kaplan-Meier. Supervivencia global en función de administración de tratamiento antivírico empírico.

6.4.2 SUPERVIVENCIA: PACIENTES CON CRITERIOS DE GRAVEDAD PARA LA PRESCRIPCIÓN DE DOSIFICACIONES ELEVADAS.

A continuación se analiza la presencia o no del conjunto de factores establecidos en las recomendaciones como criterios de gravedad en cada uno de los periodos evaluados.

La presencia de dichos factores fue un factor asociado al evento muerte, tanto en el periodo pandémico (HR= 3,01 (1,69-5,38) $p<0,001$), como en el post-pandémico (HR=4,39 (2,03-9,51) $p<0,001$) (datos mostrados en tablas 40 y 41).

2009

La supervivencia media para el periodo pandémico del 2009 fue de un 90,7% para el grupo compuesto por los pacientes que no presentaba ninguno de los criterios de gravedad establecidos para la prescripción de dosis elevadas y de un 63,7% para aquellos que si presentaban alguno (Long Rank Test=3,01 $p<0,001$). La representación gráfica de la supervivencia es la mostrada a continuación.

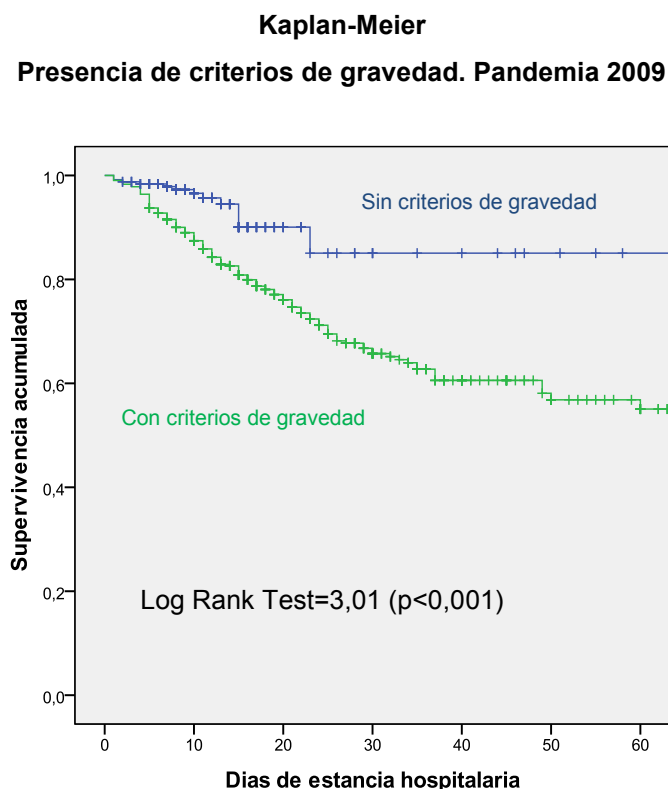


Figura 26: Kaplan Meier. Supervivencia en pandemia 2009 en función presencia o no de criterios de gravedad.

2010

Durante el 2010-2011 los resultados obtenidos son similares, presentando una supervivencia media de 78,5% aquellos pacientes sin criterios de gravedad y del 57,5% los que presentaron alguno de los criterios (Long Rank Test= 4,39 $p<0,001$).

Las curvas de supervivencia para la presencia o ausencia de dichos criterios se muestran a continuación:

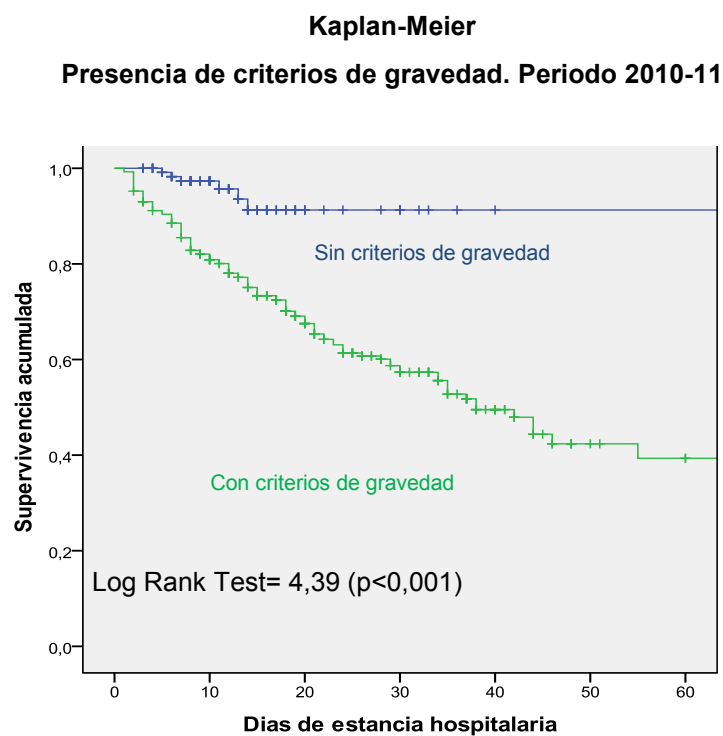


Figura 27: Kaplan Meier. Supervivencia en 2010-11 en función de la presencia o no de criterios de gravedad.

6.4.3 ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA: TRATAMIENTO ANTIVÍRICO PRECOZ

La media de días para el inicio de tratamiento antivírico fue de 4,6 (2,7) días para el grupo de supervivientes del 2009 y de 5,3 (3,6) días para el grupo de pacientes que fallecieron ($p=0,04$).

De manera similar sucedió durante el periodo postpandémico del 2010-2011 ya que el inicio del tratamiento antivírico fue de 5,4 (3,1) días en el grupo de supervivientes versus 6,5 (4,4) días en el grupo de los fallecidos ($p=0,05$).

Estas diferencias se mantienen al efectuar un análisis global, donde en el grupo de supervivientes el inicio se efectuó a los 4,87 (2,8) días vs. los 5,82 (4) días del grupo de supervivientes ($p=0,01$).

El retraso en el inicio del tratamiento antivírico está relacionado con la mortalidad de manera global de tal manera que, por cada día de retraso supone un 5% de incremento de riesgo de morir ($HR= 1,056 [1,022-1,092]$, $p<0,001$). Esta relación no se manifiesta si se realiza el análisis de manera separada para cada uno de los periodos evaluados, ($HR=0,81$ $p =0,36$) en el periodo pandémico y ($HR=0,71$ $p=0,26$) para el postpandémico (tablas 40 y 41).

Las curvas de supervivencia para cada periodo evaluado según la variable marcada por el inicio del tratamiento antivírico es la mostrada a continuación:

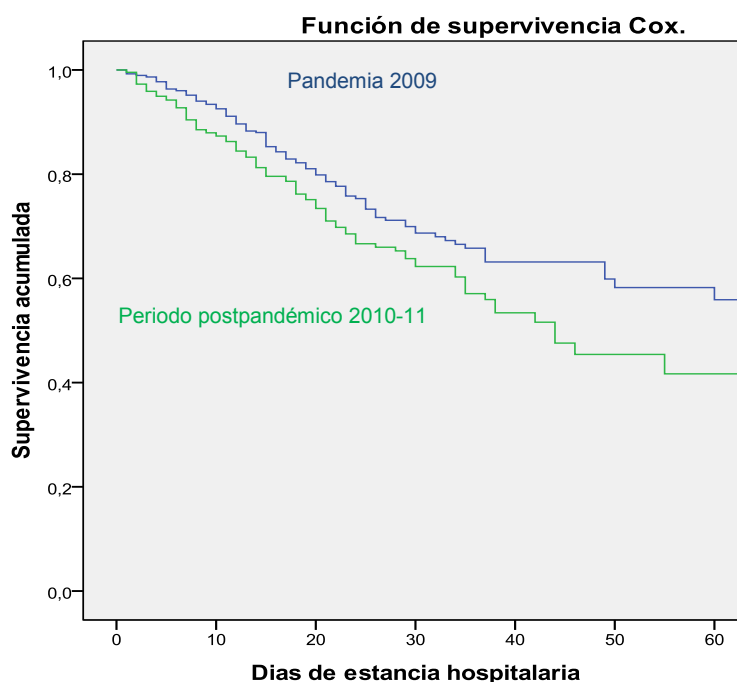


Figura 28: Supervivencia por periodos en pacientes ajustados por tratamiento antivírico precoz

6.4.4 ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA: DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIVÍRICO

La utilización de pautas más largas es un factor protector (HR=0,355 [0,247-0,511] $p < 0,001$) para el periodo pandémico del 2009 y también para el periodo postpandémico del 2010-11 (0,4 [0,274-0,585] $p < 0,001$) tal y como se mostraba en las tablas 40 y 41.

A continuación se muestran las curvas de supervivencias de Kaplan-Meier para cada uno de los periodos y las pautas de tratamiento.

2009

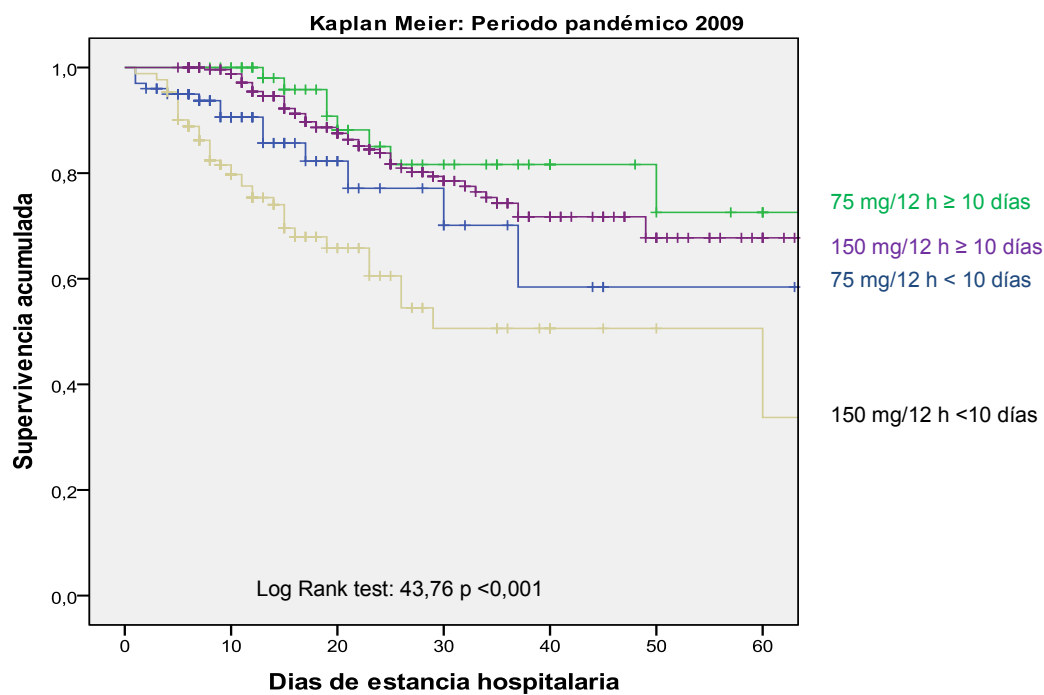


Figura 29: Supervivencia por pautas de tratamiento durante la pandemia 2009

2010-11

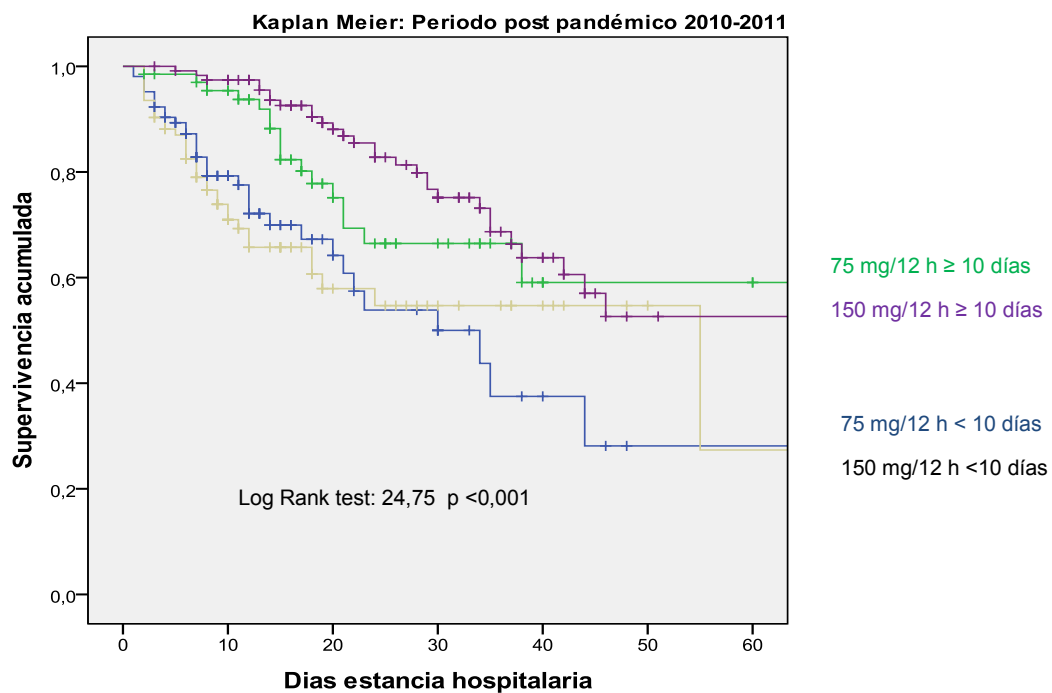


Figura 30: Supervivencia por pautas de tratamiento durante el periodo postpandémico 2010-11

6.4.5 SUPERVIVENCIA: ADHERENCIA A LOS PROTOCOLOS TERAPEUTICOS

La adherencia a los protocolos de tratamiento es una variable relacionada con la mortalidad en ambos periodos evaluados.

Para el periodo pandémico la adherencia a los protocolos fue un factor protector (HR=0,567 [0,393-0,818] p=0,002) y también para el periodo postpandémico del 2010-11 (HR=0,464 [0,308-0,699] p<0,001), tal y como se mostraba en las tablas 40 y 41.

Las curvas de supervivencia para cada periodo evaluado se muestran a continuación:

2009

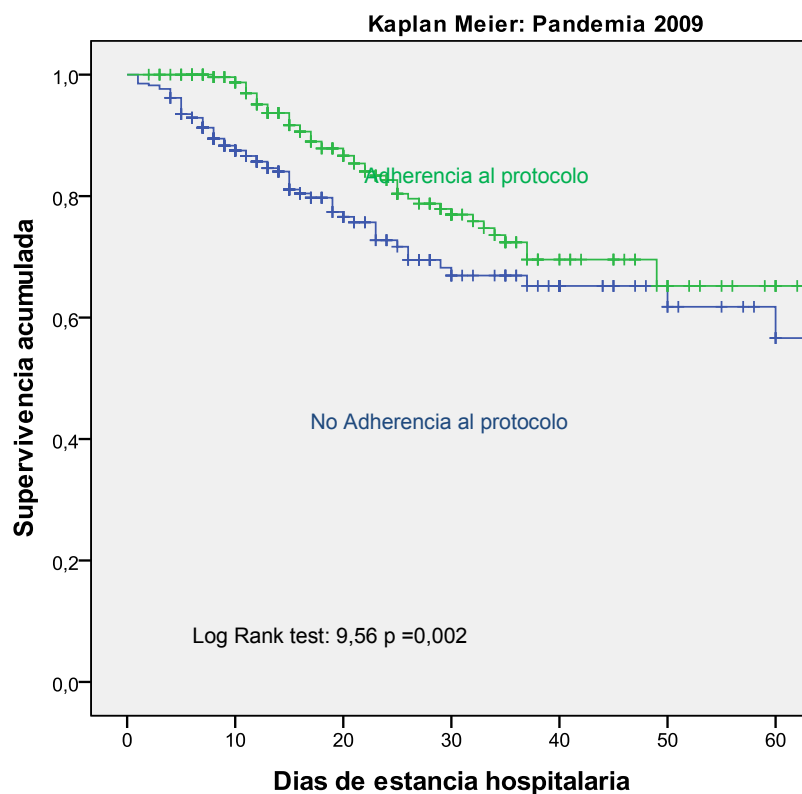


Figura 31: Supervivencia por adherencia a los protocolos durante la pandemia 2009

2010-11

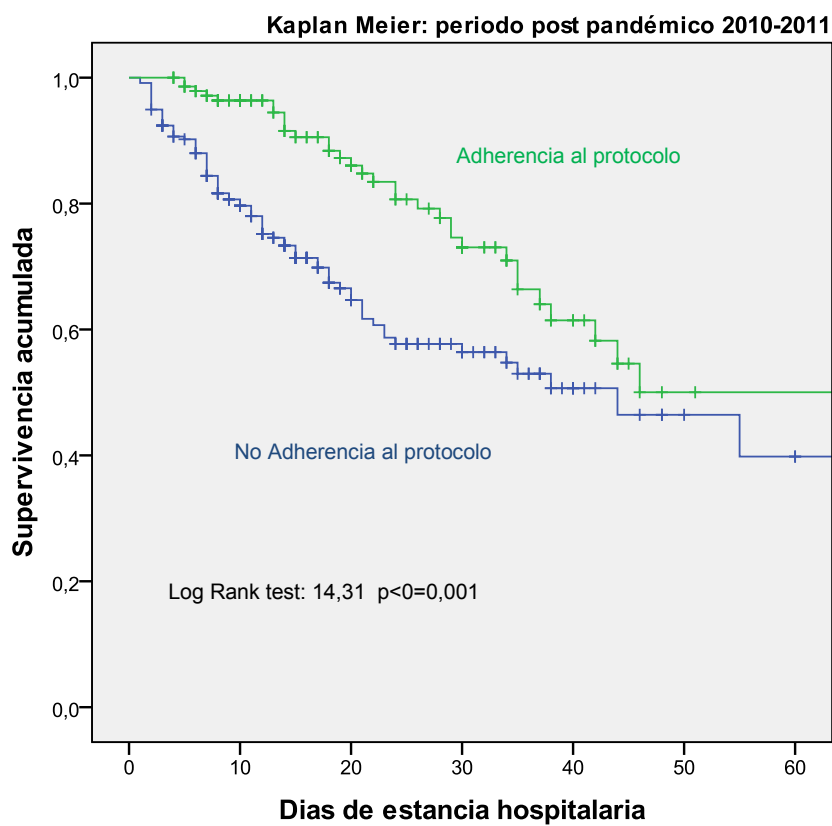


Figura 32: Supervivencia por adherencia durante el periodo postpandémico 2010-11

6.4.6 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA MORTALIDAD POR PERIODO.

Una vez identificadas aquellas variables asociadas a la mortalidad, se procedió a realizar una regresión de Cox ajustada por la severidad (APACHE II) y aquellos factores potenciales de confusión como: insuficiencia cardíaca, enfermedad hematológica, insuficiencia renal crónica, VIH y enfermedad autoinmune en cuanto a comorbilidades, la administración precoz de oseltamivir y la administración empírica del tratamiento antivírico.

El análisis global muestra que la adherencia a los protocolos de tratamiento antivírico establecidos mejora la supervivencia. (HR=0,576 (0,431-0,77) p<0,001).

El estudio para cada uno de los periodos es el siguiente:

MORTALIDAD						
n=263						
	Pandemia 2009			Periodo postpandémico 2010-11		
	n=144			n=119		
Factores de riesgo	HR	IC (95)	p	HR	IC (95)	p
APACHE II	1,092	1,06-1,126	<0,001	1,075	1,05-1,099	<0,001
Insuficiencia cardíaca	1,309	0,647-2,63	0,451	0,439	0,242-0,795	0,004
Insuficiencia renal crónica	0,487	0,207-1,125	0,096	1,810	0,916-3,574	0,062
Enfermedad autoinmune	1,284	0,5-3,298	0,604	0,817	0,321-2,082	0,985
Enfermedad hematológica	2,209	1,266-3,856	0,005	0,588	0,361-0,957	0,001
VIH	2,732	0,966-7,722	0,058	0,343	0,175-0,675	0,001
Coinfección bacteriana	0,879	0,524-1,476	0,627	0,832	0,531-1,304	0,433
Tratamiento antivírico empírico	1,031	0,671-1,586	0,888	1,164	0,768-1,765	0,685
Tratamiento antivírico precoz	0,564	0,327-0,972	0,039	1,836	0,991-3,401	0,074
Adherencia total al tratamiento	0,497	0,327-0,756	0,001	0,550	0,356-0,848	0,007

Tabla 42: Análisis multivariante de mortalidad para cada uno de los periodos evaluados.

En resumen, en el análisis multivariante se confirma que entre los pacientes de los dos periodos, la gravedad marcada por APACHE, y la enfermedad hematológica, fueron factores independientemente asociados a la mortalidad. Sin embargo el VIH es una nueva variable que tan solo se asocia a la mortalidad en UCI en el periodo postpandémico. En ambos periodos la

adherencia al tratamiento es un factor protector de muerte al igual que el tratamiento precoz en el periodo pandémico.

Las curvas de supervivencia para cada uno de los periodos evaluados en función de la adherencia a los protocolos de tratamiento son las siguientes:

2009

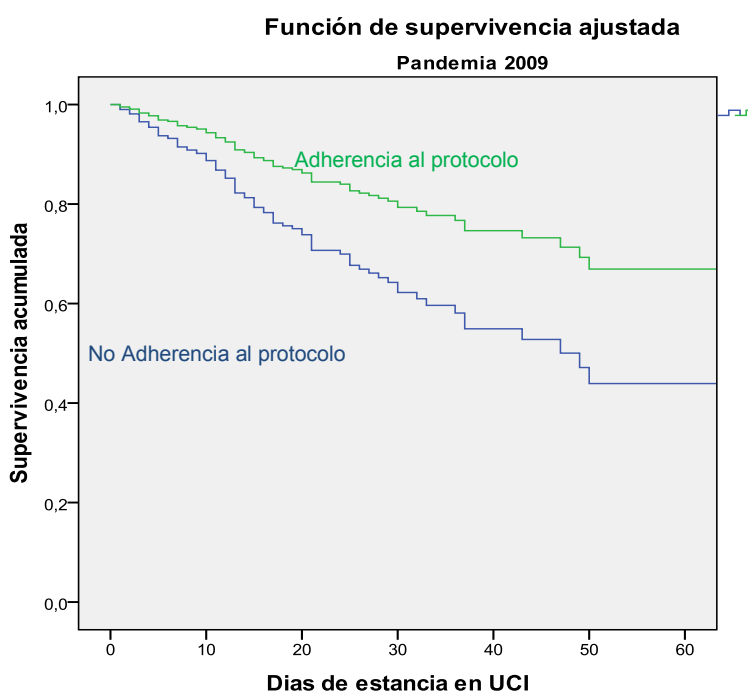


Figura 33: Función de supervivencia (COX) ajustada y adherencia a protocolos durante el periodo pandémico 2009

2010-2011

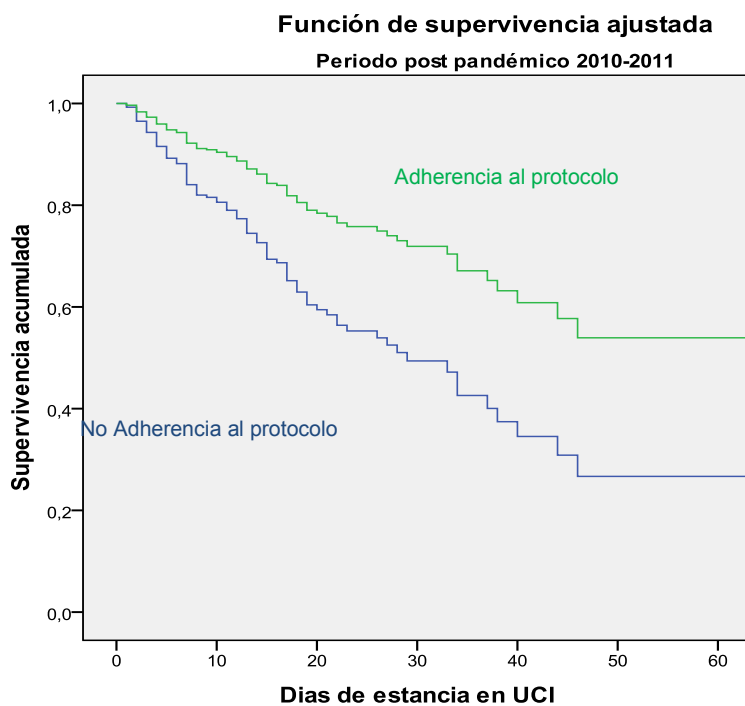


Figura 34: Función de supervivencia (COX) ajustada y adherencia a protocolos durante el periodo postpandémico 2010-11.

6.5 ANÁLISIS ECONÓMICO

6.5.1 PACIENTES SIN CRITERIOS DE GRAVEDAD: DOSIFICACIONES ESTANDARES

Un total de 346 pacientes eran candidatos a recibir la dosificación estándar (75 mg/12 h y < 10 días de tratamiento), 228 pacientes (37,5%) del periodo pandémico del 2009 y 118 pacientes (30,9%) del 2010-11.

En un total de 108 pacientes (31,2%) se prescribió el tratamiento recomendado (adherencia) mientras que en 238 pacientes (68,8%) no se cumplieron las recomendaciones.

La mortalidad para estos dos grupos de tratamiento fue similar (5,7 % en grupo "No adherencia" versus 3.7 % en grupo "Adherencia" p =0,602) con lo que se considera similar efectividad en el tratamiento antivírico y se procede a calcular el coste incremental de la no adherencia (análisis de minimización de costes)

En la tabla siguiente se muestran los resultados de dicha evaluación económica:

COSTES ENTRE ADHERENCIA Y NO ADHERENCIA		
Grupos de tratamiento	ADHERENCIA	NO ADHERENCIA
Precio unitario Oseltamivir (PVL+IVA)	3,156 € /cápsula de 75 mg	
Posología (dosis diaria x duración de tto)	(75 mg/12 h) x 5,99 (1,64) días	(150 mg/12 h) x 8,68 (3,1) días
Coste por día de tratamiento	6,312 €	9,468 €
Coste del tratamiento completo	37,8 € (10,35)	82,18 € (29,36)
Costes asociados: €/ estancia en UCI	1153 € (1073 -1232) / estancia UCI	
Estancia media UCI: media (DE)	5,01 (3,33)	7,14 (9,1) p=0.002
Coste global por paciente*	5776,5 € (3804)	8232,4 € (10492)
Coste incremental NO Adherencia/ paciente**	2351,7 €	
Coste total por grupo	(n=108) 635.040 €	(n=238) 1.959.315 €
Coste global de la NO Adherencia	559.875€ (21,58 %)	
*Tan solo ha sido contemplado el coste indirecto, por considerarse mínimo el coste directo del tratamiento.		
** Diferencia de coste global respecto al grupo adherente		

Tabla 43: Comparación de costes entre el grupo *Adherencia* y *No adherencia* en pacientes sin criterios de gravedad.

Se ha calculado el coste derivado de la medicación para ambos grupos y el coste del tratamiento completo teniendo en cuenta la media duración de tratamiento para cada grupo: 37,8 € (10,35 €) en el grupo de adherentes vs. 82,18 € (29,36€) en el grupo de no adherencia.

Los costes indirectos asociados a cada grupo se basan en el cálculo del coste asociado a la estancia media, siendo de 5,01 (3,33) días para el grupo “Adherencia” y 7,14 (9,07) días para el grupo de “No adherencia” ($p=0,002$). El coste promedio de la estancia en UCI se ha establecido en 1153 €.

El coste global por paciente asciende a 5.776,5 € (3804 €) en el grupo de “Adherencia” y a 8.232,4 € (10.492€) en el de “No Adherencia”, por lo que el coste incremental por paciente de la “No adherencia” se establece en 2.351,7€.

Teniendo en cuenta el número de pacientes total en cada grupo, se calcula el coste total y es posible establecer el coste global de la “No Adherencia”: 559.875 €.

Un 21,58% de los costes globales que supuso la pandemia del 2009 y el periodo postpandémico podrían haber sido ahorrados mediante la adherencia a los protocolos de uso de los medicamentos antivíricos.

6.5.2 PACIENTES CON CRITERIOS DE GRAVEDAD: ALTAS DOSIFICACIONES

Un total de 643 pacientes eran candidatos a recibir dosificaciones elevadas (150 mg/12 h y \geq 10 días de tratamiento), 379 pacientes (58,9%) del periodo pandémico del 2009 y 264 pacientes (41,1%) del 2010-11.

Un total de 303 pacientes (47,1%) formó parte del grupo de “Adherencia” mientras que 340 pacientes (52,9%) se clasificaron como “No adherentes”.

La estancia media en UCI fue de 22,61 (16,13) días para el grupo “Adherencia” y 13,79 (13,5) días para el grupo de “No adherencia” ($p=0,002$).

La supervivencia para el grupo “Adherencia” fue de 74,9%(9,8) mientras que fue en el grupo “No adherencia” fue de 58,5% (10,5), $p < 0,001$. Por ello, debemos considerar que la efectividad de las líneas de tratamiento es diferente y calcular el coste-efectividad incremental de la adherencia mediante el NNT. Los cálculos se muestran a continuación:

Cálculo de la efectividad entre los grupos	
ADHERENCIA Y NO ADHERENCIA	
Supervivencia	Resultado (IC 95 %)
Riesgo Absoluto en grupo “Adherencia”	74,9 % (70-79,8)
Riesgo Absoluto en el grupo “No Adherencia”	58,5 % (53,3 -63,8)
Riesgo Relativo en grupo “Adherencia”	1,28 (1,15-1,43)
Reducción Relativa del Riesgo	16,4 % (9,2 -23,5)
Número necesario de pacientes a tratar (NNT)	7 (5 a 11)
Odds Ratio (OR)	2,12 (1,51-2,97)

Tabla 44: Cálculo de las variables relacionadas con la efectividad de las líneas de tratamiento en pacientes con criterios de gravedad.

Se obtiene un valor de NNT de 7 (5-11) que indica que es necesario tratar a 7 pacientes para obtener una unidad adicional de efectividad (supervivencia).

A continuación, al igual que en el apartado anterior, se realiza el cálculo de los costes asociados a cada línea de tratamiento, y de nuevo, debido al poco impacto económico

resultante del tratamiento con antivirico se procede al cálculo del coste de cada grupo solo teniendo en cuenta los costes indirectos (estancias).

COSTES ENTRE ADHERENCIA Y NO ADHERENCIA			
Grupos de tratamiento	ADHERENCIA		NO ADHERENCIA
Costes asociados: €/ estancia en UCI	1.153 € (1.073 -1.232) / estancia UCI		
Estancia media UCI: media (DE)	22,61 (16,13)	13,79 (13,5)	p<0.001
Coste global por paciente*	26.069 € (18.597,9)	15.899,9 € (15565)	
Coste incremental Adherencia/ paciente**	10.170 €		
Coste total por grupo	(n=303) 7.898.907 €	(n=340) 5.405.955,8 €	
Coste global de la Adherencia	3.081.510€ (23,1 %)		
*Tan solo ha sido contemplado el coste indirecto, por considerarse mínimo el coste directo del tratamiento.			
** Diferencia de coste global respecto al grupo no adherente			

Tabla 45: Cálculo de los costes entre el grupo de Adherentes a protocolos y No adherentes en pacientes con criterios de gravedad.

La estancia media fue de 22,61 (16,13) días para el grupo “Adherencia” y 13,79 (13,5) días para el grupo de “No adherencia” ($p<0,001$), por tanto, el coste global por paciente asciende a 26.069 € (18.597,9 €) en el grupo de “Adherencia” y a 15.899,9 € (15565€) en el de “No Adherencia”. El coste incremental por paciente de la “Adherencia” se establece en 10.170 €.

Teniendo en cuenta el número de pacientes total en cada grupo, se calcula el coste total y es posible establecer el coste global de la “Adherencia” en 3.081.510 €.

El cálculo del coste-efectividad incremental de la Adherencia se muestra en la siguiente tabla:

Coste –Efectividad incremental de la Adherencia a los protocolos				
Supervivencia	Supervivencia	NNT (IC95%)	Coste incremental	CEI (IC 95%)
ADHERENCIA	NO ADHERENCIA			
74,9 %	58, 5%	7 (5-11)	10.170 €	71.190 €
				(50.850-111.870)

Tabla 46: Cálculo del coste-efectividad de la Adherencia en pacientes con criterios de gravedad

Obtener una unidad adicional de efectividad (supervivencia) supone un coste adicional de 71.190 €.

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

7.1 COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y DE EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS EN LAS UCI ESPAÑOLAS DURANTE LA PANDEMIA DE GRIPE A (H1N1) 2009 Y EL PERIODO POSTPANDÉMICO DEL 2010-2011.

La aparición del brote por el virus de la gripe A (H1N1) en el 2009 representó un reto sanitario a nivel mundial, ya que si bien la mayoría de los pacientes tuvieron un curso clínico benigno, un grupo significativo de pacientes precisó ingreso hospitalario (0,3-0,5%) y eventual ingreso en cuidados intensivos (10-30%). La mortalidad hospitalaria global fue del 4,5% y del 14-46% entre los que requirieron ingreso en UCI, además, entre un 30-50% de pacientes fallecidos no presentaban comorbilidades previas (Rodríguez et al. 2012).

Como cualquier nueva enfermedad, la gripe A (H1N1) pandémica creó un considerable grado de incertidumbre acerca de su diseminación, gravedad y sus consecuencias. Todo ello conllevó a la publicación de gran número de artículos sobre su impacto ya que representó una novedad por el diferente patrón de infección (jóvenes y con condiciones de comorbilidad muy poco presentes) y por la alta presión asistencial (Rodríguez et al. 2009).

Reino Unido y España fueron las zonas más afectadas durante 2009 en nuestro continente y esta experiencia inicial en España se constituyó como la serie de casos más larga de Europa (Sierra Moros et al. 2010). En esta línea, se debe precisar que en el presente trabajo han sido incluidos un total de 1058 pacientes de 148 hospitales españoles, 661 en 2009 y 397 en 2010-11 que supone más del 70% de los pacientes ingresados en las UCI por infección por A (H1N1) durante el período pandémico del 2009 y por tanto una amplia representatividad. En contraposición cabe decir que tan sólo fueron incluidos los adultos ingresados en UCI españolas y por lo tanto, estos resultados no pueden generalizarse a otros países o a niños.

Gracias a la gran cantidad de información publicada, también ha sido posible establecer que factores de riesgo determinaron la aparición de complicaciones en la evolución de los pacientes durante el periodo pandémico. Entre ellos, en general, edad menor de 5 años, embarazo, obesidad mórbida y enfermedad crónica. Los pacientes mayores de 65 años, aunque tenían un riesgo de infección más bajo, cuando eran infectados presentaban mayor gravedad (Hancock et al. 2009).

A pesar de que las autoridades sanitarias advirtieron de no disminuir el nivel de sospecha clínica para el periodo postpandémico 2010-2011, no se llevaron a cabo las mismas medidas de difusión que durante el periodo pandémico y existe poca evidencia de los resultados en los pacientes afectados. La comparación entre los dos periodos, hasta donde llega nuestro conocimiento tan solo ha sido explorada por el equipo ANZIC (ANZIC 2011).

En general, las características de la gripe pandémica 2009 son distintas de las observadas en la gripe estacional. En todas las series, los jóvenes, resultan ser la población más afectada siendo la franja de 25 a 49 años, el grupo mayoritario. La edad media del paciente ingresado en nuestro trabajo estuvo en los 44,7 años, algo superior a la presentada en las series de Canadá (32,3 años) y las del grupo ANZIC (40 años) para el periodo pandémico, aunque se ha de tener en cuenta que las otras dos series incluían UCI pediátricas.

En el periodo postpandémico, la edad del paciente en nuestro estudio se incrementó de hasta los 50.2 años, no comportándose igual en la serie de ANZIC para este mismo periodo (39,8 años).

Respecto al sexo, en nuestro estudio hubo mayor frecuencia de hombres 57,29 %, incrementándose más en el periodo postpandémico, hasta el 67,8%, tendencia también observada en la serie ANZIC (46% a 53%).

Entre los pacientes que ingresaron en UCI, las mujeres gestantes representaron alrededor de un 5,4% en España, cifras similares a las que se produjeron en Australia y Nueva Zelanda (9,1%) o Canadá (7,7%).

La obesidad (21-33%), EPOC (9,5-16%), asma (12,5 -26%) y la cardiopatía (7-15%) resultaron ser las comorbilidades más frecuentes observadas en las tres series o casos considerados (Up to date 2012). Estas proporciones de pacientes asistidos en las Unidades de Cuidados Intensivos por gripe A (H1N1) se encuentran muy por encima de la proporción de la población estándar adulta y sugiere a estos grupos de pacientes como un grupo de riesgo para las formas graves de gripe A (H1N1) (Vidasus et al. 2010).

El grupo ANZIC, estableció que durante el periodo postpandémico, los factores de riesgo de los pacientes ingresados en UCI fueron muy similares a los hallados en el periodo pandémico y no observaron diferencias estadísticamente significativas. Por el contrario, en nuestro estudio, fueron con mayor frecuencia hombres, de mayor edad y presentaron más frecuencia de EPOC y de enfermedades hematológicas. Un 46% de los pacientes que ingresaron en UCI no presentaron ninguna comorbilidad asociada.

La gravedad de los pacientes ingresados en las UCI se situó en torno a un valor de APACHE de 13,9 incrementándose en el periodo postpandémico hasta el 16,2. En la serie de Canadá este valor fue superior (19,7) y no se conoce en la serie ANZIC.

Los pacientes de nuestro estudio, han registrado una mayor frecuencia de neumonía primaria (69,5%) que la observada en otras partes como Canadá (44%) y ANZIC (48%) para el periodo pandémico. En contraste a esta situación, el porcentaje de neumonía bacteriana secundaria registrado tanto en Canadá como en ANZIC (19-32%) ha resultado ser significativamente mayor que el observado en España (15,2%), mientras que la exacerbación de obstrucción al flujo aéreo fue superior en el hemisferio sur y en Canadá, respecto a nuestra serie (5,5 %) (Rodríguez et al. 2010).

Para el periodo postpandémico del 2011, la frecuencia de neumonía vírica primaria, coinfección bacteriana y reagudización de EPOC se ha mantenido constante respecto del periodo pandémico a diferencia del grupo ANZIC que incremento hasta el 58 % la neumonía vírica y la coinfección bacteriana (28%) para este mismo periodo (ANZIC 2011).

Respecto a la distribución de las variables asistenciales, no hubo diferencias entre periodos respecto a la estancia media en UCI (13,6 días) ni a la estancia hospitalaria (17días). Estos datos siguen estando por encima de los reportados por el grupo ANZIC que situaba los días de estancia en UCI en 8.5 días en 2011 y 7 días en 2009 aunque también sin cambios entre ambos periodos.

Durante el periodo postpandémico, los pacientes ingresaron más tarde en el hospital tras el inicio de la sintomatología, hubo mayor retraso hasta el traslado a UCI y también existió un retraso en el diagnóstico (2.32 a 6.69), datos que parecen mostrar un nivel de alerta menor en este segundo periodo.

Dentro de las complicaciones, la insuficiencia renal aguda fue significativamente más frecuente en nuestra serie (21,7%) respecto a la de Canadá (7,1%) y a la de ANZIC, donde sólo se registró un 3,8%. Probablemente, el motivo de esta diferencia deba vincularse a la mayor incidencia de pacientes con shock (45,5%), más del doble en los pacientes ingresados en las UCI.

Entre el 60 y 76,2% de los pacientes requirieron ventilación mecánica invasiva, con una alta frecuencia de fracaso de la ventilación no invasiva (75%), en todas las series (ANZIC y Canadá).

Respecto a la casuística del periodo postpandémico cabe destacar que presentaron una prevalencia aún mayor de shock, recibieron con más frecuencia la ventilación mecánica invasiva y se utilizaron con más frecuencia los procesos de depuración renal en nuestro estudio en contraposición con el grupo ANZIC donde los resultados se mantuvieron constantes.

En cuanto a la mortalidad, nuestros resultados nos sitúan en un 21.8% durante el periodo pandémico, siendo de esta manera superior a la registrada en Canadá donde se ubicó en el 14,3% así como también a la hallada en Australia, donde fue del 16,9%. Sin embargo, la interpretación de estos datos es difícil ya que, tanto en la serie de Canadá como la del grupo ANZIC incluían población pediátrica. Además, la serie ANZIC no mostraba ningún valor de gravedad y aunque la gravedad de los pacientes de Canadá fué similar, la incidencia de pacientes en shock fue la mitad. (Rodríguez et al. 2010).

Durante el periodo postpandémico, la mortalidad se incrementó hasta el 30%, datos que no se corroboran con el mismo periodo en la serie ANZIC, donde no hubo diferencias respecto al periodo pandémico. En todo caso, estos valores de mortalidad resultan impactantes no tanto por la frecuencia absoluta sino porque la población que se encuentra afectada es joven. (Rodríguez et al. 2010; Teke et al. 2011)

En resumen, cabe destacar que los factores de riesgo asociados al desarrollo de enfermedad grave e ingreso en UCI, ante la infección por gripe A (H1N1), fueron la patología respiratoria y la obesidad mórbida; y las complicaciones más frecuentemente observadas, el distrés respiratorio relacionado con el desarrollo de neumonía vírica primaria, la inestabilidad hemodinámica, el fallo renal agudo y el fracaso multiorgánico. La mortalidad en los enfermos adultos ingresados en las UCI españolas es del 21-30% y la tasa global de mortalidad es de 0,43 defunciones por 1.000 casos. (Rodríguez et al. 2011).

7.2 COMPARACIÓN DE LA UTILIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIVÍRICO EN LAS UCI ESPAÑOLAS DURANTE LA PANDEMIA DE GRIPE A (H1N1) 2009 Y EL PERIODO POSTPANDÉMICO DEL 2010-2011.

El verdadero impacto del tratamiento antivírico en pacientes críticos es difícil de valorar debido a la falta de estudios aleatorios en estos pacientes. Por ello, los datos obtenidos de estudios observacionales durante la pandemia de gripe A (H1N1) aportan la mejor evidencia disponible hasta el momento y es la que se tomará en consideración.

7.2.1 DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO: ELECCIÓN DE FÁRMACO ANTIVÍRICO

Oseltamivir y zanamivir siguen siendo los antivíricos recomendados para el tratamiento de la infección por gripe A (H1N1), ya que más del 99% de los virus circulantes en la actualidad son sensibles a esos fármacos (Fiore et al. 2011). Amantadina y rimantadina, otros antivíricos que han sido asociados inicialmente al tratamiento con oseltamivir durante la pandemia, no deben utilizarse debido a la elevada tasa de resistencia que presentan las cepas circulantes del virus de la gripe A (H1N1) frente a estos agentes.

La OMS recomendó encarecidamente el uso de oseltamivir para la infección grave o progresiva debida al virus de la gripe A (H1N1) y estableció a zanamivir por vía inhalada como una alternativa a este en caso de resistencia, falta de respuesta o que resultara imposible administrar la medicación por vía enteral por intolerancia. Más tarde, se sugirió zanamivir por vía intravenosa como alternativa pero esta formulación era un tratamiento especial con motivo de la emergencia sanitaria y fue utilizado como uso compasivo.

En la mayoría de los estudios observacionales disponibles que muestran la utilización de los IN para la pandemia de gripe A (H1N1) 2009 no se especifica qué fármaco se utiliza, sin embargo, el único fármaco mencionado es oseltamivir y es probable que fuera el antivírico más utilizado. (OMS 2010). En nuestro estudio, el 99,1% de los pacientes asistidos durante la fase pandémica recibió oseltamivir, este porcentaje decreció al 96,7% durante el periodo postpandémico.

A su vez, el uso de zanamivir fue anecdótico durante la pandemia (0,7%), mientras que se incrementó hasta el 6,3% (9 veces más) durante el periodo postpandémico de 2010.

Pocas conclusiones pueden obtenerse sobre la efectividad de zanamivir, ya que existen pocos casos publicados, y se usó como tratamiento de rescate. Un reciente informe sobre 6.216 casos documentados y hospitalizados durante la pandemia en Estados Unidos comunica que solamente 8 pacientes recibieron zanamivir por vía intravenosa. (CDC 2011)

En nuestro estudio los pacientes que recibieron zanamivir, habían sido tratados previamente con oseltamivir (84%), fueron diagnosticados de manera más temprana (4,76 días) y habían sido inmunizados con la vacuna antes de la infección.

La propia OMS comunicó que existía un número relativamente pequeño de virus pandémicos resistentes al oseltamivir y que por tanto la resistencia no constituía una amenaza para la salud pública. (OMS 2010). En España, el sistema de vigilancia de la gripe llegó a la misma conclusión tras el análisis de 413 muestras respiratorias (229 en pacientes graves) con infección confirmada de gripe A (H1N1) 2009. Tan solo detectaron 8 virus resistentes, todos ellos en pacientes graves (1,93%), que habían recibido previamente tratamiento con oseltamivir. Por ello, se estableció que el número de virus resistentes al oseltamivir era muy bajo y que no había evidencia de la propagación de esta resistencia.

Por tanto podemos deducir que el incremento en el uso no se debió a la aparición de resistencias durante esta etapa, sino que suponemos, fue debido a la realización de un estudio de seguridad con zanamivir llevado a cabo durante el periodo postpandémico.

7.2.2 GRADO DE UTILIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIVÍRICO EMPÍRICO

Distintas organizaciones de salud (CDC 2009, OMS 2009) publicaron que se debía administrar tratamiento antivírico lo antes posible a todas las personas que fueran un caso «posible» o «confirmado» de gripe A (H1N1) que requieran hospitalización, que tuvieran una enfermedad progresiva grave o que cursara con complicaciones, y esto debía hacerse con independencia del estado de salud previo o del antecedente de vacunación.

Estas recomendaciones fueron aplicadas en más del 70% de los pacientes de nuestro estudio y sin diferencias en los dos periodos estudiados.

Hasta donde llega nuestro conocimiento, no existe ningún estudio que muestre una descripción del tratamiento antivírico en pacientes en UCI durante el periodo postpandémico, con lo que no podemos establecer si en el resto de los países también tuvo este comportamiento.

A pesar de que el porcentaje de pacientes con tratamiento empírico se mantuvo por encima del 70%, se produjo un retraso de casi 1 día en el inicio de tratamiento tras la aparición de la sintomatología, bajando el porcentaje de tratamientos dentro de las primeras 48h en el periodo postpandémico.

7.2.3 TIEMPO HASTA INICIO DEL TRATAMIENTO ANTIVÍRICO

El tiempo medio de administración del antivírico desde el comienzo de los síntomas en nuestro estudio fue de 4,7 días durante el periodo pandémico. Este lapso de tiempo fue algo inferior al comunicado por Domínguez-Cherit et al en 2009 de 6 días en México, Zarychanski et al. también de 6 días, pero superior al observado por Jain et al. en EEUU de 3 días y Cao et al. en China, 1 día. Sorprendentemente, durante el periodo postpandémico, el tiempo medio de retraso en iniciar la terapia antivírica fue aún mayor, con una media de 5,7 días.

Además, en nuestro estudio se puede observar que durante el periodo pandémico existió un mayor porcentaje de tratamientos precoces, mientras que el periodo postpandémico se asoció con un mayor porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento pasados 6 días tras el inicio de la sintomatología, con lo que podemos aventurar que el nivel de alerta descendió considerablemente en el periodo postpandémico.

Varios estudios observacionales han demostrado el impacto que supone la demora en el inicio del tratamiento respecto a la progresión y el resultado de la infección (Sugaya et al 2011). Cao et al. en 2009 identificó que el retraso en el tratamiento de más de 48 horas resultaba un factor de riesgo independiente para la replicación vírica prolongada. A su vez, varios estudios observacionales retrospectivos han reportado que este retraso se relacionaba con resultados negativos en la evolución del paciente. (Echevarría Zuno et al. 2009;. Jain et al. 2009;. Jamieson et al. 2009; Libster et al. 2010). Zarachanski et al. 2010 demostró que el inicio de terapia antivírica tras 48 h de inicio de la sintomatología era una variable independiente relacionada con la gravedad de la enfermedad, con una OR de 12.0 (4.65-30.7). Ahora bien, hemos de tener en cuenta que la mayoría de los estudios no fueron controlados sino obtenidos de estudios retrospectivos, por lo que los resultados deben ser interpretados con precaución.

A pesar de estos resultados y de la constante insistencia de un inicio precoz, los pacientes que llegaron a las UCI españolas tan solo cumplían dicha recomendación en un 23,9% en el periodo pandémico (similar al porcentaje reportado por Jain et al.) y decreció aún más (hasta un 15,8%) en el periodo postpandémico. La presencia de neumonía, obesidad mórbida y el periodo en que estuvieron enfermos fueron factores asociados de forma independiente con una mayor probabilidad de recibir tratamiento antivírico precoz.

Hemos relacionado el inicio precoz con reducciones de la estancia hospitalaria de 3 días y de 2 días en la UCI en general. Estos datos concuerdan con los publicados por Lee et al. donde describen que el inicio precoz se relacionaba con una disminución de la duración de la hospitalización de 2 días.

7.2.4 DOSIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIVÍRICO

Las recomendaciones emitidas por la OMS respecto a la dosis y la duración del tratamiento con oseltamivir para la pandemia de gripe A (H1N1) del 2009 se basaron en datos de la gripe estacional, sin complicaciones. Sin embargo, afirmaban que el grado en que esto era aplicable a la cepa pandémica era incierto, dada la alta incidencia de enfermedad grave y la replicación vírica (Lee et al. 2009; Ling et al. 2010; Witkop et al. 2009; Serres et al. 2009).

Además, existía una limitada experiencia sobre la efectividad del oseltamivir administrado por vía enteral en pacientes críticos, los cuales podían tener cierta alteración en la motilidad gástrica y una menor absorción intestinal del medicamento. Esta situación podría verse agravada por el incremento en el volumen de distribución, especialmente en aquellos bajo ventilación mecánica, lo cual podría ocasionar menores niveles plasmáticos del fármaco y por ende menor efectividad antivírica. Algunos autores como McSharry, sugirieron la necesidad de mantener elevadas concentraciones plasmáticas o lograr valores del área bajo la curva concentración-tiempo superiores al 50% de la concentración inhibitoria máxima para el virus de la gripe, a fin de asegurar la supresión óptima de la replicación vírica y por ello, se propusieron recomendaciones al incremento de dosificación hasta 300 mg/día y durante más tiempo.

Siguiendo las recomendaciones de la OMS y de las recomendaciones de la SEMCYUC, más del 70% de los pacientes ingresados en las UCI españolas durante la pandemia de gripe A (H1N1) recibieron una dosis elevada de oseltamivir (300 mg/día). Ahora bien, durante el periodo postpandémico este porcentaje decreció hasta el 55 %. Esta menor utilización de dosis altas podría ser debido a la publicación de un estudio por Ariano et al. en 2010 donde mostraban que dosis estándares de 150 mg/día eran suficientes para alcanzar concentraciones deseables en pacientes críticos y también porque Rodríguez et al. en 2011 no identificaron que fuera un factor asociado a la mortalidad en varios de sus estudios.

La presencia de obesidad mórbida, el uso de ventilación mecánica y la administración de tratamiento empírico fueron los factores asociados a la prescripción de dosis altas de antivírico para el periodo pandémico del 2009. Por otro lado, en el 2010 tan solo la presencia de ventilación mecánica invasiva se asoció de manera significativa a la prescripción del antivírico a dosis altas.

7.2.5 DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIVÍRICO

La duración del tratamiento antivírico en pacientes críticos es otro tema de controversia. En pacientes con enfermedad leve o moderada las recomendaciones sugería una duración no mayor de 5 días (Harper et al. 2009; CDC 2010; MSC 2009). Esto se relaciona con el tiempo de eliminación del virus por vías aéreas, que ronda los 4-5 días desde el inicio de los síntomas. Sin embargo, en pacientes inmunodeprimidos o con comorbilidades mayores, así como en los pacientes críticos, este periodo de eliminación vírica podía prolongarse de forma significativa. Leekha et al. en 2007 observaron que más de la mitad (54%) de los pacientes con influenza A continuaban con detección del virus por PCR a los 7 días del tratamiento.

Recientes estudios han demostrado una positividad de la PCR mucho más prolongada para el virus en pacientes críticos, especialmente en aquellos con neumonía. Ling et al. en 2010 observaron que el tiempo medio de eliminación fue de 6 días, aunque en un 37% de los pacientes fue detectado aún al séptimo día, sin aparente relación con el tratamiento precoz. Por su parte Meschi et al. en 2011 evidenciaron que la presencia de neumonía se asoció a un mayor tiempo de eliminación del virus. Los autores observaron que la PCR continuaba siendo positiva en el 100% de los pacientes con neumonía al 9º día de tratamiento y en el 67% seguía positiva durante más de 10 días. Aunque, la persistencia de la eliminación vírica no tiene por qué significar necesariamente actividad infecciosa, desde un punto de vista de seguridad sanitaria, se sugirió por parte de los expertos que el tratamiento se prolongara al menos 10 días en los pacientes críticos que evolucionan favorablemente o hasta la negativización de la PCR.

En nuestra serie, los pacientes recibieron una media de tratamiento de unos 10 días durante el periodo pandémico, dato similar al comunicado en otras series en México (Dominguez et al. 2009), en China (Cao et al. 2009) y en EEUU (Jain et al. 2009). Ahora bien, a pesar de toda la bibliografía publicada, durante el periodo postpandémico la duración del tratamiento decreció en casi 1 día.

El uso de ventilación mecánica, la presencia de neumonía vírica y la prescripción de altas dosis fueron los factores asociados a duraciones de tratamiento mayores para el periodo pandémico del 2009. Por otro lado, en el 2010 se observaron las mismas variables y la administración de antivírico de manera empírica. Parece pues, que la duración del tratamiento recogía en este sentido las recomendaciones emitidas.

7.3 ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

La adherencia a los protocolos de tratamiento fue una variable relacionada con la mortalidad en ambos periodos evaluados, (HR=0,567 (0,393-0,818) $p=0,002$) para el periodo pandémico y (HR=0,464 (0,308-0,699) $p<0,001$) para el periodo postpandémico del 2010-11.

Estos datos fueron corroborados tras el análisis global realizado mediante regresión de Cox ajustada, donde se mostraba que la adherencia a los protocolos de tratamiento antivírico establecidos mejoraba la supervivencia. (HR=0,576 (0,431-0,77) $p<0,001$).

Así, la letalidad más baja estuvo en los pacientes a quienes se les aplicaron las guías de manera adecuada corroborando datos de la literatura donde se muestran que el no cumplimiento de las normas y el manejo inapropiado de los pacientes, se ha relacionado históricamente con el aumento de la morbilidad y la mortalidad así como con el aumento de la estancia hospitalaria y el aumento de los costos en muchas patologías (Haggard et al. 2011).

La adherencia global en nuestro estudio se situó en el 41,6% (43,9% para el 2009 y 38% para el periodo 2010-11, $p=0,075$). Para los pacientes con criterios de riesgo, los resultados nos mostraron que existió una mayor adherencia a los protocolos de tratamiento establecidos durante el periodo de la pandemia del 2009 (54,4% vs 36,4% $p>0,001$). Por el contrario, para pacientes candidatos a dosificaciones estándares, el grado de adherencia mejoró durante el 2010-11 (41,5% vs. 25,9% $p=0,003$).

Respecto al inicio de tratamiento precoz, el porcentaje de pacientes con inicio precoz en 2009 fue superior al del periodo postpandémico (23,9% vs. 15,8% $p=0,001$).

Para pacientes con criterios de gravedad, los datos muestran que existió más uso del tratamiento antivírico precoz en el grupo Adherencia del periodo del 2009 (20,8 %) que en el periodo postpandémico del 2010-11 (8,3%), ($p=0,008$). Para los pacientes sin criterios de gravedad, al igual que en el apartado anterior, se vuelve a observar que el uso del tratamiento antivírico precoz fue más frecuente en el periodo 2009 que en el 2010-11 (37,3 % v. 16,3% $p=0,02$). Estos datos nos muestran mayor seguimiento de las recomendaciones durante el periodo pandémico a pesar de que los resultados no son demasiado buenos.

Cabe destacar la imposibilidad de comparar los resultados obtenidos con otros grupos ya que hasta la elaboración de este trabajo no existía ningún estudio que valorara el grado de adherencia a las pautas de dosificación del fármaco antivírico recomendadas en pacientes adultos graves e ingresados en UCI. Doshi S et al. publicaron un estudio descriptivo en 2009 donde se comparaba el uso de los antivíricos en pacientes hospitalizados por gripe antes y durante la pandemia de A (H1N1) del 2009 en EEUU. Fueron evaluados un total de 5.943 adultos hospitalizados en el periodo pre-pandémico, y 4.966 durante la pandemia. Durante el

periodo pre-pandémico un 54% recibieron tratamiento antivírico vs. 82% durante la pandemia. El porcentaje de pacientes que recibió el tratamiento a pesar de superar las 48 h del inicio de la sintomatología ascendió del 43% al 79% ($p < 0.001$). Los autores concluyen que los facultativos siguieron las directrices publicadas respecto a los pacientes hospitalizados, aunque estos resultados podían ser mejorados. En este mismo artículo describe que el porcentaje de pacientes que requirieron hospitalización en la UCI fueron un 23% vs un 18 % en el periodo pre-pandémico.

En general nuestros resultados muestran un grado de adherencia bajo, aunque los valores se hallan dentro de lo publicado para estudios destinados a valorar cumplimiento en áreas críticas y para este tipo de tratamiento.

En esta línea, Seale et al. en 2011 publicaron una valoración del grado de adherencia al protocolo de tratamiento con antivíricos en una población pediátrica con ingreso en UCI. La Agencia de Protección de la Salud (HPA) del Reino Unido, publicó una serie recomendaciones para el cuidado de pacientes pediátricos con criterios de ingreso en UCI donde se instaba al inicio del tratamiento antivírico dentro de las 48 horas del inicio de los síntomas. Fueron evaluados un total de 36 niños, 9 previos a la publicación de la guía y el resto tras su instauración. La prescripción de oseltamivir al ingreso aumentó de 11% (1/9) a 50% (9/18) (OR=8,00 (0,65 a 98,0), $p = 0,05$). A pesar de esta mejora los autores señalan que la mitad de los casos no fueron tratados adecuadamente. Los autores concluyen que es posible un cambio en las prácticas de prescripción pero es todo un reto en el contexto de una situación de pandemia ya que pueden existir múltiples y heterogéneas presentaciones y, al final, el tratamiento se decide de manera individualizada.

Fietjé et al. en 2009 realizaron una revisión del grado de prescripción de Oseltamivir en Países Bajos durante la pandemia. En este país, durante el periodo pandémico, se incrementó unas 100 veces la prescripción de oseltamivir respecto el 2008. El objetivo del trabajo fue evaluar si la dispensación de oseltamivir se ajustaba a la prescripción de acuerdo con las guías nacionales para la pandemia y determinar el uso de este fármaco por parte de los pacientes.

Se contactó con un total de 630 pacientes y 361 (57,3%) completaron el cuestionario.

Un total de 111 pacientes (37%) recibieron oseltamivir sin que tuvieran ningún criterio que justificara dicha prescripción. Respecto a la adherencia por parte del paciente, los resultados mostraban que un 97,4% de los pacientes iniciaron el tratamiento prescrito y un 90,8 % siguieron la duración de tratamiento establecida.

Hersh et al. en 2009 publicaron un artículo donde mostraba los cambios en la prescripción de medicamentos antivíricos para la gripe asociados a un cambio en las recomendaciones. Durante el 2006 el CDC recomendó suspender el uso de los adamantanos para tratar la gripe a causa de los altos niveles de resistencia a esta clase de antivíricos. Examinaron los cambios en

las prácticas de prescripción que resultaron de la edición de estas recomendaciones y se encontró que la prescripción de adamantanos disminuyó en todo el país de un 40% a un 2% durante el 2006. En consecuencia, los inhibidores de la neuraminidasa que representaban el 60 % de los antivíricos prescritos entre 2000 y 2005, aumentaron a un 98% en 2006. Este hallazgo proporciona evidencia de la existencia de un cambio rápido en la práctica clínica asociada con la difusión de nuevas recomendaciones.

En 2011, Hersch de nuevo publicó una revisión sobre el grado de adherencia a las directrices de tratamiento emitidas por el CDC respecto a la prescripción de los antivíricos durante la pandemia de gripe A (H1N1) 2009 en EEUU. Analizaron los patrones de prescripción respecto de anteriores años. La frecuencia de prescripción del antivírico no fue diferente durante el período de la gripe H1N1 (58%) en comparación con años anteriores (59%). Durante la pandemia se prescribió sólo a un 47% a los pacientes menores de 2 años y a un 68% de los pacientes mayores de 65 años. Estos resultados muestran una infrautilización del antivírico en estos grupos de riesgo que podría haber llevado a complicaciones prevenibles, lo que sugiere oportunidades de mejora para la implantación de las directrices de salud pública en la práctica clínica. (Hershet al. 2011). Comentan que el sistema de difusión de la información durante la pandemia había sido el mismo que en anteriores estudios pero que esta vez no había sido efectivo para incrementar el grado de adherencia y su puesta en marcha en la práctica clínica.

En la elaboración de este trabajo existen varias limitaciones que deben ser consideradas. En primer lugar el análisis de la adherencia se ha realizado por periodo, pero dentro de los dos periodos podría haber oculto un cambio más gradual en las prácticas de prescripción o en función de los diferentes centros incluidos en el estudio. En segundo lugar, nuestro conjunto de datos es representativo de la prescripción de antivíricos en UCI de España no sobre el resto de países ni tipos de pacientes (donde las recomendaciones podían ser diferentes).

Finalmente, cabe mencionar que pueden haber existido muchos factores que hayan contribuido a la falta de adherencia, pero estos motivos no han sido medidos.

La adherencia depende de muchos factores, no solo de factores relacionados con las propias directrices sino también del contexto socio-cultural o de las estrategias utilizadas para difundirlas y existen estudios que han puesto de manifiesto que las características vinculadas a la subjetividad del médico y del paciente son cruciales. Conocimientos, actitudes, habilidades, experiencias, creencias y valores juegan un papel fundamental tanto en el médico como en el paciente y pueden ser un verdadero obstáculo para su implantación efectiva. (Baiarddini et al. 2009)

Dentro de los motivos posibles por los que la adherencia no fue la esperada, podría pensarse en que hubiera una escasez de fármacos. Durante la pandemia, se adquirieron por parte de las administraciones sanitarias altas provisiones de antivíricos (IN) y fueron repartidos a los centros

sanitarios en función de la población atendida y las solicitudes de reposición tanto en el periodo pandémico como postpandémico. Así pues no existió un motivo de desabastecimiento y por tanto la dosificación (dosis y duración) y el inicio precoz podían haberse logrado plenamente.

La falta de conocimiento acerca de la disponibilidad de las directrices podría haber sido un factor. Baiardini et al. en 2009 describió que más del 10% de los médicos ignoran la existencia de un 78% de los protocolos disponibles. Por otro lado, aunque conocieran su existencia podría haber existido una falta de familiaridad o demasiada ambigüedad en la redacción de dichos documentos. Apoyando esta sugerencia, Gurses et al. en 2009 diseñó un estudio cualitativo para explicar el incumplimiento de guías clínicas en las UCI de EEUU mediante la realización de una serie de entrevistas a personal sanitario. Detectaron que las ambigüedades relacionadas con las tareas, las responsabilidades, los métodos, las expectativas y las excepciones dificultan el cumplimiento. Concluían diciendo que las intervenciones multifacéticas son necesarias para reducir los diferentes tipos de ambigüedad y por lo tanto, para mejorar la implantación de las directrices.

La actitud podría haber estado influenciada por una falta de acuerdo con las directrices. En general alrededor del 10% de los médicos consideran las directrices inaplicables en la práctica clínica porque representan una simplificación excesiva, no son muy útiles y ventajosas y han sido elaboradas por especialistas cuya credibilidad se considera insuficiente (Gurses et al. 2009). Por otra parte, muchos médicos consideran las directrices como algo que podría inhibir su autonomía y la flexibilidad y hacer que la relación médico-paciente sea impersonal (Cabana et al. 1999).

En general, los estudios muestran que los médicos no pueden seguir las pautas si piensan que están basadas en la opinión, en una evidencia pobre o no tienen en cuenta los valores de los pacientes y sus preferencias. (Henegan et al. 2007).

Por otro lado, la existencia de continuas actualizaciones en las recomendaciones de tratamiento y la gran cantidad de información simultánea durante la pandemia podría haber creado dificultades para establecer el adecuado uso de los antivíricos y la identificación correcta de la población diana a quien debía ser prescrito. Este mismo motivo es descrito por Hunter et al. en 2012 en un artículo destinado a identificar los mayores desafíos durante la pandemia en California. Estos autores establecen que los diversos cambios en la orientación del tratamiento antivírico y las múltiples fuentes de información acerca de estos fármacos fue catalogado por los médicos encuestados (41%) como uno de los retos más difíciles de superar durante este periodo y que creó en ocasiones una dificultad a la hora de determinar quiénes eran los destinatarios correctos del tratamiento antivírico.

La falta de credibilidad en la eficacia del fármaco y la falta de expectativas de éxito podría ser otro de los motivos, ya que si el médico cree que las recomendaciones de las guías no mejoran los resultados clínicos, difícilmente estarán inclinados a seguirlas. Este motivo ya fue descrito en un estudio realizado por Seale et al. en 2009 (previo a la aparición de la pandemia de gripe), donde exploraba el conocimiento, las actitudes y el comportamiento del personal sanitario hacia la aparición de una posible pandemia de gripe. Para ello, realizó un estudio transversal en Australia basado en entrevistas, donde se determinaban las intenciones con respecto a la asistencia al trabajo, el uso de la cuarentena, el uso de antivíricos y el grado de preparación. Dentro de este amplio estudio, un 26% de los encuestados era personal médico. Sólo el 42,5% (n = 459) de los encuestados consideró que los medicamentos antivíricos NI (oseltamivir / zanamivir) serían eficaces en su protección contra la gripe pandémica, siendo el personal médico el grupo más propenso a considerar la terapia antivírica más eficaz (60,1%, OR 2,642, p <0,001). A pesar de este dato, en general el personal mostró su disponibilidad para seguir las recomendaciones al tratamiento antiviral en un 81,3% (n = 877). Así, los autores concluyen que existía un bajo nivel de la confianza en los antivíricos como medida profiláctica eficaz. Concluía la necesidad de crear planes de formación y de comunicación del personal para mejorar el conocimiento de las intervenciones durante la pandemia y la confianza en los antivíricos.

McVernon et al. en 2011 establecieron el grado de cumplimiento de recomendaciones farmacéuticas en Australia al inicio de la pandemia. El cumplimiento en la toma de la medicación antivírica fue alto, un 75% (68,2-80,6%) de los encuestados indicó que finalizó correctamente el tratamiento. Sólo el 7,1% se negó a la toma y el 15% tuvo una adherencia parcial al tiempo o a la dosificación prescrita. La causa más frecuentemente descrita de incumplimiento fue falta de confianza con la efectividad del tratamiento.

Otro factor que podría haber justificado la falta de adherencia es que en los cinco países europeos más poblados se siguieron estrategias diferentes. Alemania y Francia prescribieron masivamente el tratamiento con oseltamivir, mientras que España e Inglaterra no lo hicieron (Alemania 405,3 prescripciones por cada 100000 habitantes y España 40,9 por cada 100000 habitantes. (Martinez et al. 2010).

Todo ello, pone de relieve la importancia de la evaluación continua de la eficacia con que las recomendaciones de salud pública se traducen en la práctica clínica y la necesidad de identificar qué intervenciones pueden facilitar o limitar este proceso.

En definitiva, la incertidumbre en la práctica clínica, combinada con la ansiedad, la falta de una clara información y el conocimiento limitado acerca de las estrategias para gestionar puede generar un resultado caótico y poner en peligro la seguridad del paciente y la calidad de la asistencia. (Collins et al. 2006).

Y no debemos olvidar que el fracaso en la implementación de las guías tiene una fuerte influencia en la adecuación de la atención, la eficacia clínica, la atención sanitaria costos y la calidad de vida del paciente (Baiardini et al. 2010) Así, ante una situación de emergencia como una pandemia, es obvio que cualquier programa de intervención destinado a mejorar la adherencia deberá considerar su complejidad para tener éxito.

7.4 DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD DURANTE LA PANDEMIA DE GRIPE A (H1N1) 2009 Y EL PERIODO POSTPANDÉMICO DEL 2010-2011.

El índice global de mortalidad por gripe A (H1N1) en 2009 fue menor del 0,5% en Europa, con un amplio rango de estimación (0,0004% a 1,47%) (Larrauri et al. 2009). En Estados Unidos la tasa de mortalidad alcanzó el 0,048% (Presanis et al. 2009) y en Reino Unido el 0,026% (Donaldson et al. 2009). En España durante la pandemia, se estimó una tasa de letalidad global en 0,43 defunciones por 1.000 casos. La mayor tasa de letalidad se registró en los mayores de 64 años con 4 defunciones por 1.000 casos (Larrauri et al 2010).

En los registros españoles, la mortalidad de los pacientes ingresados en intensivos es del 22-25% (Santa Olalla et al. 2010), observándose un aumento de la misma con la edad (el 12,8% en menores de 15 años; 22,3% entre 15-64 años y 32,3% en mayores de 64 años) similar a la hallada en nuestro estudio para el periodo pandémico. La mortalidad global fue de 24,9% en nuestro estudio. Un 21,8% para el periodo pandémico, cifra similar a las reportadas en otros estudios, ahora bien, durante el periodo postpandémico esta se incrementó hasta el 30%, dato muy superior al reportado por el grupo ANZIC para el mismo periodo.

Según el Registro Español del Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) del Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS), de los pacientes ingresados en UCI el 76,3% presentaba algún factor de riesgo subyacente (Santa Olalla et al. 2010) siendo similar al nuestro (69,6 %-79,4%).

Hemos detectado cierta relación entre el retraso en el diagnóstico desde el momento de la hospitalización y la mortalidad para el periodo pandémico, donde los pacientes que sobreviven presentan una media de 2,1 días versus 3,2 en el grupo de fallecidos. Este dato no se reproduce en el periodo postpandémico y creemos que es debido a que existe un retraso considerable en el diagnóstico tras la hospitalización en todo el grupo (más de 3 días respecto el anterior periodo).

En cuanto a la mortalidad por grupos de riesgo, la patología respiratoria (asma, EPOC y otras enfermedades pulmonares) es la notificada con más frecuencia entre los pacientes ingresados en las UCI españolas por gripe A (H1N1) según el registro CCAES (Santa Olalla et al. 2010). Ahora bien, en nuestro estudio la presencia de esta comorbilidad no parece estar asociada a mortalidad para ninguno de los dos periodos.

En las primeras series publicadas de pacientes infectados por gripe A (H1N1), los pacientes con índice de masa corporal ≥ 30 kg/m² representaban un alto porcentaje de los que requirieron hospitalización, ingreso en UCI, y muerte (Kumar et al. 2009; Webb et al. 2009). En series posteriores, y tras el avance de la pandemia, la presencia de obesidad siguió siendo el factor de riesgo más frecuentemente descrito, y el segundo en los pacientes adultos ingresados en UCI, con una prevalencia significativamente superior en los pacientes fallecidos (27,6%) (Santa Olalla et al. 2010). Sin embargo, otros estudios no han podido encontrar una asociación entre mortalidad y obesidad (Gong et al. 2010). En nuestro estudio este valor se situó en el 41,1 % en el periodo pandémico y aparece como variable relacionada con la mortalidad. No es así en el periodo postpandémico donde, además, decrece al 26% en el grupo de pacientes fallecidos.

Con respecto a las mujeres gestantes, se ha documentado un aumento de la morbimortalidad durante las pandemias de gripe en estas pacientes (ANZIC 2009). Los cambios inmunológicos que se producen durante el embarazo, el aumento de los requerimientos ventilatorios, la disminución de la capacidad residual funcional y de la presión oncótica predisponen a las gestantes y puérperas a enfermedad pulmonar grave por virus de la gripe (CDC 2010). Su asociación con la mortalidad es controvertida. En la reciente pandemia por gripe A (H1N1), entre los pacientes que ingresaron en UCI, las mujeres gestantes representaron alrededor de un 5,4% en España (Maravi-Poma et al. 2011), cifras similares a las que se produjeron en Australia y Nueva Zelanda (9,1%) (Webb et al. 2009) o Canadá (7,7%) (Kumar et al. 2009). La mortalidad de las mujeres gestantes infectadas por gripe A (H1N1) varía de unos estudios a otros, y mientras en algunos la mortalidad alcanza cifras del 20%, en nuestro país se cifra alrededor del 14%, similar a la observada en otros registros como el ANZIC (ANZIC 2009) o en el llevado a cabo por Louie en California (Louie et al. 2010).

Las inmunodeficiencias y el cáncer son variables que han sido asociadas de forma independiente con la mortalidad en los pacientes ingresados en UCI por gripe A (H1N1) (Santa Olalla et al. 2010). Otros factores de riesgo son las enfermedades cardiovasculares, enfermedad hepática crónica, hemoglobinopatías, insuficiencia renal crónica, enfermedad neuromuscular, disfunción cognitiva y trastornos convulsivos. La insuficiencia cardíaca, la enfermedad hematológica y el VIH en el periodo postpandémico han sido las variables relacionadas con la mortalidad en nuestra serie.

En cuanto a las complicaciones que presentaron los pacientes fallecidos en UCI, las más frecuentes según el registro CCAES fueron: distrés respiratorio, shock, sepsis, fracaso multiorgánico y fracaso renal agudo, datos también reproducibles en nuestro estudio para ambos periodos evaluados. (Santa Olalla et al. 2010),

Por otro lado, es importante comentar que tras nuestro análisis, podemos establecer que la combinación de factores descritos en los protocolos como determinantes de mal pronóstico se

asocia como factor de riesgo para cada uno de los periodos, ratificando así la idoneidad del criterio clínico establecido para gravedad.

Respecto al impacto del tratamiento antivírico sobre la mortalidad, cabe decir que, el retraso en el inicio de tratamiento por encima de 48 h se ha asociado a mortalidad en ambos periodos y se ha calculado que cada día de retraso se asocia a un incremento riesgo de muerte del 5%. Las duraciones de tratamiento cortas y la no adherencia al protocolo de tratamiento también han sido asociadas a mortalidad para cada periodo analizado.

Para evaluar el posible impacto específico del tratamiento antivírico, es necesario ajustar por posibles factores de confusión. Tras la realización de un análisis de la supervivencia ajustada (regresión de Cox) se observa en el análisis censurado a los 60 días que la supervivencia fue significativamente superior en pacientes con administración precoz del antivírico y adherencia a los protocolos de tratamiento.

Como hemos comentado, pocos estudios han evaluado el impacto del tratamiento antivírico sobre la mortalidad durante la pandemia de 2009 y en el periodo postpandémico 2010-11.

Las recomendaciones en el uso de antivíricos durante la pandemia se basó en la experiencia acumulada con la gripe estacional (1970-2008), donde se había demostrado que el tratamiento precoz con IN, es decir dentro de las 48 h de inicio de los síntomas, podía reducir la severidad y la duración del cuadro y posiblemente el riesgo de complicaciones (Jefferson et al. 2009).

Sin embargo, a diferencia de la gripe estacional, los casos graves de gripe A (H1N1) tienen un comportamiento diferente, no solo porque afecta a personas más jóvenes, sino porque ha demostrado su capacidad para producir una afectación rápida y grave del pulmón, con desarrollo de SDRA y muerte por insuficiencia respiratoria refractaria. En este contexto especial, se hace difícil trasladar el impacto del tratamiento antivírico desde estudios donde los pacientes incluidos tienen una afectación leve o moderada por el virus de la gripe.

Una revisión realizada por Falagas et al. sobre 11 estudios publicados, evidenció, (aunque con importantes limitaciones metodológicas) que las complicaciones de la gripe A (H1N1) se reducen por el uso de antivíricos en pacientes tanto de bajo como de elevado riesgo. Por su parte Jain et al. en 2009 observaron que la única variable asociada de forma independiente con la mortalidad fue la administración de oseltamivir dentro de las primeras 48 h, mientras que Domínguez-Cherit et al. vieron que los pacientes que recibieron antivíricos tenían una mayor posibilidad de supervivencia (OR=7,4). Recientemente, 3 estudios retrospectivos realizados por Hiba et al. en 2011; Higuera et al. en 2011 y Yu et al. en 2010, han evaluado el impacto del tratamiento durante la pandemia. Hiba et al. estudiaron a 506 pacientes hospitalizados y encontraron que el tratamiento precoz se asoció con menor incidencia de complicaciones y una menor mortalidad hospitalaria. Sin embargo, este estudio solo incluyó a un número mínimo de pacientes críticos (n=30; 12,4%). Por su parte, Higuera Iglesias et al. analizaron el curso clínico

de 442 pacientes que recibieron oseltamivir durante la pandemia en Méjico. Los autores encontraron que tanto la probabilidad de desarrollar neumonía como la de sufrir una neumonía grave se incrementaba con el retraso en la administración del antivírico. Sin embargo, solo algo más de la mitad de los pacientes (54,4%) fueron hospitalizados.

Finalmente Yu et al. en un análisis de la supervivencia ajustada (regresión de Cox) en 397 pacientes críticos ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos en el periodo post pandemia según recibieran oseltamivir de forma precoz o tardía, observa , que la supervivencia fue significativamente superior en pacientes con administración precoz del antivírico.

El GETGAG /SEMICYUC ha publicado el único estudio prospectivo que evalúa, en un número elevado de pacientes críticos (n= 657), el impacto del tratamiento precoz con oseltamivir durante la pandemia (Rodríguez et al. 2011). En dicho estudio se evidenció que el tratamiento precoz con oseltamivir se asoció a una mayor supervivencia, pero solo en aquellos pacientes más graves, es decir aquellos con ventilación mecánica invasiva que habían recibido tratamiento antivírico efectivo (al menos 4 dosis) y que el impacto es tan marcado que podría salvarse una vida por cada 8 pacientes tratados de forma precoz con oseltamivir. Estos datos obtenidos por análisis multivariado fueron confirmados también mediante *propensity score*, un modelo estadístico que calcula la probabilidad de que un paciente reciba una terapia precoz o tardía y ajusta que las diferencias observadas en la evolución sean debidas a diferencias entre los grupos y no a una mayor eficacia del tratamiento precoz.

Por último comentar que en el periodo postpandémico, y a pesar de observarse un mayor retraso en la administración del antivírico el tratamiento precoz con oseltamivir también se asoció con una mejor evolución y una reducción del 50% del riesgo de muerte (HR = 0,49; IC95% 0,28-0,87; p=0,01). (ANZIC 2010; Martín-Loeches et al. 2012)

Respecto a la adherencia a tratamiento, a día de hoy, no ha sido posible hallar ningún estudio que evalúe las diferentes dosificaciones y duraciones de tratamiento, ni su relación con la mortalidad.

7.5 ANÁLISIS ECONÓMICO

La mayor parte de la evidencia sobre costes de la gripe se ha generado en EEUU, la mayoría de publicaciones tienen más de una década y se basan en la gripe estacional. Además, los estudios disponibles, que evalúan el impacto de manera global o el coste por paciente, lo hacen a través de la modelización o la simulación de diferentes escenarios.

Respecto a las evaluaciones económicas de los tratamientos para la gripe estacional, los datos publicados indican que los NI son coste-efectivos comparados con el tratamiento sintomático. (Rothberg et al. 2003) (Griffin et al. 2001). Sin embargo, estas evaluaciones no son totalmente extrapolables al caso de la gripe pandémica. (Olatz et al. 2011).

Y, si bien es cierto que, existen algunas evaluaciones del coste de las hospitalizaciones, no existe ningún estudio que haya valorado el impacto económico solo en las UCI.

Olatz et al. (como parte del equipo de investigación sobre la gripe pandémica en España patrocinado por el Instituto de Salud III) han publicado recientemente un trabajo cuyo principal objetivo era estimar la utilización de los servicios sanitarios realizada por los pacientes hospitalizados y ambulatorios con gripe (H1N1) 2009 en España, así como sus costes asociados. Para ello han publicado el protocolo de investigación donde establecen que el coste/día del tratamiento con oseltamivir para adultos es de 6,514 €, valor similar al calculado en este estudio para pacientes sin riesgo (dosificación estándar de 75 mg/12 h). En el resto de pacientes (con riesgo) los costes por tratamiento se duplican ya que, se calcula en función de la dosificación recomendada por los protocolos (150 mg/12h).

En este mismo estudio establecen que el coste del tratamiento antibiótico es de 1,61 €/día y el de corticoides sistémicos de 0,62 €/día por lo que se ratifica que el coste no es demasiado importante y por ello se puede obviar sin afectar demasiado a los costes finales.

El coste por hospitalización en UCI para adulto la establecen en 1106,1 €/día muy similar al usado en el estudio.

Cox et al. en el 2000 evaluaron los costes sanitarios asociados a los pacientes de gripe con y sin infecciones secundarias bacterianas o víricas. Un total de 18.000 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, aproximadamente el 93% de los pacientes fueron colocados en la cohorte de solo gripe y los otros 3% cada uno en los grupos con infecciones secundarias. El coste total del tratamiento de la gripe en esta muestra, que se extrajo de una población atendida de aproximadamente 6 millones de pacientes, fue de aproximadamente \$ 12,8 millones, con más del 35% de esta cantidad atribuido a la atención hospitalaria. Estos datos concuerdan con la literatura, ya que sugiere que las hospitalizaciones son el mayor elemento de los costes directos médicos para el tratamiento de la gripe. (Sullivan et al. 1996).

Respecto a la utilización de medicación durante el episodio de gripe, se muestra que un 28% de los pacientes recibieron tratamiento antibiótico, un 7% tratamiento antivírico (amantidina o rimantadina) y solo un 9% estaban vacunados. Sólo un 2,8% de los pacientes requirió hospitalización aunque mayoritariamente eran pacientes de la cohorte con coinfección bacteriana (25,7%). Se calculó un coste por hospitalización de 138 \$ para el grupo de solo gripe, 208 \$ en el de coinfección vírica y 3509 \$ para el grupo con coinfección bacteriana.

La cohorte con infección bacteriana secundaria tuvo el mayor coste total promedio y este ascendió a 5.593 \$ (10.939) por paciente, siendo este grupo muy diferente en cuanto a costes al del resto de grupos ($p < 0,0001$). La diferencia total fue debida principalmente por las diferencias en costos de hospitalización teniendo un promedio de 0,5 hospitalizaciones por paciente. En la cohorte de pacientes con coinfección bacteriana, el 26% de los pacientes fueron hospitalizados y los gastos de hospitalización representaron casi dos tercios del total.

No informa pero, de qué costes son debidos al ingreso en UCI por lo que, no es viable realizar una comparación. Si cabe destacar la gran contribución de los gastos de hospitalización.

De nuevo Cox et al. en 2000 proporcionaron una estimación de los costes asociados a la atención sanitaria de la gripe estacional valorando la utilización de los servicios hospitalarios en EEUU.

Un 24% de los pacientes evaluados requirieron hospitalización y obtuvieron un coste medio por paciente ingresado de 3251,04 \$ con una estancia media hospitalaria de 4,3 días.

En este caso describe que, 15 de estos pacientes estuvieron ingresados en UCI, 5 considerados de gravedad alta con una duración media de 6 (0,48) días y un coste medio de 4201,86 (421,57) \$. Los restantes 10 pacientes se consideraron de gravedad extrema con una estancia media de 14,9 (4,62) días y un coste total de 16556,48 (6255) \$.

Estos pacientes fueron evaluados por separado ya que las diferencias de costes y las estancias eran estadísticamente significativas al igual que se ha hecho en esta tesis.

En nuestro estudio, la estancia en UCI para pacientes sin riesgo, sin tener en cuenta los criterios de adhesión al tratamiento, es de 6,53 días (7,8) y 17,52 (15,26) para los pacientes con criterios, siendo estos resultados similares a los de Cox et al.

En el estudio de Cox, también describen que el 24 % de los pacientes (pacientes ingresados) supusieron el 88% del coste sanitario global, sugiriendo con estos datos que la disminución de los costes debe ir dirigida a iniciativas la mejora de la atención que disminuya la necesidad de hospitalización, (Cox et al. 2000).

Galante et al. publicaron en 2011 un trabajo que recoge la utilización de recursos sanitarios, absentismo laboral y coste por paciente con gripe A (H1N1) 2009 durante el periodo pandémico. Para lograr este objetivo se tuvieron en cuenta tanto los costes sanitarios por

paciente reportados al Centro de Alertas de Salud y Emergencias dentro del Ministerio de Sanidad y Política Social.

En este estudio establecen que el coste que supuso la pandemia no difiere demasiado de las estimaciones realizada para la gripe epidémica anual.

Durante el brote pandémico se notificaron 3025 hospitalizaciones de pacientes con confirmación de infección por gripe A, de los cuales, 852 estuvieron ingresados en las UCI con lo que los 661 pacientes de nuestra base de datos representa un 77,6% del total de los pacientes afectados, cifra que le confiere representatividad a nuestros resultados.

En la realización del estudio de Olatz, se incluyeron 20 pacientes ingresados en las UCI (12,8%). Estos pacientes tuvieron una estancia hospitalaria de 17,4 días (9,2) similar a la nuestra 20,8 (17,83) días en 2009 y 20,01 (16,97) días en el periodo postpandémico.

El coste medio de los pacientes que requirieron atención en la UCI fue de 18.095 (9.634-28.333) similar a los datos obtenidos en nuestro grupo de riesgo (15899 €- 26069 €) con lo que podemos asumir que el sistema de cálculo aplicado en nuestro estudio es adecuado.

La realización del presente estudio farmacoeconómico muestra como principal ventaja, que se trata de una estimación muy aproximada de costes asociados al tratamiento de los pacientes ingresados en UCI con diagnóstico confirmado de gripe A en ambos periodos.

Ahora bien, nuestro estudio presenta una serie de limitaciones que deben tenerse en cuenta. En primer lugar, se trata de un análisis retrospectivo, y es posible que la utilización de los recursos sanitarios se haya podido subestimar. El tratamiento farmacoterapéutico global y los costes asociados a las técnicas de depuración no han sido contemplados por lo que los resultados presentados, de hecho, subestiman el verdadero coste del tratamiento.

Dentro de los costes, tan solo han sido contabilizados el tratamiento antivírico y no así el resto del tratamiento (vasopresores, antibióticos, sedantes...). Sin embargo, Orrick et al. en 2004 realizaron un estudio farmacoeconómico cuyo objetivo fue comparar el uso de los recursos hospitalización y el costo de la atención a los pacientes hospitalizados en las UCI con neumonía adquirida en la comunidad. Contabilizaron un coste promedio de hospitalización por paciente de 3490 (3058) \$ y establecieron que en este tipo de pacientes el mayor porcentaje (83,7%) era debido a los costes de hospitalización, seguido de laboratorio (8,1%), y que el tratamiento farmacológico solo suponía un 4,6 % por lo cual, el impacto en el coste puede ser pequeño.

En segundo lugar, este análisis sólo ha tenido en cuenta los costes sanitarios y no se ha realizado desde una perspectiva social más amplia. Esto significa que los costes indirectos de

la sociedad en términos de pérdida de trabajo y pérdida de productividad (lo cual en el caso de la gripe puede ser considerable) no han sido tenidos en cuenta. Como tal, las estimaciones de costes proporcionadas aquí son probablemente conservadoras.

Finalmente, comentar que existe cierta tendencia actual a establecer valoraciones económicas mediante modelado dinámico y no solo desde el enfoque de estudios de costo-efectividad. La realización de estos estudios permite comprender todos los impactos en la economía y no sólo en el sector sanitario, siendo especialmente importante realizarlos ante una pandemia para así capturar todo el posible alcance a nivel macroeconómico.

Una vez establecidas las posibles limitaciones, recordar que el estudio farmacoeconómico tenía como finalidad establecer el coste de la no adherencia en cada uno de los grupos de pacientes. Los resultados obtenidos implican que, en el grupo de pacientes sin criterio de riesgo, el no seguimiento de las recomendaciones supuso un incremento de gasto 2351,7 € por paciente y teniendo en cuenta el número de pacientes total en cada grupo, se ha estimado el coste de la No Adherencia en 559.875 €. Este importe supone que un 21,58% de los costes globales que supuso la pandemia del 2009 y el periodo postpandémico podrían haber sido ahorrados mediante la adherencia a los protocolos.

En el grupo de pacientes con riesgo la adherencia al tratamiento implicaba un incremento de costes pero también un incremento en la supervivencia (OR 2,12 [1,51-2,97]).

Mediante la realización del estudio de coste-efectividad, se obtiene que el coste incremental por paciente se halla en torno a 10.170 € y teniendo en cuenta el número de pacientes total en cada grupo supone un total de 3.081.510 € (un 23,1%). Con los cálculos oportunos, finalmente se cuantifica que, para obtener una unidad adicional de efectividad (supervivencia) es necesario un coste adicional de 71.190 €.

Estos datos no pueden ser comparados ya que, a día de hoy, no se ha podido hallar ningún estudio que los cuantifique.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. Los pacientes ingresados en las UCI españolas afectados por el virus de la Gripe A (H1N1) eran jóvenes en ambos periodos, aunque la edad se incrementó hasta los 50 años en el periodo post-pandémico. La infección afectó a pacientes en los que, al menos, una tercera parte no presentaron comorbilidades, con mayoría de hombres.
2. Durante el periodo postpandémico, se produjo un retraso en el ingreso hospitalario, en el traslado a UCI y en el diagnóstico, además los pacientes presentaron una mayor gravedad. La mortalidad también se incrementó durante el periodo postpandémico aunque siguió situada dentro de los valores publicados en otras series y otros países.
3. Oseltamivir fue el antivírico mayormente utilizado en ambos periodos. El uso de zanamivir se incrementó ligeramente en el periodo post-pandémico y los pacientes que lo recibieron habían recibido previamente oseltamivir y estaban inmunizados con la vacuna.
4. La administración de antivíricos de forma empírica fue del 71%, un uso que puede considerarse bajo ya que existía una recomendación general de tratamiento de todos los casos posibles o confirmados de gripe A (H1N1).
5. Hubo un retraso de más de 4 días desde el inicio de los síntomas hasta la administración de antivíricos. Este retraso fue mayor (un día más) en el periodo post-pandémico.
6. Tan solo un 24% de los pacientes ingresados en la UCI del periodo pandémico y un 16% del postpandémico habían recibido tratamiento dentro de las 48 h tras el inicio de la sintomatología.
7. Durante el periodo pandémico se utilizó mayoritariamente dosis de 300 mg/día, por el contrario casi la mitad de los pacientes del periodo postpandémico recibieron dosis estándares (150 mg/día).
8. La duración de tratamiento en nuestro estudio se sitúa sobre los 10 días durante el periodo pandémico, y disminuye casi un día durante el periodo postpandémico. De manera global, la dosificación alta del antivírico condicionaba una mayor duración de tratamiento.

9. La adherencia al protocolo de tratamiento para los pacientes graves infectados por el virus de la gripe A (H1N1) fue globalmente baja (41,6%) y similar en ambos periodos evaluados.
10. La adherencia a los protocolos de tratamiento fue una variable relacionada con la mortalidad.
11. Para los pacientes más graves existió mayor adherencia al tratamiento durante el período pandémico, por el contrario, para el resto de pacientes, el grado de adherencia mejoró durante el 2010-11.
12. El inicio precoz del tratamiento antivírico (antes de 48 h tras inicio de los síntomas) fue más frecuente durante el periodo pandémico.
13. La mortalidad global se situó en un 24,9%, aunque fue significativamente mayor en los pacientes del brote estacional del 2010-11.
14. La mortalidad en pacientes ingresados en UCI infectados por el virus de la gripe A (H1N1) se asoció con retraso en la administración de tratamiento antivírico y falta de adherencia a los protocolos de tratamiento recomendados por las sociedades científicas.
15. Para el conjunto de pacientes sin criterios de gravedad, el no seguimiento del protocolo de tratamiento supuso un coste adicional por paciente de 2351,7 €, con un coste adicional global cercano a 559.875 € para la muestra utilizada. Un 21,58% de los costes globales en este grupo podrían haber sido ahorrados mediante la adherencia a los protocolos de uso de los medicamentos antivíricos.
16. Para el grupo de pacientes mas graves, el coste-efectividad incremental de la adherencia al tratamiento por paciente se sitúa en 10.170 € dando un valor global de 3.081.510 €. Obtener una unidad adicional de efectividad (supervivencia) suponía un coste adicional de 71.190 €. por paciente.

BIBLIOGRAFIA

9. BIBLIOGRAFIA

Abdel-Ghafar A-N, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Hayden FG, Nguyen DH, de Jong MD, et al. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *New Engl J Med* 2008; 358(3): 261–73.

Al-muharrmi Z. Understanding the Influenza A H1N1 2009 Pandemic. *SQU Med.* 2010; 10(2): 187–95.

Amela Heras C, Cortes García M, Sierra Moros MJ. Bases epidemiológicas para la toma de decisiones sobre medidas de salud pública (no farmacológicas) durante la respuesta a la pandemia de gripe (H1N1) 2009. *Rev. Esp. Salud Pública* 2010; 84(5): 497–506.

Anovadiya AP, Barvaliya MJ, Shah R a, Ghori VM, Sanmukhani JJ, Patel TK, et al. Adverse drug reaction profile of oseltamivir in Indian population: A prospective observational study. *Indian Journal of Pharmacology* 2011; 43(3): 258–61.

American Thoracic Society (ATS) and Infectious Disease Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(4): 388 - 416.

American Thoracic Society (ATS). Understanding Costs and Cost-Effectiveness in Critical Care. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 540–50.

ANZIC Influenza Investigators, Webb SA, Pettilä V, Seppelt I, et al. Critical care services and 2009 H1N1 Influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* 2009; 361: 1925-34.

ANZIC Influenza Investigators, Webb S a R, Aubron C, Bailey M, Bellomo R, Howe B, McArthur C, et al. Critical care services and the H1N1 (2009) influenza epidemic in Australia and New Zealand in 2010: the impact of the second winter epidemic. *Critical care* 2011; 15(3): R143.

Badia Llach X, Roset Gamisans M, Francés Tudel JM, Álvarez Sanz C, Rubio Terrés C. Estudio de costes de la gripe. *Atención Primaria* 2006; 38(5): 260–7.

Baiardini I, Braido F, Bonini M, Compalati E, Canonica GW. Why do doctors and patients not follow guidelines? *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2009; 9(3):228–33.

Baum SG. Oseltamivir resistance: what does it mean clinically? *Clin Infect Dis* 2009; 49(12): 1836–7.

Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Harper S a, Shaw M, Uyeki TM, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *New Engl J Med* 2010; 362(18): 1708–19.

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 (4): R204 - R212.

Boada Senciales F, Moreno Arrebola E, Bunuel Alvarez JC, Vila Pablos C. Impact of clinical practice guides on the cost of caring for community acquired pneumonia. *An Pediatr* 2008; 69(2): 154-8.

Bodí M, Rodríguez A, Solé J, Gilabert MC et al. On behalf of Care Units (CAPUCI) Study Investigators. Antibiotic Prescription for Community-Acquired Pneumonia in the Intensive Care Unit: Impact of Adherence to Infectious Diseases Society of America Guidelines on Survival. *Clin Infect Dis* 2005; 41(12): 1709-1716.

Boletín Epidemiológico Semanal. Instituto Salud Carlos III.

Disponible en http://revistas.isciii.es/bes/public/journals/1/pdf_64.pdf . Acceso: Octubre 2, 2010

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 136(5): e28.

Bruneel F, Hocqueloux L, Alberti C, et al . The clinical spectrum of severe imported falciparum malaria in the intensive care unit: report of 188 cases in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167 (5): 684 – 689

Burch J, Paulden M, Conti S, Stock C, Corbett M, Welton NJ, et al. Antiviral drugs for the treatment of influenza: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2009; 13(58): 1–265

Cabana MD, Kim C. Physicians adherence to preventive cardiology guidelines for women. *Women's Health Issues* 2003; 13:142–149

Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999; 282: 1458– 1465.

Cao B, Li X-W, Mao Y, et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med* 2009; 361: 2507-17.

CDC: Centers for Disease Control and Prevention: Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009–2010 season. Disponible en: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>. Acceso: Noviembre 24, 2009

Collins N, Litt J, Moore M, Winzenberg T, Shaw K. General practice: professional preparation for a pandemic. *Medical journal of Australia* 2006; 185(10): S66–9.

Nicola J Cooper, Alexander J Sutton, Keith R Abrams, Allan Wailoo, David Turner, Karl G Nicholson Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2003; 326 (7401): 1235.

Cortoos PJ, Laekeman G, Simoens S, Willens L, Peetermans WE. Prescription of antibiotics in hospitals: prescribers opinions matter. *Lancet Infect Dis.* 2011; 11(1): 13-4.

Cox FM, Cobb MM, Chua WQ, Mclaughlin TP OL. Cost of Treating Influenza in Emergency Department and Hospital Settings. *American Journal of Managed Care* 2000; 6(2): 205–14.

Cox FM, Khan ZM, Schweinle JE, Okamoto L, McLaughlin T. Cost associated with the treatment of influenza in a managed care setting. *Medscape General Medicine* 2000; 2(4): E34.

Cuevas M., Ledesma J, Pozo F, Casas I, Pérez-Breña P. Gripe pandémica H1N1 (2009). Experiencia de la red de laboratorios de gripe del sistema de vigilancia de la gripe en España (SVGE). *Rev. Esp. Salud Publica* 2010; 84(5): 481–95.

Dal NR, Eandi M, Pradelli L, Iannazzo S. Cost-effectiveness and healthcare budget impact in Italy of inhaled corticosteroids and bronchodilators for severe and very severe COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2(2): 169-76.

De Serres G, Rouleau I, Hamelin M-E, et al. Contagious period for pandemic (H1N1) 2009. *Emerg Infect Dis* 2010; 16(5): 783-8

Delgado C, Jiménez-Jorge S, Ledesma J, Pozo F, León I, de Mateo S, et al. Vigilancia de la gripe en España. Temporada 2010-11 (Desde la semana 40/2010 hasta la semana 20/2011). Boletín epidemiológico semanal. p. 118–30.

Disponible en: <http://revistas.isciii.es/bes/index.php/bes/article/view/324/342>. Acceso: Octubre 15, 2011

Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, de la Torre A, Poblano-Morales M, Baltazar-Torres JA, Bautista E, Martinez A et al: Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. JAMA 2009; 302:1880-1887.

Doshi P. Neuraminidase inhibitors: the story behind the Cochrane review. BMJ 2009; 339: b5164.

Doshi S, Kamimoto L, Finelli L, Perez A, Reingold A, Gershman K, et al. Description of antiviral treatment among adults hospitalized with influenza before and during the 2009 pandemic: United States, 2005-2009. Journal of infectious diseases 2011; 204(12): 1848–56.

Echevarría-Zuno S, Mejía-Arangur JM, Mar-Obeso AJ, et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. Lancet 2009; 374: 2072.

ECDC. Surveillance Report-Weekly Influenza Surveillance Overview". 2009. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/091218_EISN_Weekly_Influenza_Surveillance_Overview.pdf. Acceso: Junio 25, 2010

ECDC. Surveillance Report-Weekly Influenza Surveillance Overview. 2010. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/100115_EISN_Weekly_Influenza_Surveillance_Overview.pdf. Acceso: Junio 25, 2011

Falagas ME, Vouloumanou EK, Baskouta E, Rafailidis PI, Polyzos K, Rello J. Treatment options for 2009 H1N1 influenza: evaluation of the published evidence. International Journal Antimicrobial Agents 2010; 35(5): 421–30.

Feng E, Ye D, Li J, Zhang D, Wang J, Zhao F, Hilgenfeld R, Zheng M, Jiang H, Liu H. Recent advances in neuraminidase inhibitor development as anti-influenza drugs. ChemMedChem. 2012; 7(9): 1527-36.

Fleming D, Harcourt S, Smith G: Influenza and adult hospital admissions for respiratory conditions in England 1989-2001. Commun Dis Public Health 2003; 6: 231-237.

Fietjé E, Philibert D, Van Geffen E, Winters N BM. Adherence to Oseltamivir Guidelines during Influenza Pandemic , the Netherlands. *Emerging Infectious Diseases* 2012; 18(3): 9–10.

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). *Centers for Disease Control* 2011; 60(1): 1–24.

Fleury H, Burrel S, Balick Weber C, Hadrien R, Blanco P, Cazanave C, et al. Prolonged shedding of influenza A(H1N1)v virus: two case reports from France 2009. *Eurosurveillance: bulletin européen sur les maladies transmissibles* 2009; 14(49).

Fraaij PL a, van der Vries E, Beersma MFC, Riezebos-Brilman a, Niesters HGM, van der Eijk a a, et al. Evaluation of the antiviral response to zanamivir administered intravenously for treatment of critically ill patients with pandemic influenza A (H1N1) infection. *Journal Infectious Diseases* 2011; 204(5): 777–82.

Francke AL, Smit MC, de Veer AJE, Mistriaen P. Factors influencing the implementation of clinical guidelines for healthcare professionals: a systematic meta-review. *BMC Med Inform Decis Mak* 2008; 8: 38

Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. *Science* 2009; 324: 1557-61.

Galante M, Garin O, Sicuri E, Cots F, García-Altés A, Ferrer M, et al. Health services utilization, work absenteeism and costs of pandemic influenza A (H1N1) 2009 in Spain: a multicenter-longitudinal study. *PloS one* 2012; 7(2): e31696.

Garten R. J, Davis C, Russell C et al. Antigenic and Genetic Characteristics of Swine-Origin 2009 A (H1N1) Influenza Viruses Circulating in Humans. *Science* 2009; 325: 197- 201.

Godlee F, Clarke M. Why don't we have all the evidence on oseltamivir? *BMJ* 2009; 339: b5351–b5351.

Gong MN, Bajwa E, Thompson BT, Christiani DC. Body mass index is associated with the development of acute respiratory distress syndrome. *Thorax* 2009; 65: 44-50.

Griffin AD, Perry AS, Fleming DM(2001) Cost-Effectiveness Analysis of Inhaled Zanamivir in the Treatment of Influenza A and B in High-Risk Patients. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 293–301.

Groll R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet* 2003; 362 (9331): 1225 – 1230.

Guest T, Tantam G, Donlin N, Tantam K, McMillan H, Tillyard a. An observational cohort study of triage for critical care provision during pandemic influenza: “clipboard physicians” or “evidenced based medicine”? *Anaesthesia* 2009; 64(11): 1199–206.

Gurses P, Seidl KL, Vaidya V, Bochicchio G, Harris a D, Hebden J, et al. Systems ambiguity and guideline compliance: a qualitative study of how intensive care units follow evidence-based guidelines to reduce healthcare-associated infections. *Quality & safety in health care* 2008; 17(5): 351–9.

Haggard M. Poor adherence to antibiotic prescribing guidelines in acute otitis media obstacles, implications, and possible solutions. *Eu J Pediatr* 2011; 170(3): 323-32.

Halm EA, Atlas SJ, Borowsky LH, et al. Understanding physician adherence with a pneumonia practice guideline: effects of patient, system, and physician factors. *Arch Intern Med* 2000; 160: 98–104.

Hancock K, Veguilla V, Lu X et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1945–1952.

Hansen E, Day T, Arino J, Wu J, Moghadas SM. Strategies for the use of oseltamivir and zanamivir during pandemic outbreaks. *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology* 2010; 21(1): e28–63.

Henegan C, Perera R, Mant D, Glasziou P. Hypertension guideline recommendations in general practice: awareness, agreement, adoption and adherence. *Br J Gen Pract* 2007; 57: 948–952.

Hernández JM, López-Rodas V, Costas E. Antiviral agents: to treat or not to treat? An old dilemma revisited in light of new data from the 2009 influenza A(H1N1) pandemic. *Journal of clinical virology* 2010; 49(2): 145–6.

Hersch AL, Black WC, Tosteson AN. Estimating the population impact of an intervention: a decision-analytic approach. *Stat Methods in Med Res* 1999; 8: 311- 30.

Hersh AL, Maselli JH, Cabana MD. Changes in prescribing of antiviral medications for influenza associated with new treatment guidelines. *Am J Public Health* 2009; 99 (2): S362-4.

Hersh AL. Antiviral prescribing by Office-Based Physicians during the 2009 H1N1 Pandemic. *Annals Internal Medicine* 2011; 154(1): 72.

Hiba V, Chowders M, Levi-Vinograd I, Rubinovitch B, Leibovici L, Paul M. Benefit of early treatment with oseltamivir in hospitalized patients with documented 2009 influenza A (H1N1): retrospective cohort study. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2011; 66(5): 1150–5.

Higgins AM, Harris AH. Health economic methods: cost-minimization, cost-effectiveness, cost-utility, and cost-benefit evaluations. *Critical Care Clinics* 2012; 28(1): 11–24.

Higuera Iglesias AL, Kudo K, Manabe T, Corcho Berdugo AE, Corrales Baeza A, Alfaro Ramos L, et al. Reducing occurrence and severity of pneumonia due to Pandemic H1N1 2009 by early oseltamivir administration: A retrospective study in Mexico. *Plos One* 2011; 6: e21838.

Hunter JC, Rodríguez DC, Aragón TJ. Public health management of antiviral drugs during the 2009 H1N1 influenza pandemic: a survey of local health departments in California. *BMC public health* 2012; 12(1): 82.

Instituto de Salud Carlos III. VIGILANCIA DE LA GRIPE EN ESPAÑA. Evolución de la gripe pandémica por AnH1N1. (Desde la semana 20/2009 hasta la semana 20/2010)”. Disponible en: http://vgripe.isciii.es/gripe/documentos/20092010/InformesAnuales/Informe_anual_temporada_2009-2010.pdf. Acceso: Junio 25, 2011

Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1935-44.

Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009; 374: 451–8.

Jefferson T, Demicheli V, Deeks J, Rivetti D. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2): CD001265. Review.

Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2009; 339: b5106–b5106.

Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C, Dooley L, Foxlee R. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: a Cochrane review 2009. *Health Technol Assess.* 2010; 14(46): 355-458.

Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Heneghan CJ, Hama R, Thompson MJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 18(1): CD008965. Review.

Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med.* 2003; 163(14): 1667-72.

Kandun IN, Tresnaningsih E, Purba WH, Lee V, Samaan G, Harun S, et al. Factors associated with case fatality of human H5N1 virus infections in Indonesia: a case series. *Lancet* 2008; 372(9640): 744-9.

Keogh-Brown MR, Smith RD, Edmunds JW, Beutels P. The macroeconomic impact of pandemic influenza: estimates from models of the United Kingdom, France, Belgium and The Netherlands. *The European journal of health economics (HEPAC): health economics in prevention and care* 2010; 11(6): 543-54.

Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985; 13 (10): 818 - 829.

Kramarz P, Mont D, Nicoll A, Yilmaz C CB. Use of oseltamivir in 12 european countries between 2002 and 2007. Lack of association with the appearance of oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) viruses. *Eurosurveillance* 2009; 14(5): 1-5.

Kumar A. Early versus late oseltamivir treatment in severely ill patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1): speed is life. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2011; 66(5): 959-63.

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(17): 1872-9.

Lai PL, Panatto D, Ansaldo F, Canepa P, Amicizia D, Patria AG, et al. Burden of the 1999-2008 seasonal influenza epidemics in Italy: Comparison with the H1N1v (A/California/07/09) pandemic. *Human Vaccines* 2011; 7: 217-25.

Larrauri CA, Jimenez-Jorge S, Simon ML, de Mateo OS (2010) [Surveillance of influenza pandemic (H1N1)2009 in Spain]. *Rev Esp Salud Publica* 2009; 84: 569-588

Ledesma J, Vicente D, Pozo F, Cilla G, Castro SP, Fernández JS, et al. Oseltamivir-resistant pandemic influenza a (H1N1) 2009 viruses in Spain. *Journal of clinical virology* 2011 ; 51(3): 205–8.

Lee N, Chan PKS, Lui GCY, Wong BCK, Sin WWY, Choi K-W, et al. Complications and outcomes of pandemic 2009 Influenza A (H1N1) virus infection in hospitalized adults: how do they differ from those in seasonal influenza? *The Journal of infectious diseases*. 2011 Jun 15 ;203(12):1739–47.

Leekha S, Zitterkopf NL, Espy MJ, Smith TF, Thompson RL, Sam- pathkumar P. Duration of influenza A virus shedding in hospitalised patients and implications for infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 1071–1076.

Lenglet AD, Hernando V, Rodrigo P, Larrauri A, Donado JDM, de Mateo S. Impact of flu on hospital admissions during 4 flu seasons in Spain, 2000-2004. *BMC public health* 2007; 7: 197.

Ling LM, Chow AL, Lye DC, Tan AS, Krishnan P, Cui L, et al. Effects of early oseltamivir therapy on viral shedding in 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2010; 50(7): 963–9.

Libster R, Bugna J, Coviello S et al. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. *N Engl J Med* 2010; 362: 45–55.

Lohr KN, Field MJ. A provisional instrument for assessing clinical practice guidelines. In: FieldMJ, Lohr KN (eds). *Guidelines for clinical practice. From development to use*. Washington D.C.National Academy Press 1992.

Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA*; 02(17): 896–902.

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(2): S27

Malato L, Llavador V, Marmier E, Youssef J, Balick Weber C, Rozé H, et al. Pandemic influenza A(H1N1) 2009: molecular characterisation and duration of viral shedding in intensive care patients in Bordeaux, south-west France, May 2009 to January 2010. *Eurosurveillance* 2011; 16(4): 1–7.

Maraví-Poma E, Martín-Loeches I, Regidor E, Laplaza C, Cambra K, Aldunate S, et al. Severe 2009 A/H1N1v influenza in pregnant women in Spain. *Critical care medicine*. 2011; 39(5): 945–51.

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; 139(3): 555–62.

Massarella J, He G, Ward P. Clinical pharmacokinetics of the prodrug oseltamivir and its active metabolite Ro 64-0802. *Clin Pharmacokinet*. 1999; 37(6): 471-84.

Maynard A. Economic evaluation techniques in healthcare: reinventing the wheel? *Pharmacoeconomics* 1997;11:115-8.

McSharry JJ, Weng Q, Brown A et al. Prediction of the pharmacodynamically linked variable of oseltamivir carboxylate for influenza A virus using an in vitro hollow-fiber infection model system. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 2375–81.

McVernon J, Mason K, Petrony S, Nathan P, LaMontagne AD, Bentley R, et al. Recommendations for and compliance with social restrictions during implementation of school closures in the early phase of the influenza A (H1N1) 2009 outbreak in Melbourne, Australia. *BMC infectious diseases*. BioMed Central Ltd 2011; 11(1): 257.

Meschi S, Selleri M, Lalle E, Bordi L, Valli MB, Ferraro F, et al. Duration of viral shedding in hospitalized patients infected with pandemic H1N1. *BMC Infect Dis*. 2011; 11: 140.

Morens DM, Taubenberger JK and Fauci AS. The 2009 H1N1 pandemic influenza virus: what next?. *mBio*. 2010 Sep; 1(4): e00211-10.

Myles PR, Semple MG, Lim WS, Openshaw PJM, Gadd EM, Read RC, et al. Predictors of clinical outcome in a national hospitalised cohort across both waves of the influenza A/H1N1 pandemic 2009-2010 in the UK. *Thorax* 2012; 67(8): 709–17.

Nathwani D, Rubinstein E, Barlow G, Davey P. Do guidelines for community-acquired pneumonia improve the cost-effectiveness of hospital care? *Clinical Infectious Diseases* 2001; 32(5): 728–41.

Nelson MI, Viboud D, Simonsen L, et al. Multiple reassortment Events in the Evolutionary History of H1N1 Influenza A Virus Since 1918. PLoS Pathogens 2008; 4(2): 1-12.

Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team: Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. N Engl J Med 2009; 360: 2605–2615.

Olatz G, Galante M, García-Altés M, Sicuri E, Cots F, Nebot M, Ferrer M, Dominguez A, Alonso J. Utilización de servicios y costes de los pacientes con gripe A (H1N1) en España: antecedentes y protocolo de investigación. Rev Esp Salud Pública 2011; 85: 19-31.

Oliva J, Del Llano J, Sacristan JA. Analysis of economic evaluations of health technologies performed in Spain between 1990 and 2000. Gac Sanit. 2002; 16 Suppl 2:2-11.

Organización Mundial de la Salud (OMS). WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 and other Influenza Viruses Revised February 2010 Part II Review of evidence. World Health Organization. 2010. p. 1–61.

Disponible en: <http://www.who.int/en/>. Acceso: Julio 2, 2011

Organización Mundial de la Salud (OMS). Pandemic (H1N1) 2009–update. 2009.

Disponible en: http://www.who.int/csr/don/2010_02_5/en/index.html. Acceso: Julio 2, 2011

Organización Mundial de la Salud (OMS). Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. 2009. Disponible en:

http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management_h1n1.pdf. Acceso: Julio 2, 2011.

Organización Mundial de la Salud (OMS). Weekly epidemiological record: Weekly Epidemiological Record. 2009 Disponible en:

<http://orton.catie.ac.cr/cgiin/wxis.exe/?IisScript=KARDEX.xis&method=post&formato=2&cantidad=1&expresion=mfn=003687>. Acceso: Julio 2, 2011.

Organización mundial de la salud (OMS). Weekly Epidemiological Record. Review of the 2010–2011 winter influenza season, northern hemisphere. 2011 (86): 222-227.

Disponible en: <http://www.who.int/wer/2011/wer8622.pdf>. Acceso: Julio 2, 2011.

Organización mundial de la salud (OMS). Clinical management of adult patients with complications of pandemic influenza A (H1N1) 2009: Emergency guidelines for the management of patients with severe respiratory distress and shock in district hospitals in limited-resource settings. Disponible en: <http://www.who.int/en/>. Acceso: Julio 2, 2011.

Orrick JJ, Segal R, Johns TE, Russell W, Wang F, Yin DD. Resource Use and Cost of Care for Patients Hospitalised with Community Acquired Pneumonia America Guidelines. *PharmacoEconomics* 2004; 22(11): 751–7.

Paget J, Marquet R, Meijer A, van der Velden K. Influenza activity in Europe during eight seasons (1999-2007): an evaluation of the indicators used to measure activity and an assessment of the timing, length and course of peak activity (aspreada) across Europe”. *BMC Infectious Diseases* 2007; 7: 141-144.

Petersen E, Keld DB, Ellermann-Eriksen S, Gubbels S, Ilkjær S, Jensen-Fangel S, et al. Failure of combination oral oseltamivir and inhaled zanamivir antiviral treatment in ventilator and ECMO treated critically ill patients with pandemic influenza A (H1N1)v. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2011; 43(6-7): 495–503.

Phillips CB, Patel MS, Glasgow N, Pearce C, Dugdale P, Davies A, et al. Australian general practice and pandemic influenza: models of clinical practice in an established pandemic. *The Medical Journal of Australia* 2007; 186(7): 355–8.

Postma MJ, Milne G, Nelson EAS, Pyenson B, Basili M, Coker R, et al. Pharmaceutical interventions for mitigating an influenza pandemic: modeling the risks and health-economic impacts. *Expert review of Anti-infective Therapy* 2010; 8(12): 1431–9.

Puzelli S, Facchini M, Di Martino A, Fabiani C, Lackenby A, Zambon M, et al. Evaluation of the antiviral drug susceptibility of influenza viruses in Italy from 2004/05 to 2009/10 epidemics and from the recent 2009 pandemic. *Antiviral research* 2011; 90(3): 205–12.

Reddy D. Responding to pandemic (H1N1) 2009 influenza: the role of oseltamivir. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* . 2010; 65 (2): ii35–ii40.

Rello J, Díaz E, Rodríguez A, de Mendoza D, Lisboa T, Martín-Loeches et al. Protocolo de manejo de la Insuficiencia Respiratoria Aguda Grave en pacientes con Neumonía por Viral Primaria p or el nuevo virus de la Gripe A () en UCI. SEMICYUC. 2009;1–19. Available from: www.msc.es/profesionales/saludPublica/gripeA/guiasProtocolosInf/pdf/ProtocoloGripeAenUCI.pdf. Acceso: Ferbrero 10, 2012

Rello J, Rodríguez A, Ibañez P et al ; (H1N1 SEMICYUC Working Group). Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit Care* 2009; 13 (5): R148 .

Robson R, Buttimore A, Lynn K, Brewster M, Ward P. The pharmacokinetics and tolerability of oseltamivir suspension in patients on haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(9): 2556-62.

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. *Medicina intensiva /Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias*. *SEGO* 2012; 36(2): 103–37.

Rodríguez A, Martín-Loeches I, Bonastre J, Olaechea P, Alvarez-Lerma F, Zaragoza R, et al. First influenza season after the 2009 pandemic influenza: report of the first 300 ICU admissions in Spain. *Medicina intensiva / Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias* 2011; 35(4):208–16.

Rodríguez A, Socías L, Guerrero JE, Figueira JC, González N, Maraví-Poma E, et al. GETGAG/SEMICYUC/(Spanish Working Group on Severe Pandemic Influenza A/SEMICYUC)]. Pandemic influenza A in the ICU: experience in Spain and Latin America.. *Medicina intensiva / Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias*. 2010; 34(2): 87–94.

Rodríguez A, Díaz E, Martín-Loeches I, Sandiumenge A, Canadell L, Díaz JJ, et al. Impact of early oseltamivir treatment on outcome in critically ill patients with 2009 pandemic influenza A. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2011; 66(5): 1140–9.

Rodríguez A, Lisboa T, Rello J. [Pandemic influenza A (H1N1)v in the intensive care unit: what have we learned?. *Archivos de Bronconeumología* 2010; 46 (2): 24–31.

Rothberg MB, Bellantonio S, Rose DN. Management of influenza in adults older than 65 years of age: cost-effectiveness of rapid testing and antiviral therapy. *Ann Intern Med*. 2003; 139: 321-329

Ruf BR, Szucs T. Reducing the burden of influenza associated complications with antiviral therapy. *Infection* 2009; 37(3): 186-196.

Santa- Olalla Peralta P, Cortes García M, Limia Sánchez A, Andrés Prado J, Pachón del Amo I, Sierra Moros M. Casos de infección por gripe pandémica (H1N1) 2009 hospitalizados en cuidados intensivos en España: Factores asociados a riesgo de muerte, abril 2009-Enero 2010. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2010; 84(5): 547–67.

Seale a C, Toussaint FS, Finn a, Fraser JI. Prescribing in a pandemic: best use of oseltamivir in paediatric intensive care. *Archives of disease in childhood* 2011; 96(9): 902–3.

Seale H, Leask J, Po K, MacIntyre CR. “Will they just pack up and leave?” - attitudes and intended behaviour of hospital health care workers during an influenza pandemic. *BMC health services research* 2009; 9: 30.

Shelton MJ, Lovern M, Ng-Cashin J, Jones L, Gould E, Gauvin J, Rodvold KA. Zanamivir pharmacokinetics and pulmonary penetration into epithelial lining fluid following intravenous or oral inhaled administration to healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(11): 5178-84.

Shorr AF, Bodi M, Rodriguez A, Sole-Violan J, Garnacho-Montero J, Rello J. Impact of antibiotic guideline compliance on duration of mechanical ventilation in critically ill patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2006; 130(1): 93–100.

Sierra Moros MJ et al. Actividades de vigilancia epidemiológica durante la pandemia de gripe (H1N1) 2009 en España. Reflexiones un año después. *Rev. Esp. Salud Publica.* 2010; 84(5): 463–79.

Smith JR, Ariano RE, Toovey S. The use of antiviral agents for the management of severe influenza. *Critical Care Medicine* 2010; 38(4): e43–51.

Smith RD, Keogh-Brown MR, Barnett T, Tait J. The economy-wide impact of pandemic influenza on the UK: a computable general equilibrium modelling experiment. *BMJ* 2009; 339: b4571–b4571.

Smith RD, Keogh-Brown MR, Barnett T. Estimating the economic impact of pandemic influenza: An application of the computable general equilibrium model to the U.K. *Social science & medicine* 2011; 73(2): 235–44.

Sullivan KM. Health impact of influenza in the United States. *PharmacoEcon* 1996; 9(3): 26-33.

SOIKOS. Centro de estudios en economía de la salud y de la política social. Disponible en: <http://www.ist-orld.org/>. Acceso: Febrero 10, 2012

Sugaya N, Shinjoh M, Mitamura K, Takahashi T. Very low pandemic influenza A (H1N1) 2009 mortality associated with early neuraminidase inhibitor treatment in Japan: Analysis of 1000 hospitalized children. *The Journal of infection* 2011; 63(4): 288–94.

Talmor D, Shapiro N, Greenberg D, Stone PW, Neumann PJ. When is critical care medicine cost-effective? A systematic review of the cost-effectiveness literature. *Critical care medicine*. 2006; 34(11): 2738–47.

Teke T, Coskun R, Sungur M, Guven M, Bekci TT, Maden E, et al. 2009 H1N1 influenza and experience in three critical care units. *International journal of medical sciences* 2011; 8(3): 270–7.

Thorner AR. Epidemiology of pandemic H1N1 influenza (swine influenza'). UpToDate. 2012. p. 1–19. Disponible en: www.uptodate.com. Acceso Julio 25, 2011

Thorner AR. Treatment and prevention of pandemic H1N1 influenza (swine influenza). UpToDate. 2011. p. 1–17. Disponible en: www.uptodate.com. Acceso Julio 25, 2011

Thorner AR. Clinical manifestations and diagnosis of pandemic H1N1 influenza (swine influenza'). UpToDate. 2011. p. 1–10. Disponible en: www.uptodate.com. Acceso Julio 25, 2011

Torá-Rocamora I, Delclos GL, Martínez JM, Jardí J, Alberti C, Manzanera R, et al. Occupational health impact of the 2009 H1N1 flu pandemic: surveillance of sickness absence. *Occupational and environmental medicine* 2012; 69(3): 205–10.

Vergara Serrano JC. Infra-usage of oseltamivir in Spain. *Medicina intensiva*. 2010; 34(2): 155.

Viasus D, Paño-Pardo JR, Pachón J, Campins a, López-Medrano F, Villoslada a, et al. Factors associated with severe disease in hospitalized adults with pandemic (H1N1) 2009 in Spain. *Clinical microbiology and infection* : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2011; 17(5): 738–46. 127.

Viasus D, Paño-Pardo JR, Pachón J, Riera M, López-Medrano F, Payeras A, et al. Timing of Oseltamivir Administration and Outcomes in Hospitalized Adults with Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection. *Chest* 2011; 140(4): 1025-32.

Vincent JL, Moreno R, Takala J, 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(7): 707–710

Webb S a R, Aubron C, Bailey M, Bellomo R, Howe B, McArthur C, et al. Critical care services and the H1N1 (2009) influenza epidemic in Australia and New Zealand in 2010: the impact of the second winter epidemic. *Critical care* 2011; 15(3): R143.

Webb SA, Pettila V, Seppelt I, Bellomo R, Bailey M, et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl JMed* 2009; 361: 1925–1934.

Witkop CT, Duffy MR, Macias EA, et al. Novel influenza A (H1N1) outbreak at the U.S. Air Force Academy: epidemiology and viral shedding duration. *Am J Prev Med* 2010; 38(2): 121–126.

Xue Y, Kristiansen IS, de Blasio BF. Modeling the cost of influenza: the impact of missing costs of unreported complications and sick leave. *BMC public health* 2010 ; 10(1): 724.

Yoldascan E, Kurtaran B, Koyuncu M, Koyuncu E. Modeling the Economic Impact of Pandemic Influenza: A Case Study in Turkey. *Journal of Medical Systems* 2010; 34(2): 139–45.

Yu K, Luo C, Qin G, Xu Z, Li N, Liu H, et al. Why are oseltamivir and zanamivir effective against the newly emerged influenza A virus (A/H1N1)? *Cell Research* 2009; 19(10): 1221–4.

Zarychanski R, Stuart TL, Kumar A, Doucette S, Elliott L, Kettner J, et al. Correlates of severe disease in patients with 2009 pandemic influenza (H1N1) virus infection. *CMAJ* 2010; 182(3): 257-64.

Zilberberg MD, Shorr AF. Economic aspects of preventing health care-associated infections in the intensive care unit. *Critical care clinics*. 2012; 28(1): 89–97.

10. PUBLICACIONES DERIVADAS

Corticosteroid therapy in patients with primary viral pneumonia due to pandemic (H1N1) 2009 influenza.

Díaz E, Martín-Loeches I, **Canadell** L, Vidaur L, Suarez D, Socías L, Estella A, Gil Rueda B, Guerrero JE, Valverdú-Vidal M, Vergara JC, López-Pueyo MJ, Magret M, Recio T, López D, Rello J, Rodríguez A; **H1N1** SEMICYUC-CIBERES-REIPI Working Group (GETGAG).
J Infect. 2012 Mar;64(3):311-8.

Impact of early oseltamivir treatment on outcome in critically ill patients with 2009 pandemic influenza A.

Rodríguez A, Díaz E, Martín-Loeches I, Sandiumenge A, **Canadell** L, Díaz JJ, Figueira JC, Marques A, Alvarez-Lerma F, Vallés J, Baladín B, García-López F, Suberviola B, Zaragoza R, Trefler S, Bonastre J, Blanquer J, Rello J; **H1N1** SEMICYUC Working Group.
J Antimicrob Chemother. 2011 May;66(5):1140-9.

11. ABREVIATURAS

ACE	Análisis de coste-efectividad
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AP	Atención Primaria
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ATS	American Thoracic Society
AVG	Años de vida ganados
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
CDC	Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos
CNE	Centro Nacional de Estadística
DE	Desviación estándar
ECDC	Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades
EMA	European Medicines Agency
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
HA	Neuraminidasa
IC	Insuficiencia cardíaca
IHI	Institute for Improvement Healthcare
IN	Inhibidores de la neuraminidasa
IRA	Insuficiencia renal aguda
IRC	Insuficiencia renal crónica
MBE	Medicina basada en la evidencia
NA	Neuranimidasa
NAC	Neumonía adquirida en la comunidad
NIHR	National Institute for Health Research
NNT	Número de pacientes necesarios a tratar para obtener una unidad adicional de eficacia
OMS	Organización Mundial de la Salud
SEMICYUC	Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias.
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SVGE	Sistema de Vigilancia de Gripe Español
UCI	Unidades de Cuidados Intensivos
VM	Ventilación mecánica
VMI	Ventilación mecánica invasiva

12. ANEXO

Hospitales e investigadores participantes.

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^a Jesús Huertos (**Hospital Puerto Real, Cádiz**); Juan Carlos Pozo, R. Guerrero (**Hospital Reina Sofía, Córdoba**); Enrique Márquez (**Hospital Infanta Elena, Huelva**); Manuel Rodríguez-Carvajal (**Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva**); Ángel Estella (**Hospital del SAS de Jerez, Jerez de la Frontera**); José Pomares, José Luis Ballesteros (**Hospital Universitario San Cecilio, Granada**); Yolanda Fernández, Francisco Lobato, José F. Prieto, José Albofedo-Sánchez (**Hospital Costa del Sol, Marbella**); Pilar Martínez; María Victoria de la Torre; María Nieto (**Hospital Virgen de la Victoria, Málaga**); Miguel 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

Carlos Serón, Manuel Luis Avellanas, Arantxa Lander, S Garrido Ramírez de Arellano, MI Marquina Lacueva (**Hospital San Jorge, Huesca**); Pilar Luque; Elena Plumed Serrano; Juan Francisco Martín Lázaro (**Hospital Lozano Blesa, Zaragoza**); Ignacio González (**Hospital Miquel Servet, Zaragoza**); Jose M^a 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, Marcío 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 Palmaplanas, Palma de Mallorca**); Ignacio Amestarán (**Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca**).

Canarias

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

Cantabria

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

Castilla La Mancha

Fernando García-López, (**Hospital General, Albacete**); Angel Álvaro Alonso, Antonio Pasilla (**Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan**); M^a 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^a Jesús López Pueyo , Ortíz María del valle (**Hospital General Yagüe, Burgos**); Zulema Ferreras, (**Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca**); Santiago Macias, (**Hospital General de Segovia, Segovia**); José Ángel Berezo, Jesús Blanco Varela, (**Hospital Universitario Río Hortega , Valladolid**), 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**)

Cataluña

Rosa M^a Catalán (**Hospital General de Vic, Vic**); Miquel Ferrer , Antoni Torres, Catia Cilloniz (**Hospital Clínic, Barcelona**); Sandra Barbadillo (**Hospital General de Catalunya – CAPIO, Barcelona**); Lluís Cabré, Igancio Baeza (**Hospital de Barcelona, Barcelona**); Assumpta Rovira (**Hospital General de l'Hospitalet, L'Hospitalet**);Francisco Álvarez-Lerma, Antonia Vázquez, Joan Nolla (**Hospital Del Mar, Barcelona**); Francisco Fernández, Joaquim Ramón Cervelló; Raquel Iglesia (**Centro Médico Delfos, Barcelona**); Rafael Mañéz , J. Ballús , Rosa M^a Granada(**Hospital de Bellvitge, Barcelona**); Jordi Vallés, Marta Ortíz , C. Guía (**Hospital de Sabadell, Sabadell**);Joaquim Páez (**Hospital Dos De Mayo , Barcelona**); Jordi Almirall

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

Extremadura

Juliá-Narváez José (**Hospital Infanta Cristina, Badajóz**), Alberto Fernández-Zapata, Teresa Recio, Abilio Arrascaeta , M^a 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^a Lourdes Cordero, José A. Pastor, Luis Álvarez – Rocha (**CHUAC, A Coruña**); Dolores Vila, (**Hospital Do Meixoeiro , Vigo**) ; Carmen Fernández González(**Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol**); Javier Blanco Pérez, M Ortiz Piquer , (**Hospital Xeral - Calde, Lugo**); Eleuterio Merayo, Victor Jose López-Ciudad, Juan Cortes Cañones, Eva Vilaboy, José Villar Chao (**Complejo Hospitalario de Ourense , Ourense**) ; Eva Maria Saborido, (**Hospital Montecelo, Pontevedra**); Raul José González, (**H. Miguel Domínguez, Pontevedra**); Santiago Freita , Enrique Alemparte; Ana Ortega (**Complejo Hospitalario de Pontevedra , Pontevedra**); Ana María López; Julio Canabal, Enrique Ferres (**Clínica 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^a 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^a Molina (**Hospital Nuestra Señora de América,**

Madrid); Juan Carlos Montejo , Mercedes Catalán (**Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid**); Patricia Albert, Ana de Pablo (**Hospital del Sureste, Arganda del rey**); José Eugenio Guerrero, María Zurita; Jaime Benitez Peyrat (**Hospital Gregorio Marañón, Madrid**); Enrique Cerdá, Manuel 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, S. García, (**Hospital Infanta Sofía, Madrid**); Nieves Carrasco, (**Hospital Universitario La Princesa, Madrid**); Isidro Prieto, A Liétor, R. Ramos (**Hospital Ramón y Cajal, Madrid**); Beatriz Galván, Juan C. Figueira, M. Cruz Soriano (**Hospital La Paz, Madrid**) ; 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**); Esteban A, Lorente JA, Nin N(**Hospital de Getafe, Madrid**)

Murcia

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

Navarra

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

País Vasco

Nagore González , Pilar Marco, Loreto Vidaur (**Hospital de Donostia, San Sebastián**); B. Santamaría, Tomás Rodríguez (**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, Higinio Martín (**Hospital Galdakao-Usansolo, Vizcaya**)

Valencia

José Blanquer (**Hospital Clinic Universitari, Valencia**); Roberto Reig Valero , A. Belenger, Susana Altaba (**Hospital General de Castellón, Castellón**); Bernabé Álvarez -Sánchez , (**Hospital General de Alicante, Alicante**); Santiago Alberto Picos , (**Hospital Torrevieja Salud, Alicante**); Ángel Sánchez-Miralles, (**Hospital San Juan, Alicante**) ; Juan Bonastre , M . Palamo, Javier Cebrian, José Cuñat (**Hospital La Fe , Valencia**) ; Belén Romero (**Hospital de Manises, Valencia**); Rafael Zaragoza, Constantino Tormo (**Hospital Dr Peset, Valencia**) ;

Virgilio Paricio, (**Hospital de Requena , Valencia**); Asunción Marques, S. Sánchez-Morcillo, S. Tormo (**Hospital de la Ribera, Valencia**). J. Latour (**H.G Universitario de Elche, Valencia**), M Ángel García (**Hospital de Sagunto, Castellón**),

Andorra

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

