



ORIGINAL

Grado de adherencia al tratamiento antivírico recomendado durante la pandemia y periodo pospandémico de gripe A (H1N1)pdm09 en 148 unidades de cuidados intensivos españolas[☆]



L. Canadell^a, I. Martín-Loeches^b, E. Díaz^b, S. Trefler^c, S. Grau^d, J.C. Yebenes^e, J. Almirall^e, M. Olona^f, F. Sureda^g, J. Blanquer^h y A. Rodríguez^{c,i,*},
en representación del GETGAG

^a Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII, Universitat Rovira i Virgili, Institut d'Investigació Sanitaria Pere Virgili, Tarragona, España

^b Servicio de Medicina Intensiva, Corporación Sanitaria Parc Taulí, CIBERES, Sabadell, España

^c Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII, Universitat Rovira i Virgili, Institut d'Investigació Sanitaria Pere Virgili, Tarragona, España

^d Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^e Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Mataró, Mataró, España

^f Servicio de Medicina Preventiva – Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII, Tarragona, España

^g Cátedra de Farmacología clínica – Universidad Rovira i Virgili, Tarragona, España

^h Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Clínico, Valencia, España

ⁱ Centros de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Respiratorias, Tarragona, España

Recibido el 9 de abril de 2014; aceptado el 4 de junio de 2014

Disponible en Internet el 5 de agosto de 2014

PALABRAS CLAVE

Gripe A
(H1N1)pdm09;
Adherencia;
Tratamiento
antivírico;
Pronóstico

Resumen

Objetivo: Evaluar el grado de adherencia a las recomendaciones sobre el tratamiento antivírico y su impacto en la mortalidad de pacientes críticos afectados por gripe A (H1N1)pdm09.

Diseño: Análisis secundario de estudio prospectivo.

Ámbito: Medicina intensiva (UCI).

Pacientes: Pacientes con gripe A (H1N1)pdm09 en el periodo pandémico 2009 y pospandémico 2010-11.

Variables: La adherencia a las recomendaciones se clasificó en: total (AT), parcial dosis (PD), parcial tiempo (PT) y no adherencia (NA). La neumonía vírica, obesidad y ventilación mecánica fueron considerados criterios de gravedad para el uso de dosificaciones elevadas de antivírico (CG). Análisis mediante «chi» cuadrado y t-test. Supervivencia mediante regresión de Cox.

[☆] Listado de investigadores integrantes del GETGAG al final del manuscrito, en el anexo 1.

* Autor para correspondencia.

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

Resultados: Se incluyeron 1.058 pacientes, 661 (62,5%) en pandemia y 397 (37,5%) en pospandemia. La AT global del estudio fue del 41,6% (el 43,9% y el 38%, respectivamente; $p=0,07$). Los pacientes con criterios de gravedad no fueron diferentes en ambos periodos (un 68,5% y un 62,8%; $p=0,06$). En estos pacientes la AT fue del 54,7% durante el 2009 y del 36,4% en pospandemia ($p<0,01$). La NA (19,7% vs. 11,3%; $p<0,05$) y la PT (20,8% vs. 9,9%; $p<0,01$) fueron más frecuentes durante la pospandemia. La mortalidad fue mayor en la pospandemia (30% vs. 21,8%; $p<0,001$). El APACHE II (HR = 1,09) y la enfermedad hematológica (HR = 2,2) se asociaron a mortalidad y la adherencia (HR = 0,47) fue un factor protector.

Conclusiones: Se evidencia un bajo grado de adherencia al tratamiento en ambos periodos. La adherencia al tratamiento antivirico se asocia con menor mortalidad y debería ser recomendada en pacientes críticos afectados por gripe A (H1N1)pdm09.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Influenza
A(H1N1)pdm09;
Adherence;
Antiviral treatment;
Prognosis

Degree of adherence to recommended antiviral treatment during the pandemic and post-pandemic periods of influenza A(H1N1)pdm09 in 148 intensive care units in Spain

Abstract

Objective: To determine the degree of antiviral treatment recommendations adherence and its impact to critical ill patients affected by influenza A(H1N1)pdm09 mortality.

Design: Secondary analysis of prospective study.

Setting: Intensive care (UCI).

Patients: Patients with influenza A(H1N1)pdm09 in the 2009 pandemic and 2010-11 post-Pandemic periods.

Variables: Adherence to recommendations was classified as: Total (AT); partial in doses (PD); partial in time (PT), and non-adherence (NA). Viral pneumonia, obesity and mechanical ventilation were considered severity criteria for the administration of high antiviral dose. The analysis was performed using t-test or «chi» square. Survival analysis was performed and adjusted by Cox regression analysis.

Results: A total of 1,058 patients, 661 (62.5%) included in the pandemic and 397 (37.5%) in post-pandemic period respectively. Global adherence was achieved in 41.6% (43.9% and 38.0%; $P=.07$ respectively). Severity criteria were similar in both periods (68.5% vs. 62.8%; $P=.06$). The AT was 54.7% in pandemic and 36.4% in post-pandemic period respectively ($P<.01$). The NA (19.7% vs. 11.3%; $P<.05$) and PT (20.8% vs. 9.9%, $P<.01$) was more frequent in the post-pandemic period. The mortality rate was higher in the post-pandemic period (30% vs. 21.8%, $P<.001$). APACHE II (HR = 1.09) and hematologic disease (HR = 2.2) were associated with a higher mortality and adherence (HR = 0.47) was a protective factor.

Conclusions: A low degree of adherence to the antiviral treatment was observed in both periods. Adherence to antiviral treatment recommendations was associated with lower mortality rates and should be recommended in critically ill patients with suspected influenza A(H1N1)pdm09.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

Ante la pandemia de gripe A (H1N1) en los inicios de 2009, las autoridades sanitarias planificaron estrategias de comunicación, la toma de decisiones éticas, el aprovisionamiento de antiviricos y la mejora de la capacidad del sistema sanitario, para hacer frente a la adecuada atención de un gran número de pacientes. En este sentido se establecieron un conjunto de directrices y estrategias que agrupaban la evidencia disponible hasta ese momento e iban encaminadas a optimizar la terapia antivirica. En España, con el objetivo de garantizar una asistencia adecuada y homogénea a los pacientes adultos afectados por el virus A (H1N1)pdm09

con formas graves de la enfermedad^{1,2}, se diseñó desde el Ministerio de Salud un protocolo de actuación³ basado en las recomendaciones emitidas por la OMS^{4,5}. Sin embargo, dicho documento se estableció sobre los datos de eficacia de los inhibidores de la neuraminidasa obtenidos a partir de estudios realizados en pacientes con cuadros leves o moderados. Por lo tanto, el verdadero impacto del tratamiento antivirico en pacientes críticos era difícil de valorar, debido a la falta de estudios aleatorizados en este grupo especial de pacientes.

Durante el periodo pandémico, distintas organizaciones sanitarias⁴⁻⁷ coincidieron en que era necesario administrar tratamiento antivirico con oseltamivir, de forma precoz,

a todas las personas que requirieran hospitalización, que tuvieran una enfermedad progresiva grave o que desarrollaran complicaciones. Esta estrategia debía aplicarse con independencia del estado de salud previo o de los antecedentes de vacunación. En este contexto, la dosis recomendada de oseltamivir para adultos fue de 75 mg 2 veces al día por vía oral. Por otra parte, se consideró que determinados colectivos de pacientes podrían requerir una dosis superior (300 mg/día)^{6,8,9} por una posible disminución en la absorción intestinal del medicamento y/o un incremento en el volumen de distribución cuando requieren ventilación mecánica y/o presentan obesidad. La duración del tratamiento antivírico en pacientes con enfermedad leve o moderada se limitó a 5 días (tiempo de eliminación del virus)⁷⁻⁹, mientras que en los pacientes críticos, en los que el periodo de eliminación del virus podía prolongarse de forma significativa^{6,8,9}, se aconsejó un tratamiento más prolongado (10 días).

El grado de adherencia global a las guías clínicas es muy variable pero generalmente bajo¹⁰⁻¹². Las guías de tratamiento antivírico durante la pandemia 2009 y el periodo pospandémico 2010-11 fueron aplicadas según decisiones de cada comunidad autónoma, de cada centro de salud y de cada prescriptor individual, por lo cual nuestra hipótesis es que existe una diferencia considerable entre la recomendación de tratamiento realizado por las autoridades sanitarias y su implementación en la práctica clínica. A pesar del elevado número de publicaciones sobre pacientes con gripe A (H1N1)pdm09, el grado de adherencia a las guías de tratamiento antivírico durante la pandemia de gripe A no se conoce. Por lo cual, nuestro objetivo fue evaluar el grado de adherencia a las recomendaciones de tratamiento antivírico en los pacientes críticos afectados de gripe A en 2 periodos, pandémico y pospandémico, así como la asociación entre la adherencia, los factores de riesgo y la mortalidad.

Material y método

Análisis secundario de un estudio prospectivo, observacional y multicéntrico.

Población de estudio

La población de estudio comprendió 2 cohortes de pacientes adultos, todos ellos casos confirmados de gripe A (H1N1)pdm09 e ingresados en 148 unidades de críticos (UCI) españolas. No se incluyeron otros tipos de virus responsables de gripe (H3N2 ni B) ya que la circulación del virus A (H1N1)pdm09 fue predominante durante los periodos de estudio.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron todos los pacientes con clínica compatible con gripe que presentaron fiebre (> 38 °C), síntomas respiratorios compatibles con tos, dolor de garganta, mialgia o enfermedad de tipo gripal, insuficiencia respiratoria aguda con confirmación microbiológica de la infección por gripe A (H1N1)pdm09. Se excluyeron los menores de 15 años y aquellos pacientes con clínica compatible con

síndrome gripal pero sin confirmación microbiológica de gripe A (H1N1)pdm09.

Se analizaron 2 periodos: 1) una cohorte de pacientes ingresados entre las semanas epidemiológicas 23-52 del año 2009 correspondientes con la pandemia y 2) una cohorte de pacientes durante el periodo pospandémico que registró los casos diagnosticados entre las semanas epidemiológicas 50 -52 del 2010 y las semanas 1-9 del 2011.

Recogida de datos

Los datos se obtuvieron a partir de un registro voluntario creado por la Sociedad Española de Medicina Intensiva (SEMICYUC). El estudio fue aprobado por el Comité Ético del hospital coordinador del proyecto (*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 y a la urgencia sanitaria.

Los datos fueron comunicados por el médico responsable de cada centro participante mediante un formulario de registro voluntario. La confirmación de la infección por el virus A (H1N1)pdm09 se realizó por medio de la PCR en tiempo real en muestras de frotis nasofaríngeos o secreciones traqueales en cada institución o de manera centralizada en un laboratorio de referencia, cuando los recursos locales no estaban disponibles. Los criterios de admisión en la UCI y las decisiones de tratamiento para todos los pacientes, incluyendo la necesidad de intubación y el tipo de tratamiento antibiótico o antivírico administrado, se realizaron a discreción del médico responsable.

El shock séptico y la puntuación de disfunción multiorgánica (SOFA score) fueron definidos siguiendo los criterios del Colegio Americano de Médicos del Tórax y la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos^{13,14}. Se consideró neumonía vírica primaria cuando los pacientes presentaban dificultad respiratoria aguda y opacidades alveolares en 2 o más lóbulos con cultivos respiratorios y hemocultivos negativos durante la fase aguda de la infección por virus de la influenza¹². La coinfección respiratoria adquirida en la comunidad fue definida como cualquier infección bacteriana o fúngica diagnosticada dentro de los 2 primeros días de hospitalización¹⁴. Las infecciones que ocurrieron después de las 48 h se consideraron nosocomiales.

La enfermedad hematológica fue definida como aquella que se presentaba en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, leucemia aguda mieloblástica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma, o enfermedad injerto contra huésped¹².

Los pacientes obesos fueron definidos como aquellos con un índice de masa corporal > 30 kg/m²¹⁵.

Los pacientes que habían recibido previamente una vacuna contra el virus A (H1N1)pdm09 monovalente o la vacuna polivalente para la gripe estacional 2010-2011 se consideraron «vacunados». La insuficiencia renal aguda y sus grados de disfunción se diagnosticaron según los criterios Acute Kidney injury (AKI)¹⁶.

En cuanto al tratamiento antivírico, se consideró como tratamiento «precoz» cuando el tiempo desde el inicio de la

Tabla 1 Clasificación de los grados de adherencia a los protocolos de tratamiento antivirico

Grados de adherencia a los protocolos de tratamiento antivirico	
Variable adherencia	Definición
Adherencia total	Dosis de 150 mg/12 h y duración ≥ 10 días ^a Dosis de 75 mg/12 h y duración < 10 días ^b
Adherencia parcial en dosis	Dosis de 150 mg/12 h pero duración < 10 días ^a Dosis de 75 mg/12 h pero duración ≥ 10 días ^b
Adherencia parcial en duración	Dosis de 75 mg/12 h y duración ≥ 10 días ^a Dosis de 150 mg/12 h y duración < 10 días ^b
No adherencia	Dosis de 75 mg/12 h y duración de < 10 días ^a Dosis de 150 mg/12 h y duración ≥ 10 días ^b

^a Pacientes con criterios de gravedad y necesidad de altas dosificaciones.

^b Pacientes sin criterios de gravedad y requerimientos de dosis estándar.

sintomatología hasta el comienzo del tratamiento antivirico fue ≤ 48 h³.

Se consideró pacientes con «criterios de gravedad» a aquellos que presentaron una combinación de neumonía, obesidad (índice de masa corporal > 30 kg/m²) y/o presencia de ventilación mecánica invasiva siguiendo las recomendaciones sobre el tratamiento antivirico emitidas por la SEMICYUC, las cuales recogían que este grupo de pacientes podía beneficiarse de la administración de oseltamivir a dosis altas (150 mg/12 h) y con duraciones de tratamiento superiores a 10 días, argumentando la existencia de mayor volumen de distribución. Para el resto de los pacientes, es decir «sin criterios de gravedad», se recomendaron dosis y duraciones estándares (75 mg/12 h < 10 días)³.

La variable «adherencia» a las recomendaciones de tratamiento antivirico se estableció mediante la combinación de las variables «criterios de gravedad» y la duración y dosificación del tratamiento antivirico prescrito para cada paciente. De esta forma se establecieron 4 grados de adherencia tal como se observa en la [tabla 1](#). También se estudió la adherencia como una variable dicotómica en la que se consideró «adherencia total» a aquellos pacientes que habían recibido el tratamiento recomendado tanto en dosis como en duración de tratamiento y «no adherencia» al resto.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron como valores (porcentaje) y las variables continuas como media \pm desviación estándar o medianas con el 25 al 75 o intercuartil gama. Para las características demográficas y clínicas de los pacientes, las diferencias entre grupos se evaluaron mediante la prueba de «chi» cuadrado o prueba exacta de Fisher para las variables categóricas y t-test o U de Mann-Whitney para las variables continuas cuando fue apropiado. El impacto de las diferentes variables sobre la mortalidad se estudió mediante regresión de Cox^{17,18}. Con el fin de evitar asociaciones espurias, la elección de las variables a introducir se decidió mediante el criterio estadístico en aquellas variables con significación en el análisis univariado ($p < 0,1$) o por un sentido clínico potencial con el resultado.

Para evaluar la posibilidad de un impacto diferenciado de las variables explicativas en los resultados para cada periodo, las interacciones entre las variables explicativas y periodos fueron utilizados en los modelos. Los resultados se presentan como hazard ratio (HR), el 95% intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Finalmente un análisis post-hoc fue realizado excluyendo a aquellos pacientes que fallecieron precozmente, antes de poder cumplir con los objetivos de la adherencia, y de esta forma poder solo analizar específicamente la adherencia a las recomendaciones en pacientes que habían cumplido con el tratamiento indicado a modo de un análisis «per-protocol».

Un valor de $p < 0,05$ fue considerado significativo. Los datos fueron analizados utilizando SPSS 16.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL, EE. UU.)

Resultados

Se incluyeron en el presente análisis un total de 1.058 pacientes ingresados en UCI con infección confirmada de gripe A (H1N1)pdm09, 661 pacientes (62,5%) correspondían a pacientes infectados durante la pandemia del año 2009 y 397 (37,5%) pacientes al periodo 2010-11 (pospandemia). Las variables relacionadas con el tratamiento antivirico evaluadas para cada periodo se presentan en la [tabla 2](#). Los pacientes del periodo pospandémico presentaron un mayor nivel de gravedad y disfunción orgánica así como mayor frecuencia de shock, insuficiencia renal, necesidad de ventilación mecánica y diálisis. También se observó un mayor retraso en el diagnóstico, en el ingreso a UCI y al hospital. En lo que respecta al tratamiento, en el periodo pospandémico se observó un mayor retraso en el inicio del tratamiento antivirico (un día) y una menor indicación de tratamiento empírico precoz, así como un menor uso en general de altas dosis y duraciones más cortas en el tratamiento antivirico.

La *adherencia total* global del estudio fue del 41,6% y superior para el periodo pandémico (43,9%) respecto del periodo 2010-11 (38%), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,07$).

Al efectuar el análisis del grado de adherencia según las 2 categorías de pacientes establecidas en los protocolos (presencia o ausencia de los criterios de gravedad) se observó que el porcentaje de pacientes con «criterios de gravedad» que debían recibir dosificaciones altas fue superior durante el periodo pospandémico (68,5%) respecto del pandémico (62,8%) pero sin alcanzar significación estadística ($p = 0,06$). En la [tabla 3](#) se puede observar los diferentes grados de adherencia según la presencia o no de criterios de gravedad en ambos periodos considerados. La «adherencia total» fue del 54,7% para el 2009 y descendió significativamente hasta el 36,4% durante el 2010-11. Por otra parte, la no adherencia y la adherencia parcial en duración fueron más frecuentes

Tabla 2 Comparación de diferentes variables que definen el tratamiento antivirico entre ambos periodos

Variable	Pandemia 2009 n=661	Pandemia 2010-11 n=397	p
<i>Gravedad, media (DE)</i>			
APACHE II	13,9 (7,2)	16,2 (7,7)	< 0,001
SOFA	5,7 (3,6)	6,2 (4,0)	0,03
<i>Manifestaciones clínicas, n (%)</i>			
Neumonía vírica primaria	546 (69,5)	267 (67,3)	0,4
EPOC reagudizada	36 (5,5)	24 (6,1)	0,8
Coinfección bacteriana	99 (15,2)	76 (19,2)	0,1
<i>Variables asistenciales, media (DE)</i>			
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	4,28 (2,7)	4,92 (3,4)	0,02
Días desde la hospitalización hasta ingreso en UCI	1,86 (2,1)	2,37 (3,8)	0,016
Días de hospitalización hasta el diagnóstico	2,32 (2,1)	6,69 (3,9)	< 0,001
<i>Indicadores de evolución, n (%)</i>			
Shock séptico	295 (45,5)	224 (56,4)	0,001
Ventilación mecánica	471 (71,3)	326 (82,1)	< 0,001
Ventilación mecánica invasiva	404 (61,2)	269 (66,8)	0,02
Posición en decúbito prono	95 (14,7)	82 (20,7)	0,01
Insuficiencia renal aguda	136 (21,7)	112 (39,3)	0,005
Diálisis	20 (3,1)	29 (7,3)	0,002
Mortalidad en las UCI	144 (21,8)	119 (30)	0,003
<i>Tratamiento</i>			
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 inicio síntomas-administración de antivirico, media (DE)	4,7 (2,9)	5,7 (3,6)	< 0,001
Tratamiento antivirico precoz (< 48 h), 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
Adherencia al protocolo de tratamiento, n (%)	267 (43,9)	145 (38)	0,075

en el periodo pospandémico. A diferencia de lo observado en los pacientes con criterios de gravedad, aquellos que no los presentaban tuvieron un mayor grado de «adherencia total» durante el periodo pospandémico.

La mortalidad fue significativamente mayor ($p=0,001$) en los pacientes del periodo pospandémico 2010-11 ($n=119$; 30%) respecto del periodo pandémico ($n=144$; 21,8%), lo cual se asoció a un mayor nivel de gravedad valorado por el APACHE II (16,2 [7,7] vs. 13,9 [7,2]; $p<0,001$) y a un mayor compromiso orgánico (SOFA al ingreso 6,2 [4,0] vs. 5,7 [3,6]; $p=0,03$) para dicho periodo. En la [tabla 4](#) se observan las variables asociadas con la mortalidad en ambos periodos considerados. Al incluir aquellas variables con significación estadística en el análisis multivariado, se observó que el APACHE II, la enfermedad hematológica y la adherencia

al tratamiento fueron las variables asociadas de forma independiente con la mortalidad ([tabla 5](#)). Por otra parte, el tratamiento antivirico precoz solo se evidenció asociado a supervivencia en el periodo pandémico, mientras que el VIH lo fue en el brote estacional ([tabla 5](#)). El análisis de supervivencia ajustada evidenció que la adherencia a los protocolos de tratamiento antivirico establecidos mejoró la supervivencia tanto al considerar la población global (HR=0,57; IC 95%: 0,431-0,77; $p<0,001$) como al diferenciar ambos periodos ([fig. 1](#)).

En el análisis post-hoc, se identificaron solo 23 pacientes (2,2%) que fallecieron antes de completar el tratamiento indicado por el médico tratante, por lo cual fueron excluidos. La población final para este análisis fue de 1.035 pacientes. Doce de los pacientes (1,2%) correspondieron

Tabla 3 Grados de adherencia en cada periodo para pacientes con y sin criterios de gravedad

Pacientes con criterios de gravedad: dosificación elevada			
Grados de adherencia: n (%)	Pandemia 2009n = 380	Periodo 2010-11n = 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
Pacientes sin criterios: dosificación estándar			
Grados de adherencia: n (%)	Pandemia 2009n = 228	Periodo 2010-11n = 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

al periodo pandémico y 11 (1,0%) al pospandémico. La adherencia global fue similar (42,6%) a la observada para la población total, sin diferencias estadísticas entre los periodos estudiados. En esta población, la adherencia a las recomendaciones (HR = 0,62; IC 95%: 0,43-0,96) y el tratamiento antivírico precoz (HR = 0,64; IC 95%: 0,43-0,95) fueron las únicas variables asociadas de forma independiente con una menor mortalidad en el análisis multivariado.

Discusión

El principal hallazgo del presente estudio fue evidenciar una baja adherencia global a las recomendaciones de tratamiento de la gripe A en el periodo 2009-2011, lo cual se hizo más evidente para el periodo pospandémico. La adherencia a las recomendaciones de tratamiento fue baja, aun entre los pacientes considerados de alto riesgo. En este subgrupo

de pacientes, en tan solo uno de cada 2 se siguió el protocolo de actuación durante la pandemia y esta situación fue aún peor en el periodo pospandémico, en el cual únicamente en 4 de cada 10 pacientes se cumplieron dichas recomendaciones. Otro hallazgo de gran interés fue observar que la adherencia a las recomendaciones de tratamiento se asoció con una reducción del 50% en la mortalidad cuando se consideró la población en forma global, diferenciando ambos periodos o al excluir a los pacientes con mortalidad precoz.

Nuestros resultados están en concordancia con los observados en otros estudios destinados a valorar el cumplimiento del tratamiento en otras poblaciones^{11,12}. Seale et al.¹⁹ publicaron el grado de adherencia al protocolo de tratamiento con antivíricos desarrollado por la Agencia de Protección de la Salud (HPA) del Reino Unido para la población pediátrica en UCI. Las recomendaciones de la HPA instaban al inicio del tratamiento antivírico de forma

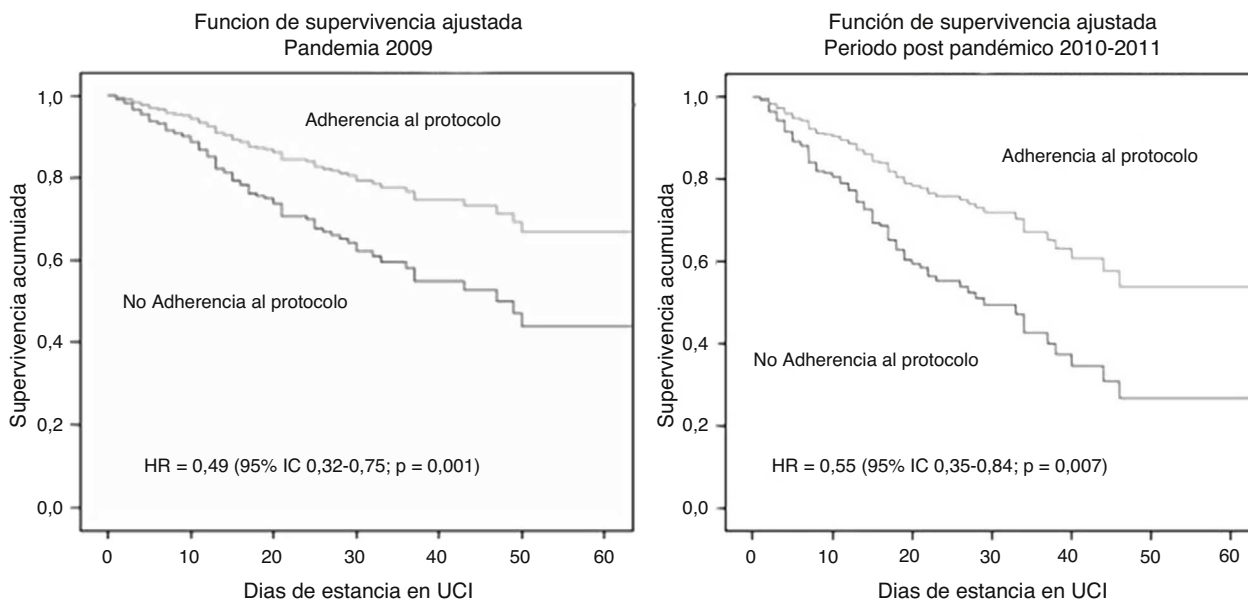


Figura 1 Supervivencia ajustada (regresión de Cox) para los pacientes según la adherencia a las recomendaciones de tratamiento en ambos periodos considerados.

Tabla 4 Características demográficas y clínicas de supervivientes y fallecidos en los 2 periodos

Variables	Periodo pandémico (n = 661)			Periodo pospandémico (n = 396)		
	Viven(n = 517)	Fallecen(n = 144)	p	Viven(n = 277)	Fallecen(n = 119)	p
<i>Nivel de gravedad</i>						
SOFA	4,9 (3)	8,5(4,3)	< 0,001	5,2 (3,59)	8,6 (4)	< 0,001
APACHE II	12,5 (6,1)	19,5 (8,4)	< 0,001	14,1 (6,3)	21 (8,4)	< 0,001
<i>Factores demográficos</i>						
Edad, media (DE)	43,8 (14)	48 (16,4)	0,057	49,5 (14,4)	51,9 (14,1)	0,113
Sexo masculino	287 (55,9)	91 (63,3)	0,209	184 (66,2)	85 (71,4)	0,590
<i>Comorbilidades</i>						
> 1 morbilidad	353 (69,6)	154 (79,4)	0,051	205 (73,7)	94 (79)	0,316
EPOC	87 (16,8)	21 (14,6)	0,467	52 (21,3)	26 (24,8)	0,203
Asma	69 (13,6)	12 (8,5)	0,829	27 (9,7)	6 (5)	0,4
Insuficiencia cardíaca	31 (6,1)	16 (11,3)	0,034	26 (9,4)	13 (11,8)	0,189
Insuficiencia renal crónica	19 (3,7)	14 (9,9)	0,010	19 (6,8)	13 (10,9)	0,45
Diabetes mellitus	62 (12,2)	20 (14,2)	0,555	48 (17,3)	16 (13,4)	0,946
Obesidad	180 (35,5)	58 (41,1)	0,713	107 (38,5)	31 (26,1)	0,017
Enfermedad autoinmune	13 (2,5)	8 (1,8)	0,09	7 (2,9)	7 (6,7)	0,153
Enfermedad hematológica	19 (3,7)	21 (14,9)	< 0,001	15 (5,4)	28 (23,5)	< 0,001
Enfermedad neuromuscular	18 (3,5)	6 (4,2)	0,783	2 (0,8)	2 (1,9)	0,632
VIH	9 (1,8)	4 (2,8)	0,165	2 (0,7)	12 (10,1)	< 0,001
Embarazo	24(4,6)	7 (4,8)	0,896	11 (4)	2 (1,7)	0,233
<i>Presentación clínica</i>						
Neumonía vírica	359 (70,1)	97 (67,4)	0,178	186 (66,9)	81 (68,1)	0,844
EPOC exacerbación	31 (6,1)	5 (3,5)	0,427	22 (7,9)	2 (1,7)	0,217
Coinfección bacteriana respiratoria	70 (13,6)	29 (20,9)	0,056	45 (16,2)	31,2 (6,1)	0,119
<i>Complicaciones</i>						
Shock séptico	190 (37,4)	105 (74,5)	< 0,001	127 (45,7)	97 (91,5)	0,001
Fallo multiorgánico	283 (55,5)	125 (88)	< 0,001	133 (47,89)	100 (84)	0,001
Insuficiencia renal aguda	74(15)	38 (27,1)	< 0,001	49 (17,6)	64 (53,8)	< 0,001
Terapia de remplazo renal continuo	74 (15)	62 (45,9)	< 0,001	9 (3,2)	20 (16,8)	< 0,001
Ventilación mecánica no invasiva	125 (24,2)	38 (27)	0,373	105 (38,5)	37 (31,1)	0,766
Ventilación mecánica invasiva	266 (51,6)	138 (95,8)	< 0,001	156 (57,1)	113 (95)	< 0,001
Fallo renal	74 (15)	62 (45,9)	< 0,001	51 (18,3)	61 (51,2)	< 0,001
Posición en decúbito prono	52 (10,2)	43 (30,7)	0,002	33 (11,9)	49 (41,2)49	< 0,001
<i>Tratamiento</i>						
Tratamiento con oseltamivir	506 (99,6)	137 (97,2)	< 0,001	68 (96,8)	115 (96,6)	0,322
Tratamiento con zanamivir	2 (0,4)	2 (1,4)	0,475	16 (5,8)	9 (7,6)	0,973
Tratamiento antivírico empírico	371 (74,3)	92 (67,6)	0,207	196 (72,6)	78 (67,2)	0,07
Días hasta inicio del tratamiento antivírico	4,6 (2,7)	5,3 (3,6)	0,085	5,4 (3,1)	6,5 (4,4)	0,033
Tratamiento antivírico precoz (\leq 48 h)	129(25,6)	24 (17,8)	0,361	49 (18,1)	12 (10,3)	0,263
Pacientes con criterios de gravedad	284 (54,9)	131 (91)	< 0,001	160 (57,6)	112 (94,1)	< 0,001
Uso de dosificaciones elevadas	221 (45,4)	49 (40,5)	0,113	88 (33)	30 (26,1)	0,001
Uso de dosis altas (150 mg/12 h)	350 (70,9)	103 (81,1)	0,204	148 (55,2)	64 (55,7)	0,147
Uso de más de 10 días de tratamiento	276 (56,4)	59 (48)	< 0,001	138 (51,7)	47 (40,9)	< 0,001
Duración del tratamiento antivírico	9,79 (3,98)	8,88 (5,17)	< 0,001	9,34 (3,36)	7,8 (4,5)	< 0,001
Adherencia total al tratamiento	218 (44,8)	49 (40,5)	0,002	113 (42,3)	32 (27,8)	< 0,001
Vacunación	-	-	-	16 (5,8)	6 (5)	0,883

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; UCI: unidad de cuidados intensivos; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

Tabla 5 Variables que lograron significación estadística asociadas a la mortalidad (regresión de Cox) para cada uno de los periodos considerados

Variables	Periodo pandémico			Periodo pospandémico		
	HR	IC 95%	P	HR	IC 95%	p
APACHE II score (por punto)	1,09	1,06-1,12	0,001	1,07	1,05-1,09	0,001
Enfermedad hematológica	2,20	1,26-3,85	0,005	2,27	1,39-3,70	0,001
Adherencia al tratamiento	0,47	0,32-0,75	0,001	0,55	0,35-0,80	0,007
Tratamiento precoz (< 48 h)	0,56	0,32-0,97	0,03	0,83	0,35-1,83	0,07
Serología positiva VIH	2,73	0,96-7,72	0,058	3,20	1,63-6,30	0,001

precoz (dentro de las 48 h del inicio de los síntomas) en este subgrupo de pacientes. Los autores evaluaron a un total de 36 niños, 9 tratados antes de la publicación de la guía y el resto tras su instauración. La prescripción de oseltamivir al ingreso en UCI se incrementó significativamente desde un 11% (1/9) hasta un 50% (9/18) (OR=8). Como se puede observar, a pesar de esta mejoría en el cumplimiento, finalmente solo uno de cada 2 niños fueron tratados según las recomendaciones. Por otra parte, Fietjé et al.²⁰ al analizar el grado de prescripción de oseltamivir en Holanda durante la pandemia, observaron un incremento del 100% respecto al 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. Además se analizó el uso de este fármaco por parte de los pacientes mediante un cuestionario. Se contactó con un total de 630 pacientes y 361 (57,3%) completaron dicho cuestionario. Un 37% (n = 111) de los pacientes recibió oseltamivir sin que existiera ningún criterio que justificara dicha prescripción. Respecto a la adherencia por parte del paciente, los resultados mostraron una adherencia elevada ya que un 97,4% de los pacientes inició el tratamiento prescrito y un 90,8% cumplió con la duración de tratamiento establecida. Sin embargo, Hersh et al.²¹ evaluaron el grado de adherencia a las directrices de tratamiento emitidas por los Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), respecto a la prescripción de los antivíricos durante la pandemia de gripe A (H1N1) 2009 en EE. UU. La frecuencia de prescripción no fue diferente durante el periodo de la gripe A (H1N1)pdm09 (58%) en comparación con años anteriores (59%). Durante la pandemia se prescribió antivíricos solo al 47% de los pacientes menores de 2 años y al 68% de los pacientes mayores de 65 años. Estos resultados muestran una infrautilización del tratamiento antivírico en estos grupos de riesgo con posibilidad de complicaciones que se pueden prevenir, lo que sugiere oportunidades de mejora para la implantación de las directrices de salud pública en la práctica clínica.

Nuestros resultados sugieren que la adherencia a los protocolos de tratamiento es una variable relacionada de forma independiente con la mortalidad. Se observó una reducción cercana al 50% en general y al considerar los diferentes periodos, lo cual se encuentra en concordancia con datos de la literatura^{22,23}. El no cumplimiento de las guías de tratamiento en la neumonía comunitaria grave se relaciona con aumento de la morbimortalidad, así como con el incremento de la estancia hospitalaria y del coste sanitario²⁴⁻²⁶. Sin embargo, pocos estudios han evaluado el impacto del cumplimiento de las recomendaciones de

tratamiento antivírico sobre la mortalidad en pacientes críticos de UCI durante la pandemia de 2009 y en el periodo pospandémico 2010-11. Dichas recomendaciones se basaron en la experiencia acumulada con la gripe estacional (1970-2008), donde el tratamiento precoz con inhibidores de la neuraminidasa podía reducir la gravedad y la duración del cuadro, así como el riesgo de complicaciones^{27,28}. Sin embargo, a diferencia de la gripe estacional (H1N1 no pandémico o H3N2), el virus A (H1N1)pdm09 presenta un comportamiento diferente, no solo porque afecta a personas más jóvenes, sino por su capacidad para producir una lesión rápida y grave pulmonar, con desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo y muerte por insuficiencia respiratoria refractaria. En este contexto especial, se hace difícil trasladar el impacto del tratamiento antivírico desde estudios en los que los pacientes incluidos tienen una afectación leve o moderada por otro tipo de virus A. Por ello, existe controversia sobre el impacto del tratamiento antivírico en la infección por virus A (H1N1)pdm09, ya que no se cuenta con un estudio controlado y randomizado en pacientes críticos que haya demostrado fehacientemente su utilidad. Una revisión²⁹ sobre 11 estudios publicados, evidenció (aunque con importantes limitaciones metodológicas) que las complicaciones de la gripe A (H1N1)pdm09 se reducen por el uso de antivíricos, tanto en pacientes de bajo como de elevado riesgo. Por su parte Jain et al.³⁰ 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.³¹ refirieron una mayor supervivencia (OR=7,4) en pacientes que recibieron antivíricos. En 2011 se publicaron 3 estudios retrospectivos³²⁻³⁴ con resultados en esta misma dirección. Sin embargo, y a pesar de que diversas publicaciones de la Cochrane Library^{27,28,35} no muestran beneficio en la profilaxis y/o tratamiento de la gripe estacional con oseltamivir, los estudios considerados en dichas revisiones no incluyen a pacientes críticos. Por otro lado, estos datos son contrarios a lo observado en el estudio multicéntrico español GETGAG²², en el cual se evidenció una disminución en la mortalidad de los pacientes con tratamiento antivírico precoz. En el mismo sentido, un reciente estudio internacional sobre la efectividad del uso de tratamiento antivírico durante el periodo pandémico, que incluyó a más de 29.000 pacientes, observó una disminución del riesgo de mortalidad en los pacientes que recibieron tratamiento con antivíricos²³.

El presente estudio tiene una serie de limitaciones que deben ser comentadas, a pesar de lo cual, sus hallazgos

son relevantes y de gran interés. La principal limitación se relaciona con el análisis de la adherencia, que considera solamente la adhesión a las recomendaciones de tratamiento en relación con los factores de riesgo reconocidos. Si bien nuestros resultados muestran una reducción en el riesgo de muerte cuando se siguen las recomendaciones de tratamiento de la gripe A (H1N1)pdm09, el tipo de análisis realizado no permite obtener una relación causa efecto, ya que otras variables no controladas (factores de confusión) podrían influir en los resultados. En este sentido, es posible que aquellos pacientes en los que se siguieron las recomendaciones de tratamiento también recibieran una asistencia médica más adecuada y el efecto sobre la mortalidad no solo responda a la administración del antivírico. Sin embargo, el objetivo del estudio fue evaluar la adherencia a las recomendaciones de tratamiento en general, considerando los factores de gravedad conocidos. Además, después de ajustar el modelo por el riesgo, mediante análisis multivariado y excluir a aquellos pacientes con mortalidad precoz en un análisis post-hoc, la adherencia a las recomendaciones de tratamiento continuó siendo un factor asociado de forma independiente con la mortalidad.

En segundo lugar, el conjunto de datos incluido en este estudio es representativo de la prescripción y uso de antivíricos en UCI de España, pero estos resultados no pueden ser extrapolados a otras UCI, ni a otro tipo de pacientes. Finalmente, cabe mencionar que pueden haber existido factores sociales, económicos o sanitarios no controlados que pueden haber contribuido a la falta de adherencia a las recomendaciones de tratamiento, como ha sido reconocido en un reciente editorial³⁶, pero estas variables, por las características del estudio, no han podido ser analizadas. Por lo cual, nuestros resultados deben ser interpretados con cautela considerando las limitaciones de su diseño.

En conclusión, los resultados del presente estudio muestran un bajo nivel de adherencia al tratamiento antivírico en pacientes críticos y una estrecha asociación de esta situación con la mortalidad. La adherencia fue aún menor en el periodo pospandémico, en el cual se registró una mayor mortalidad respecto del periodo pandémico. La puesta en marcha de programas educativos y de difusión, destinados a aumentar la adherencia a las recomendaciones de tratamiento, deberían ser considerados antes de cada temporada invernal.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflictos de intereses que declarar.

El estudio fue avalado por la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). La SEMICYUC no ha tenido ninguna influencia en el diseño del estudio, en la recolección, análisis o interpretación de los datos, en la redacción del manuscrito ni en la decisión de enviar el mismo a publicar. El contenido del manuscrito es responsabilidad de los autores y no representa de forma necesaria la visión oficial de SEMICYUC.

Agradecimientos

Al GTEIS/SEMICYUC por el apoyo en este proyecto.

Anexo 1. Listado de investigadores del GETGAG/SEMICYUC

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

Aragón: Manuel Luis Avellanas, Arantxa Lander, S. Garrido Ramírez de Arellano, M.I. Marquina Lacueva (*Hospital San Jorge, Huesca*); Pilar Luque (*Hospital Lozano Blesa, Zaragoza*); Ignacio González (*Hospital Miquel Servet, Zaragoza*); Jose M. Montón (*Hospital Obispo Polanco, Teruel*); Jose M. Díaz, Pilar López-Reina, Sergio Sáez (*Hospital Virgen de la Salud, Teruel*).

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 Palmplanas, Palma de Mallorca*); Ignacio Amestarán (*Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca*).

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

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

Castilla La Mancha: Fernando García-López (*Hospital General, Albacete*); Ángel Álvaro Alonso, Antonio Pasilla (*Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan*); M. 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*).

Castilla y León: Juan B. López Messa (Complejo Asistencial de Palencia, Palencia), M. Jesús López Pueyo (Hospital General Yagüe, Burgos); Zulema Ferreras (Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca); Santiago Macias (Hospital General de Segovia, Segovia); José Ángel Berezo, Jesús Blanco Varela (Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid), A. Andaluz Ojeda (Hospital Universitario, Valladolid); Antonio Álvarez Terrero (Hospital Virgen de la Concha, Zamora); Fabiola Tena Ezpeleta (Hospital Santa Bárbara, Soria).

Cataluña: Rosa M. Catalán (Hospital General de Vic, Vic); Miquel Ferrer, Antoni Torres (Hospital Clínic, Barcelona); Sandra Barbadillo (Hospital General de Catalunya-CAPIO, Barcelona); Lluís Cabré (Hospital de Barcelona, Barcelona); Assumpta Rovira (Hospital General de l'Hospitalet, L'Hospitalet); Francisco Álvarez-Lerma, Antonia Vázquez, Joan Nolla (Hospital Del Mar, Barcelona); Francisco Fernández, Joaquim Ramón Cervelló (Centro Médico Delfos, Barcelona); Rafael Mañéz, J. Ballús, Rosa M. Granada (Hospital de Bellvitge, Barcelona); Jordi Vallés, Marta Ortíz, C. Guía (Hospital de Sabadell, Sabadell); Fernando Armés-tar, Joaquim Pàez (Hospital Dos De Mayo, Barcelona); Jordi Almirall, Xavier Balanzo (Hospital de Mataró, Mataró); Jordi Rello, Elena Arnau, Lluís Llopart, Mercedes Palomar (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona); Iñaki Catalán (Hospital Sant Joan de Déu, Manresa); Josep M. Sirvent, Cristina Ferri, Nerea López de Arbina (Hospital Josep Trueta, Girona); Mariona Badía, Montserrat Valverdú-Vidal, Fernando Barce-nilla (Hospital Arnau de Vilanova, Lleida); Mònica Magret (Hospital Sant Joan de Reus, Reus); M.F. Esteban, José Luna (Hospital Verge de la Cinta, Tortosa); Juan M. Nava, J González de Molina (Hospital Universitario Mutua de Terrassa, Terrassa); Zoran Josic (Hospital de Igualada, Igualada); Francisco Gurri (Hospital Quirón, Barcelona); Alejandro Rodríguez, Thiago Lisboa, Diego de Mendoza, Sandra Trefler (Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona), Rosa María Díaz (Hospital San Camil, Sant Pere de Ribes, Barcelona).

Extremadura: Juliá-Narváez José (Hospital Infanta Cristina, Badajoz); Alberto Fernández-Zapata, Teresa Recio, Abilio Arrascaeta, M. José García-Ramos, Elena Gallego (Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres); F. Bueno (Hospital Virgen del Puerto, Plasencia).

Galicia: M. Lourdes Cordero, José A. Pastor, Luis Álvarez-Rocha (CHUAC, A Coruña); Dolores Vila (Hospital Do Meixoeiro, Vigo); Ana Díaz Lamas (Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol); Javier Blanco Pérez, M. Ortiz Piquer (Hospital Xeral-Calde, Lugo); Eleuterio Merayo, Victor Jose López-Ciudad, Juan Cortez, Eva Vilaboy (Complejo Hospitalario de Ourense, Ourense); Eva Maria Saborido (Hospital Montecelo, Pontevedra); Raul José González (H. Miguel Domínguez, Pontevedra); Santiago Freita (Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra).

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

Madrid: Frutos del Nogal Sáez, M. Blasco Navalpotro (Hospital Severo Ochoa, Madrid); M. 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 Clínic San Carlos, Madrid); María Cruz Martín, José M.

Molina (Hospital Nuestra Señora de América, Madrid); Juan Carlos Montejo, Mercedes Catalán (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid); Patricia Albert, Ana de Pablo (Hospital del Sureste, Arganda del rey); José Eugenio Guerrero, Jaime Benitez Peyrat (Hospital Gregorio Marañón, Madrid); Enrique Cerdá, Manuel Álvarez, Carlos Pey (Hospital Infanta Cristina, Madrid); Montse Rodríguez, Eduardo Palencia (Hospital Infanta Leonor, Madrid); Rafael Caballero (Hospital de San Rafael, Madrid); Rafael Guerrero (Hospital Reina Sofía, Madrid); Concepción Vaquero, Francisco Mariscal, S. García (Hospital Infanta Sofía, Madrid); Almudena Simón (Hospital Nuestra Señora del Prado, 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); J.A. Cambroner (Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid); Sonia Gómez-Rosado (Hospital de Móstoles, 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, Gil Rueda, Francisco García (Hospital Morales Messeguer, Murcia).

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

País Vasco: Nagore González, Pilar Marco, Loreto Vidaur (Hospital de Donostia, San Sebastián); B. Santamaría (Hospital de Basurto, Bilbao); Juan Carlos Vergara, Jose Ramon Iruetagoiena Amiano (Hospital de Cruces, Bilbao); Alberto Manzano (Hospital Santiago Apóstol, Vitoria); Carlos Castillo Arenal (Hospital Txagorritxu, Vitoria).

Valencia: José Blanquer (Hospital Clínic 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 (Hospital Dr. Peset, Valencia); Virgilio Paricio (Hospital de Requena, Valencia); Asunción Marques, S. Sánchez-Morcillo, S. Tormo (Hospital de la Ribera, Valencia); J. Latour (H. G. Universitario de Elche, Valencia), M. Ángel García (Hospital de Sagunto, Castellón).

Bibliografía

- Rodríguez A, Socías L, Guerrero JE, Figueira JC, González N, Maraví-Poma E, et al. [Pandemic influenza A in the ICU: Experience in Spain and Latin America. GETGAG/SEMICYUC / (Spanish Working Group on Severe Pandemic Influenza A/SEMICYUC). Med Intensiva. 2010;34:87-94.
- 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 admission in Spain. *Med Intensiva*. 2011;35:208–16.
3. Rodríguez A, Álvarez-Rocha L, Sirvent JM, Zaragoza R, Nieto M, Arenzana A, et al. Recomendaciones del Grupo de Trabajo Enfermedades Infecciosas (GTEI) de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) y el Grupo de Estudio de Infecciones en el Paciente Crítico (GEIPC) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica (SEIMC) para el diagnóstico y tratamiento de la gripe A/H1N1 en pacientes adultos graves hospitalizados en las Unidades de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva*. 2012;36:103–37.
 4. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. WHO [consultado 7 Abr 2014]. Disponible en: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management_h1n1.pdf?ua=1
 5. ECDC interim guidance on public health use of influenza antivirals during influenza pandemics (August 2009). ECDC [consultado 7 Abr 2014]. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0907_GUI_Public_Health_use_of_Influenza_Antivirals_during_Influenza_Pandemic.pdf
 6. Guía del manejo clínico de la neumonía adquirida en el comunidad en el adulto durante la pandemia por el virus influenza A (H1N1) 2009. Ministerio de Sanidad y Política Social [consultado 23 Mar 2014]. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/gripeA/guiasProtocolosInf/pdf/neumonia.pdf>
 7. Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season. CDC [consultado 7 Abr 2014]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>
 8. McSharry JJ, Weng Q, Brown A, Kulawy R, Drusano GL. Prediction of the pharmacodynamically linked variable of oseltamivir carboxylate for influenza A virus using an in-vitro hollow-fiber infection model system. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:2375–81.
 9. Diagnóstico y tratamiento de los pacientes adultos con insuficiencia respiratoria aguda grave por el nuevo virus de la gripe A (H1N1)v. SEMYCIUC [consultado 15 Mar 2014]. Disponible en: http://www.semicyuc.org/sites/default/files/protocolo_manejo_20091015.pdf
 10. Cortoos PJ, Gilissen C, Mol PG, van den Bossche F, Simoens S, Willems L, et al. Empirical management of community-acquired pneumonia: Impact of concurrent A/H1N1 influenza pandemic on guideline implementation. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:2864–71.
 11. 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;182:257–64.
 12. McCabe C, Kirchner C, Zhang H, Daley J, Fisman DN. Guideline-concordant therapy and reduced mortality and length of stay in adults with community-acquired pneumonia: Playing by the rules. *Arch Intern Med*. 2009;169:1525–31.
 13. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al., SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31:1250–6.
 14. Martín-Loeches I, Sanchez-Corral A, Diaz E, Granada RM, Zaragoza R, Villavicencio C, et al., H1N1 SEMICYUC Working Group. Community-acquired respiratory coinfection in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus. *Chest*. 2011;139:555–62.
 15. Díaz E, Rodríguez A, Martín-Loeches I, Lorente L, del Mar Martín M, Pozo JC, et al., H1N1 SEMICYUC Working Group. Impact of obesity in patients infected with new influenza A (H1N1). *Chest*. 2011;139:382–6.
 16. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al., Acute kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11:R31.
 17. Bewick V, Cheek L, Ball J. Statistic review 12: Survival analysis. *Crit Care*. 2004;8:389–94.
 18. Cox DR. Regression models and life tables. *J Roy Statist Soc B*. 1972;34:187–220.
 19. Seale C, Toussaint FS, Finn A, Fraser JI. Prescribing in a pandemic: Best use of oseltamivir in paediatric intensive care. *Arch Dis Child*. 2011;96:902–3.
 20. Fietjé E, Philibert D, van Geffen E, Winters NA, Bouvy ML. Adherence to oseltamivir guidelines during influenza pandemic, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2012;18:534–5.
 21. 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 Suppl 2:S362–4.
 22. Rodríguez A, Díaz E, Martín-Loeches I, Sandiumenge A, Canadell L, Díaz JJ, et al., H1N1 SEMICYUC Working Group. Impact of early oseltamivir treatment on outcome in critically ill patients with 2009 pandemic influenza A. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1140–9.
 23. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TS, Al Mamun A, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2014;2:395–404.
 24. Mortensen EM, Restrepo MI, Anzueto A, Pugh J. effects of guideline-concordant antimicrobial therapy on mortality among patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 2004;117:726–31.
 25. Blasi F, Iori I, Bulfoni A, Corrao S, Costantino S, Legnani D. Can CAP guideline adherence improve patients outcome in internal medicine departments? *Eur Respir J*. 2008;32:902–10.
 26. Bodí M, Rodríguez A, Solé-Violán J, Gilavert MC, Garnacho J, Blanquer J, et al. 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;41:1709–16.
 27. 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;339:5106.
 28. 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;14:355–458.
 29. Falagas ME, Vouloumanou EK, Baskouta E, Rafailidis PI, Polyzos K, Rello J. Treatment options for 2009 H1N1 influenza: Evaluation of the published evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35:421–30.
 30. 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.
 31. Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, de la Torre A, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA*. 2009;302:1880–7.
 32. Hiba V, Chowers M, Levi-Vinograd I, Rubinovitch B, Leibovici L, Paul M. Benefit of early treatment with oseltamivir in hospitalized patients with documented 2009 influenza A (H1N1): Retrospective cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1150–5.
 33. 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.
34. 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 Res*. 2009;19:1221–4.
35. 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 [review]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;18:CD008965.
36. Fineberg HV. Pandemic preparedness and response – Lesson from the H1N1 influenza of 2009. *N Engl J Med*. 2014;370:1335–42.