



## ORIGINAL

# Pacientes con gripe por el virus influenza A (H1N1)pdm09 ingresados en la UCI. Impacto de las recomendaciones de la SEMICYUC<sup>☆</sup>



J. Marin-Corral<sup>a,b,\*</sup>, C. Climent<sup>a,b</sup>, R. Muñoz<sup>a,b</sup>, M. Samper<sup>a,b</sup>, I. Dot<sup>a,b</sup>, C. Vilà<sup>a,b</sup>, J.R. Masclans<sup>a,b,c,d</sup>, A. Rodríguez<sup>d,e</sup>, I. Martín-Loeches<sup>f</sup> y F. Álvarez-Lerma<sup>a,b,c</sup>, en representación del Grupo de Trabajo H1N1 GETGAG/SEMICYUC<sup>◇</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>b</sup> Grupo de Investigación en Patología Crítica (GREPAC), Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona, España

<sup>c</sup> Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>d</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, España

<sup>e</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Joan XXIII, Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV)-Universitat Rovira i Virgili (URV), Tarragona, España

<sup>f</sup> Service of Intensive Care Medicine, St. James's Hospital, Dublin, Irlanda

Recibido el 13 de octubre de 2017; aceptado el 1 de febrero de 2018

Disponible en Internet el 17 de marzo de 2018

### PALABRAS CLAVE

Infección por virus influenza A (H1N1)pdm09; Mortalidad; Enfermedad crítica; Pronóstico; Manejo terapéutico; Unidad de Cuidados Intensivos

### Resumen

**Objetivos:** Evaluar el impacto de las recomendaciones SEMICYUC 2012 en la gripe A grave.

**Diseño:** Prospectivo multicéntrico observacional.

**Ámbito:** UCI.

**Pacientes:** Pacientes con virus influenza A (H1N1) grave (registro GETGAG/SEMICYUC).

**Intervenciones:** Análisis de 2 grupos según el periodo epidémico del diagnóstico (2009-2011; 2013-2015).

**Variables:** Demográficas, temporales, comorbilidades, gravedad, tratamientos, mortalidad, diagnóstico tardío y lugar de adquisición.

<sup>☆</sup> Este trabajo ha sido presentado en el LII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), Madrid, España, junio de 2017; y en la 38.<sup>a</sup> Reunión de la Sociedad Catalana de Medicina Intensiva y Crítica (SOCMIC), Barcelona, España, marzo de 2017.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jmarincorral@gmail.com](mailto:jmarincorral@gmail.com) (J. Marin-Corral).

◇ Los componentes del Grupo de Trabajo H1N1 GETGAG/SEMICYUC se relacionan en el [material suplementario](#).

**Resultados:** Se incluyeron 2.205 pacientes, 1.337 (60,6%) en el primer periodo y 868 (39,4%) en el segundo. La edad, la gravedad al ingreso y la coinfección bacteriana fueron significativamente mayores en el segundo periodo. Respecto al impacto de las recomendaciones, en el segundo periodo el diagnóstico fue más precoz (70,8 vs. 61,1%,  $p < 0,001$ ), sin cambios en el inicio del tratamiento. Se administraron menos corticoides (39,7 vs. 44,9%,  $p < 0,05$ ), se utilizó más VMNI (47,4 vs. 33,2%,  $p < 0,001$ ) y se objetivó una mayor tasa de vacunación (11,1 vs. 1,7%,  $p < 0,001$ ), sin cambios en la mortalidad (24,2 vs. 20,7%). También se evidenció una disminución de la infección adquirida en el hospital (9,8 vs. 16%,  $p < 0,001$ ). Asimismo, los pacientes requirieron menos VM con más días de ventilación, más vasopresores y más decúbito prono.

**Conclusiones:** El manejo de los pacientes con gripe A (H1N1) grave se ha modificado con los años, sin cambios en la mortalidad. Las recomendaciones de la SEMICYUC del año 2012 han mejorado el diagnóstico precoz y el uso de corticoides. Queda por mejorar el retraso en el tratamiento, la tasa de vacunación y la utilización de la VMNI.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Influenza A (H1N1)pdm09 virus infection;  
Mortality;  
Critically illness;  
Outcome;  
Therapeutic management;  
Intensive Care Unit

## Patients with influenza A (H1N1)pdm09 admitted to the ICU. Impact of the recommendations of the SEMICYUC

### Abstract

**Objectives:** To evaluate the impact of the recommendations of the SEMICYUC (2012) on severe influenza A.

**Design:** A prospective multicenter observational study was carried out.

**Setting:** ICU.

**Patients:** Patients infected with severe influenza A (H1N1) from the GETGAG/SEMICYUC registry.

**Interventions:** Analysis of 2 groups according to the epidemic period of the diagnosis (2009-2011; 2013-2015).

**Variables:** Demographic, temporal, comorbidities, severity, treatments, mortality, late diagnosis and place of acquisition.

**Results:** A total of 2,205 patients were included, 1,337 (60.6%) in the first period and 868 (39.4%) in the second one. Age and severity on admission were significantly greater in the second period, as well as co-infection. With regard to the impact of the recommendations, in the second period the diagnosis was established earlier (70.8 vs. 61.1%,  $P < .001$ ), without changes in the start of treatment. Patients received less corticosteroid treatment (39.7 vs. 44.9%,  $P < .05$ ), more NIMV was used (47.4 vs. 33.2%,  $P < .001$ ) and more vaccination was made (11.1 vs. 1.7%,  $P < .001$ ), without changes in mortality (24.2 vs. 20.7%). A decrease in nosocomial infection was also noted (9.8 vs. 16%,  $P < .001$ ). Patients needed less MV with more days of ventilation, more vasopressor drug use and more ventral decubitus.

**Conclusions:** The management of patients with severe influenza A (H1N1) has changed over the years, though without changes in mortality. The recommendations of the SEMICYUC (2012) have allowed earlier diagnosis and improved corticosteroid use. Pending challenges are the delay in treatment, the vaccination rate and the use of NIMV.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights reserved.

## Introducción

La gripe es un importante problema de salud tanto por la mortalidad que puede provocar<sup>1,2</sup> como por las complicaciones que puede ocasionar y los costes económicos y sociales que origina. La pandemia de gripe por influenza A (H1N1)pdm09 grave vivida en el año 2009 en nuestro país resultó ser un importante reto para nuestras unidades de cuidados intensivos (UCI), las cuales pudieron dar una rápida respuesta gracias al trabajo coordinado desde la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) en colaboración con sus grupos de trabajo

de enfermedades infecciosas y sepsis, insuficiencia respiratoria aguda y organización y gestión. El propio Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis creó entonces una red de hospitales e investigadores (Grupo Español de Trabajo Gripe A Grave [GETGAG]) que aportaron sus casos a un registro nacional que permanece todavía activo y que ha permitido en estos años contar con datos en tiempo real sobre la evolución de los pacientes con formas graves de gripe A (H1N1)pdm09, pudiendo definir el curso clínico de la enfermedad y los factores de riesgo, así como modificar conductas de prevención, diagnóstico y tratamiento con un impacto favorable en el pronóstico de los pacientes<sup>3-8</sup>.

Gracias a esta gran base de datos, diversas publicaciones han estudiado el impacto de la pandemia del año 2009<sup>3,9-11</sup> y han comparado las características de los pacientes afectados de gripe A grave durante la pandemia respecto a los pacientes afectados en un periodo pospandemia (2010-2011). En el año 2012, la SEMICYUC desde el GETGAG publicó un documento de consenso con unas recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la gripe A (H1N1)pdm09 en pacientes adultos graves hospitalizados en las UCI<sup>10</sup>, que aportaba pautas claras para el diagnóstico precoz y el tratamiento de esta entidad. Las recomendaciones principales del documento de consenso incluían: 1) la realización de un test diagnóstico lo antes posible a todos los pacientes con fiebre y cuadro gripal que requiriesen hospitalización; 2) la administración de oseltamivir de manera precoz (< 48 h desde el inicio de los síntomas); 3) la cobertura antibiótica empírica, dada la posibilidad de coinfección bacteriana; 4) la no utilización de esteroides, dada la ausencia de evidencia científica que permitiera recomendarla; 5) la no utilización de ventilación mecánica no invasiva (VMNI) como técnica de elección, y 6) la vacunación antigripal a toda la población con riesgo.

Además de estas recomendaciones, recientemente 2 trabajos han objetivado la importancia del retraso diagnóstico y de la adquisición intrahospitalaria de la infección en el pronóstico de estos pacientes<sup>12,13</sup>. Ambos parámetros se han relacionado de manera independiente con la mortalidad, reforzando así la necesidad del diagnóstico y el tratamiento precoces de la infección en periodos epidémicos en todos los pacientes ingresados con signos de clínica respiratoria y la importancia de las medidas de prevención y control de la infección para reducir el riesgo de transmisión del virus influenza en pacientes hospitalizados.

El objetivo de este estudio es analizar y comparar las características de los pacientes ingresados en la UCI con el diagnóstico de gripe A (H1N1)pdm09 en 2 periodos de tiempo (2009-2011 y 2013-2015) para evaluar el impacto de la aplicación de las recomendaciones de la SEMICYUC (2012) y la evolución del retraso diagnóstico y la adquisición intrahospitalaria de la infección a lo largo de los años.

## Métodos

### Diseño y población estudiada

Estudio prospectivo, multicéntrico, observacional de cohortes. Entre el 1 de enero de 2009 y el 28 de marzo de 2015 se incluyeron en el registro GETGAG/SEMICYUC datos de los pacientes con diagnóstico de infección por el virus de la gripe A (H1N1)pdm09 confirmado microbiológicamente e ingresados en 148 UCI de toda España. Todos los pacientes ingresados en las UCI participantes con síntomas de gripe fueron sometidos a pruebas de detección de influenza A o B, y los investigadores registraron de forma voluntaria a todos los pacientes con gripe A (H1N1)pdm09 positivos en el registro nacional. La identificación de los pacientes fue anonimizada y no se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente dado el carácter no intervencional del estudio. El registro GETGAG/SEMICYUC fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona y el análisis de este estudio

fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Parc de Salut Mar de Barcelona.

Los pacientes incluidos en el estudio estaban ingresados en la UCI con manifestaciones clínicas de infección respiratoria y a todos se les investigó la presencia de virus influenza A o B mediante la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (rt-PCR), de acuerdo con las recomendaciones de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades<sup>14</sup>. Las manifestaciones clínicas incluyeron 2 o más de los siguientes signos y síntomas: fiebre (> 38 °C), tos, expectoración bronquial y mialgias. Dichas manifestaciones debían ir asociadas a signos clínicos de fallo orgánico o sistémico (insuficiencia respiratoria, inestabilidad hemodinámica, insuficiencia renal o alteración del nivel de consciencia). Los criterios de exclusión fueron ser menor de 15 años de edad y estar diagnosticado de influenza A (H3N2) o influenza B.

Los pacientes se clasificaron en 2 grupos según el periodo estacional en el que se habían diagnosticado: primera etapa (2009-2011) y segunda etapa (2013-2015). El punto de corte se estableció con el objetivo de comparar 2 grupos homogéneos coincidiendo con la aparición de las citadas recomendaciones para el diagnóstico y el manejo de la infección. Estas recomendaciones fueron publicadas en un documento de consenso<sup>10</sup> en la revista de la SEMICYUC *Medicina Intensiva* en enero del 2012. Fueron también presentadas en diversos congresos nacionales e internacionales de la especialidad y además se difundieron vía informática en la página web de la sociedad y por correo electrónico.

### Recogida de datos

Se diseñó un formulario de registro clínico para la recogida de datos, incluyendo datos demográficos (edad, sexo), variables relacionadas con el tiempo hospitalario (tiempo entre la admisión hospitalaria y el diagnóstico de influenza A, tiempo entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento antiviral, días de estancia en la UCI), comorbilidades, vacunación previa contra la gripe, temporada de la epidemia, gravedad de la enfermedad, tratamientos administrados (antivirales, fármacos inotrópicos, corticoides, ventilación mecánica (VM), terapia de sustitución renal) y mortalidad intra-UCI. La gravedad de la infección fue medida con el índice Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) y el Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) en el momento de ingreso en la UCI. La información fue proporcionada por los médicos de las UCI participantes de acuerdo con la historia clínica del paciente, los datos de laboratorio y los hallazgos radiológicos.

### Definiciones

Las definiciones de las diferentes comorbilidades descritas se basaron en las expuestas en anteriores publicaciones de este registro<sup>9,15</sup>. La coinfección respiratoria se definió como cualquier infección bacteriana respiratoria diagnosticada en un paciente con gripe A (H1N1) al ingreso en la UCI, y el fracaso de la VMNI, como la necesidad de VM en aquellos pacientes que habían recibido VMNI inmediatamente a su ingreso en la UCI como primera medida de soporte respiratorio en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda.

El diagnóstico precoz de la infección fue aquel realizado en las primeras 48 h de ingreso en el hospital<sup>13</sup>, y la infección adquirida en el hospital se definió como aquella diagnosticada a partir del séptimo día de ingreso en el hospital en pacientes que no hubiesen recibido tratamiento antiviral previamente<sup>12</sup>.

### Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes, y las continuas, como media y desviación estándar cuando los datos siguieron una distribución normal o como mediana y rango intercuartílico (25-75%) cuando se alejaban de la normalidad. Las diferencias entre los grupos se analizaron con la prueba de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas, y la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney para las variables continuas. Se incluyeron en un modelo de regresión logística multivariante las variables significativas en el análisis bivariable para evaluar los factores independientes asociados con la mortalidad para cada temporada. Se calcularon los odds ratio y los intervalos de confianza del 95%. La significación estadística se estableció en  $p < 0,05$ . Los datos fueron analizados utilizando el Statistical Package for the Social Sciences® 15.0 (SPSS, Chicago, IL, EE. UU.) para Windows®.

### Resultados

Durante el periodo comprendido entre enero de 2009 y marzo de 2015 se incluyeron en el registro nacional GET-GAG/SEMICYUC un total de 2.421 pacientes ingresados en UCI con el diagnóstico de gripe A (H1N1), excluyéndose 216 pacientes por falta de datos. De los 2.205 pacientes analizados, 1.337 (60,6%) correspondían al primer periodo y 868 (39,4%) al segundo. Los pacientes del segundo periodo, respecto a los del primero, fueron significativamente de mayor edad (55 [14] vs. 46 [14] años,  $p < 0,001$ ), con más comorbilidades (insuficiencia cardiaca: 12,9 vs. 8,3%,  $p < 0,001$ ; insuficiencia renal crónica: 9,7 vs. 5,9%,  $p < 0,001$ ; diabetes mellitus: 18,7 vs. 12,8%,  $p < 0,001$ ), presentaron mayor gravedad al ingreso (APACHE II 18 [7] vs. 15 [7],  $p < 0,001$ ) con más fallos orgánicos (Sequential Organ Failure Assessment 6 [3] vs. 5 [4]  $p < 0,01$ ) y más coinfección bacteriana (21,1 vs. 15,2%,  $p < 0,001$ ), sin objetivarse cambios en cuanto a la mortalidad de los pacientes en ambos grupos (tabla 1).

La tabla 2 muestra los cambios entre ambos periodos de tiempo de las variables definidas en las recomendaciones de la SEMICYUC 2012. En la segunda etapa hubo un mayor porcentaje de diagnóstico precoz (70,8 vs. 61,1%,  $p < 0,001$ ), sin cambios en el porcentaje de pacientes que recibieron oseltamivir en las primeras 48 h (22,7 vs. 21,4%,  $p > 0,05$ ). En la segunda etapa se administraron menos corticoides (39,7 vs. 44,9%,  $p < 0,05$ ) con menos días de tratamiento (7 [5-12] vs. 6 [3-10],  $p < 0,001$ ), se utilizó en mayor porcentaje la VMNI (47,4 vs. 33,2%,  $p < 0,001$ ), presentando los pacientes una mayor proporción de fracaso a la misma (35,3 vs. 18,8%,  $p < 0,001$ ), y aumentó el porcentaje de vacunación (11,1 vs. 1,7%,  $p < 0,001$ ) (tabla 2).

Los pacientes en el segundo periodo presentaron una disminución de la infección adquirida en el hospital (9,8 vs. 16%,  $p < 0,001$ ), fueron sometidos en menor proporción a VM

invasiva (66,5 vs. 71,7%,  $p < 0,05$ ) con más días de ventilación (10 [4-18] vs. 8 [2-16],  $p < 0,001$ ) y precisaron más soporte vasoactivo (56,9 vs. 48,5%,  $p < 0,001$ ) y decúbito prono (21,9 vs. 16,1%,  $p < 0,001$ ) (tabla 1).

En ambas etapas el APACHE II, la adquisición intrahospitalaria de la infección y la necesidad de VM y de terapia renal substitutiva fueron factores asociados de manera independiente a la mortalidad. En la primera etapa también lo fue el diagnóstico tardío y la enfermedad hematológica, y en cambio, en la segunda etapa, lo fue también la edad (tabla 3). Los pacientes fallecidos presentaron más retraso en el tratamiento que los supervivientes en las 2 etapas, pero dicha variable no se relacionó de manera independiente con la mortalidad en ninguna de ellas.

### Discusión

El presente estudio muestra que el perfil y el manejo de los pacientes con gripe A grave (H1N1)pdm09 ingresados en la UCI se han modificado a lo largo de los años desde el 2009. En primer lugar, las características intrínsecas y no modificables de los pacientes han ido cambiando con el tiempo de modo que en los últimos años los pacientes han ingresado en la UCI más añosos y más graves, habiendo presentado una mayor incidencia de coinfección bacteriana. En segundo lugar, las recomendaciones de la SEMICYUC 2012 podrían haber influido en una mejoría objetivada en cuanto al aumento del diagnóstico precoz, la disminución de la utilización de corticoides y el porcentaje de vacunación. Pero existen, asimismo, otros aspectos susceptibles de cambio en dichas recomendaciones que no se han visto alterados a lo largo de los años, como el retraso en el tratamiento o la utilización de la VMNI pese a no haber estado indicada como tratamiento de elección en estos pacientes. Además, otras iniciativas locales de prevención de la transmisión de infecciones también podrían haber influido en una mejoría objetivada en cuanto al aumento del porcentaje de vacunación, del diagnóstico precoz y la disminución de la adquisición intrahospitalaria de la infección. Probablemente la conjunción de todos estos factores conlleva que la mortalidad en las 2 etapas estudiadas se mantenga invariable.

En la segunda etapa analizada los pacientes fueron mayores y presentaron más insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal crónica y diabetes mellitus, además de una mayor gravedad (APACHE II) y más fallos orgánicos (SOFA) al ingreso en la UCI, precisando más días de estancia hospitalaria. Este cambio en las características de los pacientes en el segundo periodo podría traducir una mejoría en la identificación de los casos con el consiguiente tratamiento más precoz, lo que podría haber evitado ingresos en la UCI. En la segunda etapa también se objetivó un aumento de la incidencia de coinfección bacteriana similar al observado en otras series<sup>16-20</sup>, probablemente en relación con la mayor edad y la mayor gravedad de los pacientes en dicha etapa, ambos, factores de riesgo para la coinfección, asociada de manera independiente con la mortalidad en un reciente trabajo<sup>20</sup>.

Las recomendaciones de la SEMICYUC incluían, en primer lugar, la toma precoz de muestras con la realización de test diagnósticos a todos los pacientes con fiebre y clínica respiratoria con necesidad de ingreso hospitalario en los periodos epidémicos de gripe. El aumento del diagnóstico precoz de la

**Tabla 1** Características descriptivas de los pacientes admitidos en UCI con infección por virus influenza A (H1N1)pdm09 en los 2 periodos epidémicos

	2009-2011 n = 1.337	2013-2015 n = 868	p
<i>Edad, años, media (DE)</i>	46 (14)	55 (14)	< 0,001
<i>Sexo, varones, n (%)</i>	793 (59,4)	513 (59,1)	ns
<i>Comorbilidades, n (%)</i>	961 (72,1)	660 (76)	ns
Asma	150 (11,3)	80 (9,2)	ns
EPOC	245 (18,4)	178 (20,5)	ns
IC	110 (8,3)	112 (12,9)	< 0,001
IRC	78 (5,9)	84 (9,7)	< 0,001
Enfermedad hematológica	93 (7)	59 (6,8)	ns
Obesidad	475 (35,7)	283 (32,6)	ns
DM	171 (12,8)	162 (18,7)	< 0,001
VIH	34 (2,6)	17 (2,0)	ns
Enfermedad neuromuscular	41 (3,1)	22 (2,5)	ns
Enfermedad autoinmune	43 (3,2)	36 (4,1)	ns
Inmunodepresión	147 (11)	97 (11,2)	ns
Embarazo	63 (4,7)	23 (2,6)	ns
<i>APACHE II, media (DE)</i>	15 (7)	18 (7)	< 0,001
<i>SOFA, media (DE)</i>	5 (4)	6 (3)	< 0,01
<i>Estancia en UCI, días, mediana (RI)</i>	9 (4-18)	9 (4-19)	ns
<i>Estancia hospital, días, mediana (RI)</i>	15 (9-27)	17 (10-29)	< 0,01
<i>Lugar de adquisición, n (%)</i>			< 0,001
Adquirido comunidad	713/849 (84)	536/594 (90,2)	
Adquirido intrahospitalario	136/849 (16)	58/594 (9,8)	
<i>Mortalidad en UCI, n (%)</i>	277 (20,7)	210 (24,2)	ns
<i>Coinfección bacteriana, n (%)</i>	202 (15,2)	181 (21,1)	< 0,001
<i>Uso de VM, n (%)</i>	833 (71,7)	547 (66,5)	< 0,05
<i>Días ventilación mecánica, mediana (RI)</i>	8 (2-16)	10 (4-18)	< 0,001
<i>Uso de FVA, n (%)</i>	645 (48,5)	493 (56,9)	< 0,001
<i>Uso de decúbito prono, n (%)</i>	214 (16,1)	190 (21,9)	< 0,001
<i>Uso de HFVVC, n (%)</i>	116 (10)	94 (11)	ns

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; DE: desviación estándar; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FVA: fármacos vasoactivos; HFVVC: hemofiltración venovenosa continua; IC: insuficiencia cardíaca; IRC: insuficiencia renal crónica; ns: no significativo; RI: rango intercuartílico; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VM: ventilación mecánica invasiva.

**Tabla 2** Características relacionadas con las recomendaciones de la SEMICYUC 2012 de los pacientes admitidos en UCI con infección por virus influenza A (H1N1)pdm09 en los 2 periodos epidémicos

	2009-2011 n = 1.337	2013-2015 n = 868	p
<i>Momento del diagnóstico, n (%)</i>			< 0,001
Precoz (diagnóstico ≤ 48 h)	713/1.166 (61,1)	536/757 (70,8)	
Tardío (diagnóstico 3-7 días)	453/1.166 (38,9)	221/757 (29,2)	
<i>Tratamiento con oseltamivir ≤ 48 h, n (%)</i>	286 (21,4)	197 (22,7)	ns
<i>Corticoides, n (%)</i>	487 (44,9)	340 (39,7)	< 0,05
<i>Días corticoides, mediana (RI)</i>	7 (5-12)	6 (3-10)	< 0,001
<i>Uso de VMNI, n (%)</i>	385 (33,2)	390 (47,4)	< 0,001
<i>Fracaso VMNI, n (%)</i>	217 (18,8)	237 (35,3)	< 0,001
<i>Vacunación, n (%)</i>	23 (1,7)	96 (11,1)	< 0,001

ns: no significativo; RI: rango intercuartílico; VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

**Tabla 3** Factores asociados de manera independiente a la mortalidad en ambos periodos epidémicos estudiados

	2009-2011		2013-2015	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Edad			1,02 (1,01-1,05)	< 0,05
Enfermedad hematológica	3,2 (1,3-8,0)	< 0,01		
APACHE II	1,09 (1,05-1,14)	< 0,001	1,06 (1,02-1,10)	< 0,001
Momento del diagnóstico	3,6 (1,1-11,7)	< 0,05		
Lugar de adquisición	2,4 (1,4-4,2)	< 0,001	2,7 (1,4-5,3)	< 0,01
Necesidad de VMI	6,8 (2,3-19,7)	< 0,001	3,9 (1,4-10,7)	< 0,01
Necesidad de HFVVC	4,7 (2,1-10,6)	< 0,001	3,8 (1,8-7,8)	< 0,001

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; HFVVC: hemofiltración venovenosa continua; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio; VMI: ventilación mecánica invasiva.

infección en la segunda etapa traduce probablemente que la recomendación se aplicó progresivamente a medida que los profesionales de la salud iban integrando la gripe A en el diagnóstico diferencial de pacientes con sintomatología respiratoria, sobre todo en los meses invernales.

En segundo lugar, y a partir de los datos obtenidos de la pandemia del 2009, se dio a conocer que la administración precoz de oseltamivir se asociaba a una mejor evolución<sup>21,22</sup>. Distintas organizaciones de la salud<sup>5,23</sup> coincidieron en que se debía administrar tratamiento antiviral lo antes posible (primeras 48 h) a todas las personas con un caso posible o confirmado de gripe A H1N1 que requiriesen hospitalización, que tuviesen una enfermedad progresiva grave o que cursaran con complicaciones, con independencia del estado de salud previo o del antecedente de vacunación. Sin embargo, en un reciente informe del comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud se ha considerado que la magnitud del efecto del oseltamivir en el tratamiento de la gripe se ha sobreestimado y que no constituye un fármaco esencial en esta entidad<sup>24</sup>. Pese a todo, un informe posterior de un comité de expertos de la misma Organización Mundial de la Salud sigue aconsejando el uso de oseltamivir como medicamento esencial<sup>25</sup>. En este sentido, nuestros datos confirman que el tiempo entre el inicio de los síntomas y la administración del oseltamivir se mantuvo estable a lo largo del tiempo, alrededor de 5 días en ambas etapas, cumpliéndose la recomendación solo en alrededor de un 21% de los casos en ambas etapas. Aunque los pacientes fallecidos presentaban más retraso en el tratamiento que los supervivientes en las 2 etapas, dicha variable no se relacionó de manera independiente con la mortalidad, por lo que probablemente existen factores asociados al retraso en el tratamiento que condicionan un peor pronóstico en estos pacientes. Futuros análisis deberán centrarse en evaluar la utilidad del oseltamivir en el paciente crítico.

Las recomendaciones de 2012 no incluían los corticoides en el algoritmo de tratamiento de la gripe A grave, dada la falta de evidencia en cuanto a su papel beneficioso. Múltiples estudios observacionales<sup>26-32</sup> han evaluado el efecto del tratamiento con corticoides en pacientes con influenza A (H1N1), sin que ninguno de ellos haya demostrado un papel beneficioso. Además, un metaanálisis que incluía 23 estudios objetivó un aumento de la mortalidad de los pacientes con gripe A (H1N1) que habían recibido tratamiento corticoideo<sup>33</sup>. La heterogeneidad de los datos

publicados en cuanto al diseño de los estudios, la población estudiada, la severidad de la enfermedad, la dosis, el tiempo y la duración del tratamiento constituye una importante limitación para poder afirmar conclusiones robustas. Pese a todo, es razonable pensar que si no se ha encontrado hasta la fecha ninguna ventaja del tratamiento con corticoides en tan diversas situaciones es porque probablemente dichos beneficios no existen. En esta línea, en la segunda etapa se observó una reducción tanto en el porcentaje de los pacientes tratados con corticoides como en los días de tratamiento.

Pese a que las recomendaciones tampoco aconsejaban el uso de la VMNI en los casos de neumonía viral grave, en la segunda etapa se objetivó un aumento del uso de la misma con un incremento del fracaso. El uso de la VMNI en la insuficiencia respiratoria por gripe A también ha sido controvertido en los últimos años. Por un lado, el documento de consenso se basaba en el informe final de los casos analizados durante la pandemia de 2009, en la que se obtuvo una elevada tasa de fracaso de la VMNI, asociada a un peor pronóstico<sup>34</sup>. Un reciente estudio ha demostrado de nuevo la importancia del fracaso de la VMNI y su asociación con la mortalidad, estableciendo un algoritmo de decisión que podría ayudar, en el futuro, a definir el perfil de los pacientes con diferente riesgo de fracaso a esta estrategia<sup>15</sup>. Por otro lado, en 2013 otra publicación puso de manifiesto una menor tasa de fracaso de la VMNI en un subgrupo determinado de pacientes en los que no había una mayor mortalidad con respecto a los pacientes intubados desde el inicio<sup>35</sup>. Futuros estudios deberán confirmar el perfil de los pacientes que podrían beneficiarse de su uso. Pese a que en nuestro análisis los pacientes fallecidos en ambas etapas presentaron una mayor tasa de fracaso a la VMNI, este no se asoció de manera independiente con la mortalidad en ninguna de ellas.

Finalmente, las recomendaciones incluían la vacunación de la población de riesgo (ancianos, institucionalizados, pacientes con enfermedades crónicas, embarazadas o personal sanitario). La prevalencia de pacientes con más factores de riesgo en la segunda etapa podría justificar el aumento de la tasa de vacunación en la población asistida en dicho periodo. Sin embargo, cabe tener presente que en el año 2009 en España no estuvo disponible la vacuna y que, en cualquier caso, la tasa de vacunación de la segunda etapa (11%) continúa siendo baja respecto a lo que sería previsible,

por lo que se trataría de otro punto a mejorar en la población general.

La mortalidad global de los pacientes que requirieron ingreso en la UCI fue de alrededor del 22%, similar a los datos previos de la cohorte española y dentro del rango observado en estudios de otros países (14-46%)<sup>19,36-38</sup>. Además de la coinfección, múltiples factores, como la edad, la enfermedad hematológica, la necesidad de terapias continuas de reemplazo renal, la VM, el virus de la inmunodeficiencia humana, el retraso en el diagnóstico o la adquisición intrahospitalaria de la infección, se han descrito como variables relacionadas de manera independiente con la mortalidad<sup>19,12,13,36,37,39-41</sup>. De todas ellas, las 2 últimas (retraso diagnóstico y adquisición nosocomial) son las únicas variables modificables en las que, como profesionales sanitarios, hemos podido incidir con posibilidad de mejoría.

En nuestra serie de casos, la mortalidad de los pacientes aumentaba con la edad, siendo esta en la segunda etapa un factor asociado de manera independiente con la mortalidad. De acuerdo con trabajos previos, la enfermedad hematológica se asoció de manera independiente a la mortalidad, no así la inmunosupresión o las neoplasias sólidas. La adquisición intrahospitalaria de la infección también estuvo asociada de manera independiente con la mortalidad en ambas etapas, lo que denota la responsabilidad que el personal sanitario tiene en el control de la transmisión de la infección (lavado de manos, vacunación del personal sanitario o control de los trabajadores sanitarios o los familiares con gripe).

El presente estudio refuerza la necesidad de realizar campañas dirigidas a la sociedad y al personal sanitario para cumplimentar las recomendaciones surgidas fruto del análisis objetivo de datos nacionales e internacionales. Además, refuerza la necesidad de reevaluar periódicamente el efecto de las actuaciones tomadas en enfermedades tan prevalentes como la gripe para poder reorientar nuevas estrategias de actuación. Cabe esperar que se continúe en las próximas temporadas con una disminución de la transmisión intrahospitalaria de la infección, que el diagnóstico o la sospecha precoz se acompañe de un inicio temprano del tratamiento antiviral si este demuestra claros beneficios en la infección grave por influenza A, que la población de riesgo presente un aumento en la tasa de vacunación, que se limite la utilización de la VMNI a casos seleccionados y siga disminuyendo el tratamiento con corticoides en estos pacientes.

El presente trabajo adolece de ciertas limitaciones. Los periodos establecidos se han realizado con base en las recomendaciones aparecidas en el año 2012, quedando en la primera etapa el año de la pandemia que afectó a un mayor número de individuos. Otra limitación se basa en que no se ha podido analizar la recomendación referente a la antibioterapia empírica en los casos de coinfección bacteriana por falta de datos, así como el tipo y las dosis de corticoides utilizadas en ambas etapas. Además, solo se incluyeron adultos ingresados en las UCI españolas, lo que hace que no se puedan generalizar los datos a otros países o a niños. Finalmente, el manejo de los pacientes no fue estandarizado y las prácticas se tomaron en cada centro según los protocolos locales. Sin embargo, el presente trabajo tiene la fortaleza de tratarse de un estudio prospectivo, multicéntrico y con muchos pacientes, por lo que podrá ser de utilidad a la hora de reevaluar procedimientos y establecer nuevos objetivos.

## Conclusión

El perfil, el diagnóstico y el manejo de los pacientes con gripe A grave (H1N1)pdm09 se ha modificado a lo largo de los años desde la pandemia del 2009, sin haberse detectado cambios en cuanto a la mortalidad. Los pacientes ingresaron más añosos, más graves y con más incidencia de coinfección bacteriana en los últimos años. Las recomendaciones publicadas en el año 2012 por la SEMICYUC desde el GETGAG han influido, en parte, en una mejoría del diagnóstico precoz, en la disminución de la utilización de corticoides y en el aumento del porcentaje de vacunación. Pese a todo, quedan aspectos a mejorar. Disminuir el tiempo entre el inicio de los síntomas y la instauración del tratamiento, limitar la utilización de VMNI a pacientes seleccionados en este grupo de enfermos e incidir más en la vacunación anual en la población de riesgo (que continúa siendo baja) deberían ser algunos de los objetivos en los próximos periodos estacionales.

## Financiación

El registro de pacientes con influenza A ha sido desarrollado por el GETGAG y es propiedad de la SEMICYUC).

## Autoría

J. Marin-Corral: diseño del estudio, recogida de datos, análisis estadístico e interpretación de resultados, redacción del manuscrito.

C. Climent: recogida de datos, redacción del manuscrito.

R. Muñoz, M. Samper, I. Dot y C. Vilà: recogida de datos.

J.R. Masclans: revisión crítica del manuscrito en cuanto al contenido intelectual.

A. Rodríguez: recogida de datos, revisión crítica del manuscrito en cuanto al contenido intelectual.

I. Martin-Loeches: recogida de datos, revisión crítica del manuscrito en cuanto al contenido intelectual.

F. Álvarez-Lerma: diseño del estudio, recogida de datos, interpretación de resultados y revisión crítica del manuscrito.

## Conflicto de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a todo el personal sanitario involucrado en la asistencia de pacientes con gripe A grave (H1N1)pdm09 durante su estancia en la UCI por su incansable trabajo. Agradecen también a aquellos que se han esforzado por seguir las recomendaciones para mejorar su manejo, así como a todos los médicos responsables de introducir datos en el registro GETGAG/SEMICYUC por su valiosa e indispensable colaboración.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.medin.2018.02.002](https://doi.org/10.1016/j.medin.2018.02.002).

## Bibliografía

- Streng A, Prifert C, Weissbrich B, Liese JG, Bavarian PICU Study Group on Influenza and Other Viral ARI. Continued high incidence of children with severe influenza A(H1N1)pdm09 admitted to paediatric intensive care units in Germany during the first three post-pandemic influenza seasons, 2010/11-2012/13. *BMC Infect Dis.* 2015;15:573.
- Pérez-Carrasco M, Lagunes L, Antón A, Gattarello S, Laborda C, Pumarola T, et al. Influenza infection in the intensive care unit: Four years after the 2009 pandemic. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;34:177-83.
- Martin-Loeches I, Rodríguez A, Bonastre J, Zaragoza R, Sierra R, Marques A, et al. Severe pandemic (H1N1)v influenza A infection: Report on the first deaths in Spain. *Respirology.* 2011;16:78-85.
- Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis.* 2000;31:1166-9.
- Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, et al. Seasonal influenza in adults and children-Diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1003-32.
- Enstone JE, Myles PR, Openshaw PJM, Gadd EM, Lim WS, Semple MG, et al. Nosocomial pandemic (H1N1) 2009, United Kingdom, 2009-2010. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:592-8.
- Kuster SP, Katz KC, Blair J, Downey J, Drews SJ, Finkelstein S, et al. When should a diagnosis of influenza be considered in adults requiring intensive care unit admission? Results of population-based active surveillance in Toronto. *Crit Care.* 2011;15:R182.
- Blyth CC, Iredell JR, Dwyer DE. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med.* 2009;361:2493.
- Martin-Loeches I, Díaz E, Vidaur L, Torres A, Laborda C, Granada R, et al. Pandemic and post-pandemic influenza A (H1N1) infection in critically ill patients. *Crit Care.* 2011;15:R286.
- 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.
- Rello J, Rodríguez A, Ibañez P, Socías L, Cebrian J, Marques A, et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit Care.* 2009;13:R148.
- Álvarez-Lerma F, Marín-Corral J, Vilà C, Masclans JR, Loeches IM, Barbadillo S, et al. Characteristics of patients with hospital-acquired influenza A (H1N1)pdm09 virus admitted to the intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2017;95:200-6.
- Álvarez-Lerma F, Marín-Corral J, Vila C, Masclans JR, González de Molina FJ, Martín Loeches I, et al. Delay in diagnosis of influenza A (H1N1)pdm09 virus infection in critically ill patients and impact on clinical outcome. *Crit Care.* 2016;20:337.
- Caliendo AM. Multiplex PCR and emerging technologies for the detection of respiratory pathogens. *Clin Infect Dis.* 2011;52 Suppl 4:S326-30.
- Rodríguez A, Ferri C, Martin-Loeches I, Díaz E, Masclans JR, Gordo F, et al. Risk factors for noninvasive ventilation failure in critically ill subjects with confirmed influenza infection. *Respir Care.* 2017;62:1307-15.
- Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med.* 2000;160:3243-7.
- Shrestha SS, Swerdlow DL, Borse RH, Prabhu VS, Finelli L, Atkins CY, et al. Estimating the burden of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in the United States (April 2009-April 2010). *Clin Infect Dis.* 2011;52 Suppl 1:S75-82.
- Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA.* 2009;302:1872-9.
- Webb SAR, 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. *Crit Care.* 2011;15:R143.
- Martin-Loeches I, Schultz M, Vincent JL, Álvarez-Lerma F, Bos L, Solé-Violán J, et al. Increased incidence of co-infection in critically ill patients with influenza. *Intensive Care Med.* 2017;43:48-58.
- Smith JR, Ariano RE, Toovey S. The use of antiviral agents for the management of severe influenza. *Crit Care Med.* 2010;38 4 Suppl:e43-51, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181c85229>
- Lee N, Chan PKS, Hui DSC, Rainer TH, Wong E, Choi KW, et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis.* 2009;200:492-500.
- Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Harper SA, Shaw M, Uyeki TM, et al., Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med.* 2010;362:1708-19.
- Ebell MH. WHO downgrades status of oseltamivir. *BMJ.* 2017;358:3266.
- Submission for the 21st Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines: Comments on the application to delete Oseltamivir for the essential medicines list (EML) - 2017 [consultado 11 Dic 2017]. Disponible en: [http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/21/applications/Oseltamivir\\_IHM\\_attachmentv2.pdf?ua=1](http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/21/applications/Oseltamivir_IHM_attachmentv2.pdf?ua=1)
- Martin-Loeches I, Lisboa T, Rhodes A, Moreno RP, Silva E, Sprung C, et al. Use of early corticosteroid therapy on ICU admission in patients affected by severe pandemic (H1N1)v influenza A infection. *Intensive Care Med.* 2011;37:272-83.
- Boudreaux AA, Xie H, Leisenring W, Englund J, Corey L, Boeckh M. Impact of corticosteroid treatment and antiviral therapy on clinical outcomes in hematopoietic cell transplant patients infected with influenza virus. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17:979-86.
- Kim SH, Hong SB, Yun SC, Choi WI, Ahn JJ, Lee YJ, et al. Corticosteroid treatment in critically ill patients with pandemic influenza A/H1N1 2009 infection: Analytic strategy using propensity scores. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:1207-14.
- Brun-Buisson C, Richard JC, Mercat A, Thiébaud AC, Brochard L. Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:1200-6.
- Díaz E, Martin-Loeches I, Canadell L, Vidaur L, Suarez D, Socías L, et al. Corticosteroid therapy in patients with primary viral pneumonia due to pandemic (H1N1) 2009 influenza. *J Infect.* 2012;64:311-8.



31. Han K, Ma H, An X, Su Y, Chen J, Lian Z, et al. Early use of glucocorticoids was a risk factor for critical disease and death from pH1N1 infection. *Clin Infect Dis*. 2011;53:326–33.
32. Luyt CE, Combes A, Becquemin MH, Beigelman-Aubry C, Hatem S, Brun AL, et al. Long-term outcomes of pandemic 2009 influenza A (H1N1)-associated severe ARDS. *Chest*. 2012;142:583–92.
33. Zhang Y, Sun W, Svendsen ER, Tang S, MacIntyre RC, Yang P, et al. Do corticosteroids reduce the mortality of influenza A (H1N1) infection? A meta-analysis. *Crit Care*. 2015;19:46.
34. GETGAG (Grupo Español de Trabajo Gripe A Grave). Gripe A pandémica (H1N1)v: evolución de los pacientes críticos ingresados en 148 Unidades de Cuidados Intensivos de España. Informe Final. 2011.
35. Masclans JR, Pérez M, Almirall J, Lorente L, Marqués A, Socías L, et al. Early non-invasive ventilation treatment for severe influenza pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:249–56.
36. Presanis AM, Lipsitch M, de Angelis D, Hagy A, Reed C, Riley S, et al. The severity of pandemic H1N1 influenza in the United States, April-July 2009. *PLoS Curr*. 2010;1:RRN1042.
37. Donaldson LJ, Rutter PD, Ellis BM, Greaves FEC, Mytton OT, Pebody RG, et al. Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: Public health surveillance study. *BMJ*. 2009;339:b5213.
38. Simón Méndez L, de Mateo Ontañón S, Larrauri Cámara A, Jiménez-Jorge S, Vaqué Rafart J, Pérez Hoyos S, et al. [Transmissibility and severity of the pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus in Spain] Spanish. *Gac Sanit*. 2011;25:296–302.
39. Santa-Olalla Peralta P, Cortes García M, Limia Sánchez A, Andrés Prado J, Pachón del Amo I, Sierra Moros MJ, et al. [Critically ill patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection in Spain: Factors associated with death, April 2009-January 2010] Spanish. *Rev Esp Salud Publica*. 2010;84:547–67.
40. 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. *Med Intensiva*. 2011;35:208–16.
41. Lapinsky SE. H1N1 novel influenza A in pregnant and immunocompromised patients. *Crit Care Med*. 2010;38 4 Suppl:e52–7, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181c85d5f>