**Pacientes con Gripe por Virus Influenza A (H1N1)pdm09 ingresados en UCI.
Impacto de las Recomendaciones de la SEMICYUC.
Patients with Influenza A (H1N1)pdm09 admitted to the ICU. Impact of the
Recommendations of the SEMICYUC.**

J Marin-Corral¹², C Climent¹², R Muñoz¹², M Samper¹², I Dot¹², C Vilà¹², J.R Masclans¹²³⁴, A Rodríguez⁴⁵, I Martin-Loeches⁶, F Álvarez-Lerma¹²⁷ en representación del Grupo de Trabajo H1N1 GETGAG/SEMICYUC

¹ Servicio de Medicina Intensiva, Hospital del Mar, Barcelona, España.

² Grupo de Investigación en Patología Crítica (GREPAC), Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona, España.

³ Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain.

⁴ CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES).

⁵ Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Joan XXIII, IISPV-URV, Tarragona, España.

⁶ Service of Intensive Care Medicine, St James Hospital, Dublin, Ireland.

⁷ Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

*Correspondencia: Judith Marin Corral, MD, PhD, Servicio de Medicina Intensiva, Hospital del Mar, Passeig Marítim 25-29, E-08003 Barcelona, Spain

Tel.: +34-93-2483125; fax: +34-93-2483014; e-mail: jmarincorral@gmail.com

*Presentado en el LII Congreso anual de la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), Madrid, España, Junio 2017; y 38º Reunión de la Sociedad Catalana de Medicina Intensiva y Crítica (SOCMIC), Barcelona, España, Marzo 2017.

*Conflictos de intereses: Los autores no tienen conflictos de intereses a declarar.

*Financiación: El registro de pacientes con Influenza A ha sido desarrollado por el Grupo Español de Trabajo en Gripe A Grave (GETGAG) y es propiedad de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) (GETGAG/SEMICYUC).

*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 UCI por su incansable trabajo. Agradecen también a aquéllos quienes 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.

Recuento de palabras resumen: 235; Recuento de palabras resumen en inglés: 222

Recuento de palabras texto: 3.653

Pacientes con Gripe por Virus Influenza A (H1N1)pdm09 ingresados en UCI. Impacto de las recomendaciones de la SEMICYUC.

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 dos grupos según el periodo epidémico del diagnóstico (2009-2011;2013-2015).

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

Resultados: se incluyeron 2.205 pacientes, 1.337 (60,6%) y 868 (39,4%) en cada periodo. 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 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.

Palabras clave: Infección por virus influenza A (H1N1)pdm09, mortalidad, enfermedad crítica, pronóstico, manejo, UCI.

Recuento de palabras resumen: 235

Objectives: to evaluate the impact of the SEMICYUC 2012 recommendations on severe influenza A.

Design: prospective multicenter observational.

Setting: ICU.

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

Interventions: analysis of two 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: 2.205 patients were included, 1.337 (60,6%) and 868 (39,4%) in each period. Age and severity on admission were significantly higher in the second period as well as co-infection. Related to the impact of the recommendations, in the second period, the diagnosis was earlier (70,8% vs 61,1%, $p<0,001$), without changes in the start of treatment. Patients received less corticosteroids (39,7% vs 44,9%, $p<0,05$), it was used more NIMV (47,4% vs 33,2%, $p<0,001$) and they were more vaccinated (11,1% vs 1,7%, $p<0,001$) without changes in mortality (24,2% vs 20,7%). It was also observed a decrease in hospital acquired infection (9,8% vs 16%, $p<0,001$). Patients needed less MV with more days on MV, more vasopressors and more decubitus prono.

Conclusions: the management of patients with severe influenza A(H1N1) has changed over the years without changes in mortality. SEMICYUC 2012 recommendations have allowed to improve early diagnosis and the use of steroids. It remains to improve the delay in treatment, the vaccination rate and the use of NIMV.

Keywords: Influenza A (H1N1)pdm09 virus infection, mortality, Critically ill, Outcome, therapeutic management, ICU.

Abstract word count: 222

Introducción

La gripe es un importante problema de salud tanto por la mortalidad que puede provocar (1,2), 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 (GTEIS), insuficiencia respiratoria aguda y Organización y Gestión. El propio GTEIS 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 (3-8). Gracias a esta gran base de datos, diversas publicaciones han estudiado el impacto de la pandemia del año 2009 (3,9-11) y han comparado las características de los pacientes afectados de Gripe A grave durante la pandemia respecto a los pacientes afectados en un periodo postpandemia (2010-2011). En el año 2012, la SEMICYUC desde el GETGAG publicó un documento de consenso con unas recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la Gripe A (H1N1)pdm09 en pacientes adultos graves hospitalizados en las UCI (10) 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 (<48h 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 dos trabajos han objetivado la importancia del retraso diagnóstico y de la adquisición intrahospitalaria de la infección en el pronóstico de estos pacientes (12,13). Ambos parámetros se han relacionado de manera independiente con la mortalidad, reforzando así la necesidad del diagnóstico y tratamiento precoz 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 UCI con el diagnóstico de Gripe A (H1N1)pdm09 en dos 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 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 en Investigación Clínica (CEIC) del Hospital

Universitario Joan XXIII de Tarragona y el análisis de este estudio fue aprobado por el CEIC 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 (CCPEEU) (14). Las manifestaciones clínicas incluyeron dos o más de los siguientes signos y síntomas: fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), tos, expectoración bronquial y mialgias. Dichas manifestaciones debían ir asociadas con signos clínicos de fallo orgánico o sistémico (insuficiencia respiratoria, inestabilidad hemodinámica, insuficiencia renal o alteración del nivel de consciencia). Los criterios de exclusión fueron pacientes menores de 15 años de edad y pacientes diagnosticados con influenza A (H3N2) o influenza B.

Los pacientes se clasificaron en dos grupos según el período 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 dos grupos homogéneos coincidiendo con la aparición de las citadas recomendaciones para el diagnóstico y manejo de la infección. Estas recomendaciones fueron publicadas en un documento de consenso (10) 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 UCI), comorbilidades, vacunación previa contra la gripe, temporada de la epidemia, gravedad de la enfermedad, tratamientos administrados (antivirales, fármacos inotrópicos, corticoides, ventilación

mecánica, terapia de sustitución renal) y mortalidad intraUCI. La gravedad de la infección fue medida con el índice Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) y el Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) en el momento de ingreso en UCI. La información fue proporcionada por los médicos de las UCI participantes de acuerdo con la historia clínica del paciente, datos de laboratorio y hallazgos radiológicos.

Definiciones

Las definiciones de las diferentes comorbilidades descritas se basaron en las expuestas en anteriores publicaciones de este registro (9,15). La coinfección respiratoria se definió como cualquier infección bacteriana respiratoria diagnosticada en un paciente con Gripe A(H1N1) al ingreso en UCI y el fracaso de la VMNI como la necesidad de VM en aquéllos pacientes quienes habían recibido VMNI inmediatamente a su ingreso en UCI como primera medida de soporte respiratorio en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda. El diagnóstico precoz de la infección fue aquél realizado en las primeras 48 horas de ingreso en el hospital (13) y la infección adquirida en el hospital se definió como aquella diagnosticada a partir del 7º día de ingreso en el hospital en pacientes que no hubiesen recibido tratamiento antiviral previamente (12).

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes y las continuas como media y desviación estándar (DE) cuando los datos siguieron una distribución normal o como mediana y rango intercuartílico (RI, 25-75%) cuando se alejó de la normalidad. Las diferencias entre los grupos se analizaron con la prueba del chi cuadrado (χ^2) 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 bivariante para evaluar los factores independientes asociados con la mortalidad para cada temporada. Se calcularon los odds ratio (OR) y los intervalos de confianza del 95% (IC). 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, USA) para Windows.

Resultados

Durante el periodo comprendido entre enero de 2009 y marzo de 2015 se incluyeron en el registro nacional GETGAG/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)vs46(14) años, $p < 0,001$] con más comorbilidades (insuficiencia cardíaca: 12,9%vs8,3%, $p < 0,001$, insuficiencia renal crónica: 9,7%vs5,9%, $p < 0,001$ y *diabetes mellitus*: 18,7%vs12,8%, $p < 0,001$), presentaron mayor gravedad al ingreso [APACHEII 18(7)vs15(7), $p < 0,001$] con más fallos orgánicos [SOFA 6(3)vs5(4) $p < 0,01$] y más coinfección bacteriana (21,1%vs15,2%, $p < 0,001$) sin objetivarse cambios en cuanto a la mortalidad de los pacientes en ambos grupos (Tabla 1).

La tabla 2 muestra los cambios en 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%vs61,1%, $p < 0,001$), sin cambios en el porcentaje de pacientes que recibieron oseltamivir en las primeras 48 horas (22,7%vs21,4%, $p > 0,05$). En la segunda etapa se administraron menos corticoides (39,7%vs44,9%, $p < 0,05$) con menos días de tratamiento [(7(5-12)vs6(3-10), $p < 0,001$), se utilizó en mayor porcentaje la VMNI (47,4%vs33,2%, $p < 0,001$) presentando los pacientes mayor proporción de fracaso a la misma (35,3%vs18,8%, $p < 0,001$) y aumentó el porcentaje de vacunación (11,1%vs1,7%, $p < 0,001$) (Tabla 2).

Los pacientes en el segundo periodo presentaron una disminución de la infección adquirida en el hospital (9,8%vs16%, $p < 0,001$), fueron sometidos en menor proporción a ventilación mecánica invasiva (VM, 66,5%vs71,7%, $p < 0,05$) con más días de ventilación [10(4-18)vs8(2-16), $p < 0,001$] y precisaron más soporte vasoactivo (56,9%vs48,5%, $p < 0,001$) y decúbito prono (21,9%vs16,1%, $p < 0,001$) (Tabla 1).

En ambas etapas el APACHEII, la adquisición intrahospitalaria de la infección, 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 dos 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 desde el año 2009, se ha modificado a lo largo de los años. 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 lo es 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 dos 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 (APACHEII) y más fallos orgánicos (SOFA) al ingreso en 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 UCI. En la segunda etapa también se objetivó un aumento de la incidencia de coinfección bacteriana similar al objetivado en otras series (16-20) 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 (20).

Las recomendaciones de la SEMICYUC incluían en primer lugar la toma precoz de muestras con la realización de tests 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 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 (21,22). Distintas organizaciones de la salud (5,23) coincidieron en que se debía administrar tratamiento antiviral lo antes posible (primeras 48 horas) 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 (OMS) 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 (24). Pese a todo, un informe posterior de un comité de expertos de la misma OMS sigue aconsejando el uso de oseltamivir como medicamento esencial (25). 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 sólo 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 dos 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 a 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 (26-32) 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 meta-análisis que incluía 23 estudios, objetivó un aumento de la mortalidad de los pacientes con Gripe A (H1N1) que habían recibido tratamiento corticoideo (33). La heterogenicidad 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 corticoideo en tan diversas situaciones, es que probablemente dichos beneficios no existen. En esta línea, en la segunda etapa se objetivó una reducción tanto en el porcentaje de 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 aumento 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 objetivó una elevada tasa de fracaso a la VMNI asociada a un peor pronóstico (34). Un reciente estudio ha demostrado de nuevo la importancia del fracaso a 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 (15). Por otro lado, otra publicación en 2013 objetivó una menor tasa de fracaso a la VMNI en un subgrupo determinado de pacientes en los que no había mayor mortalidad que en los pacientes intubados desde el inicio (35). 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, éste no se asoció de manera independiente con la mortalidad en ninguna de ellas.

Finalmente, las recomendaciones incluían la vacunación en 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 dicha etapa. Sin embargo, cabe tener presente que en el año 2009 en España no hubo disponibilidad de 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 UCI fue alrededor del 22%, similar a los datos previos de la cohorte española y dentro del rango objetivado en estudios de otros países (14-46%) (19,36-38). 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 (VIH), el retraso en el diagnóstico o la adquisición intrahospitalaria de la infección, se han descrito como variables relacionadas de manera independiente con la mortalidad (9,12,13,36,37,39-41). De todas ellas, las dos 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 ésta 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 trabajadores sanitarios o 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 éste 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 corticoideo en estos pacientes.

El presente trabajo adolece de ciertas limitaciones. Los periodos establecidos se han realizado en base a 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 antibioticoterapia 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, sólo se incluyeron adultos ingresados en las UCI españolas lo que hace que no se puedan generalizar los datos a otros países o en niños. Finalmente, el manejo de los pacientes no fue estandarizado y las prácticas se tomaron en cada centro según 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, diagnóstico y 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 objetivado 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 el inicio del tratamiento, limitarse la utilización de VMNI a pacientes seleccionados en este grupo de pacientes 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.

Grupo de estudio H1N1 GETGAG/SEMICYUC (orden alfabético según Comunidades Autónomas):

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 y Javier Fierro (Hospital del Poniente, Almería); Dolores Ocaña Fernández (Hospital Huerca-Overa, Almería); Rafael Sierra (Hospital Puerta del Mar, Cádiz); M^a Jesús Huertos y M^a Luz Carmona Pérez (Hospital Puerto Real, Cádiz); Juan Carlos Pozo Laderas, R. Guerrero, Juan Carlos Robles, Melissa Echevarría León y Alberto Bermejo Gómez (Hospital Reina Sofía, Córdoba); Enrique Márquez (Hospital Infanta Elena, Huelva); Manuel Rodríguez-Carvajal (Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva); Ángel Estella (Hospital del SAS de Jerez, Jerez de la Frontera); José Pomares, José Luis Ballesteros y Olga Moreno Romero (Hospital Universitario San Cecilio, Granada); Yolanda Fernández, Francisco Lobato, José F. Prieto y José Albofedo-Sánchez (Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga); Pilar Martínez, María Victoria de la Torre, María Nieto y Estefanía Cámara Sola (Hospital Virgen de la Victoria, Málaga); Miguel Ángel Díaz Castellanos (Hospital Santa Ana de Motril, Granada); Guillermo Sevilla Soler y Carlos Ortiz Leyba (Clínica Sagrado Corazón, Sevilla); José Garnacho-Montero, Rafael Hinojosa y Esteban Fernández, (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla); Ana Loza, Cristóbal León y Samuel González López (Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, Sevilla); Ángel Arenzana (Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla); Dolores Ocaña (Hospital de la Inmaculada, Sevilla); Inés Navarrete (Hospital Virgen de las Nieves, Granada), Medhi Zaheri Beryanaki (Hospital de Antequera, Málaga); Ignacio Sánchez y Manuel Pérez Alé (Hospital Nisa Sevilla Aljarafe, Sevilla); Ana M^a Poulet Brea (Hospital Quirón Málaga, Málaga); y Juan Francisco Machado Casas (Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén).

Aragón

Carlos Serón, Manuel Luis Avellanas, Arantxa Lander, S. Garrido Ramírez de Arellano y M.I. Marquina Lacueva (Hospital San Jorge, Huesca); Pilar Luque, Elena Plumed Serrano, Juan Francisco Martín Lázaro, Carlos Sánchez Polo, Isabel Gutiérrez Cia, Belén Jiménez Bartolomé y Carlos López Núñez (Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza); Ignacio González, José Ignacio Tomás Marsilla, Clara Jaques Andrés, Pablo Gutiérrez Ibañez y Pilar Araujo Aguilar (Hospital Universitario Miquel Servet, Zaragoza); José M^a Montón (Hospital Obispo Polanco, Teruel); y Paloma Dorado Regil (Hospital Royo Villanova, Zaragoza).

Asturias

Lisardo Iglesias, Carmen Pascual González, Brígida Quindós Fernández, Lorena Martín Iglesias, Lucía Viña Soria, Raquel Yano Escudero y M^a del Rosario Mtnes Revuelta (Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo); José M^a Quiroga Ruiz (Hospital de Cabueñes, Gijón); Águeda García-Rodríguez (Hospital Valle del Nalón, Langreo); y Marta Martín Cuadrado y Ana Luz Balán Mariño (Hospital San Agustín, Avilés).

Baleares

Lorenzo Socas, Pedro Ibáñez, Marcío Borges-Sa, A. Socas y A. Del Castillo (Hospital Son Llätzer, Palma de Mallorca); Ricard Jordà Marcos y Cristina Muñoz (Clínica Rotger, Palma de Mallorca); José M. Bonell Goytisolo y José Antonio Morales Carbonero (Hospital Quirón Salud Palmaplanas, Palma de Mallorca); Ignacio Ayestarán (Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca); M. Ángeles González López y Cecilia Vilanova Pàmies (Hospital Mateu Orfila, Palma de Mallorca); y Rossana Pérez Senoff y Marta Generelo López de Medrano (Hospital Comarcal de Inca, Palma de Mallorca).

Canarias

Sergio Ruiz-Santana, Juan José Díaz y Catalina Sánchez Ramírez (Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria); Montserrat Sisón (Hospital Doctor José Molina, Lanzarote); David Hernández, Ana Trujillo, Luis Regalado y Sonia Rodríguez Fernández (Hospital General la Palma, La Palma); Leonardo Lorente, Judith Cabrera Rivero y M^a Luisa Mora Quintero (Hospital Universitario de Canarias, Tenerife); Mar Martín (Hospital de la Candelaria, Tenerife); Sergio Martínez, J.J. Cáceres y Manuel Sánchez Palacio (Hospital Insular de Gran Canaria); y D. García Rodríguez y María Ripoll Lería (Hospital General de Fuerteventura, Fuerteventura).

Cantabria

Borja Suberviola y P. Ugarte (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander).

Castilla La Mancha

Fernando García-López y Rafael Sánchez Iniesta (Hospital General, Albacete); Ángel Álvaro Alonso, Antonio Padilla y Basi Martínez Palacios (Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan); M^a Luisa Gómez Grande, M^a Carmen Martín Rodríguez, Hasania Adbel-Hadi Álvarez, Alfonso Ambros Checa y Higinio Martín Hernández (Hospital General de Ciudad Real, Ciudad Real); Antonio Albaya, Alberto Silva Obregón, Carlos Marian Crespo, Carlos Armendáriz Estrella, Carmen

Benito Puncel y Eduardo Quirós Oyargue (Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara); Alfonso Canabal, Luis Marina y Ismael López de Toro (Hospital Virgen de la Salud, Toledo); Almudena Simón (Hospital Nuestra Señora del Prado, Toledo); y José María Añón (Hospital Virgen de la Luz, Cuenca).

Castilla y León

Juan B López Messa (Complejo Asistencial de Palencia, Palencia), M^a Jesús López Pueyo y Ortiz María del valle Sergio Ossa Echeverri (Hospital General Yagüe, Burgos); Zulema Ferreras y Juan C. Ballesteros Herraiz (Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca); Santiago Macías (Hospital General de Segovia, Segovia); José Ángel Berezo, Jesús Blanco Varela, Pablo Blanco Schweizer, Ángela González Salamanca y Luis Tamayo Lomas (Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid); Andaluz Ojeda Anzález, Ramón Cicuéndez Ávila y Francisco Javier Pérez G (Hospital Universitario, Valladolid); Antonio Álvarez Terrero (Hospital Virgen de la Concha, Zamora); Fabiola Tena Ezpeleta, Christian Sala y Oliverio López (Hospital Santa Bárbara, Soria); Zulema Páez; Álvaro García (Hospital Virgen de la Vega, Salamanca); Demetrio Carriedo Ule y Miriam Riesco Crespo (Complejo Asistencial Universitario de León-CAULE, León); Jesús Pino Rebolledo y Nicolás Hidalgo Andrés (Hospital Campo Grande, Valladolid); Ana Carolina Caballero Zirena (Complejo Asistencial de Zamora, Zamora); Belén Román García y Juan Bautista López Messa (Hospital General Río Carrión, Palencia); y María del Valle Ortiz y Sergio Ossa Echeverri (Hospital Universitario de Burgos-HUBU, Burgos).

Catalunya

Rosa M^a Catalán (Hospital General de Vic, Vic, Barcelona); Miquel Ferrer, Antoni Torres y Catia Cilloniz (Hospital Clínic, Barcelona); Sandra Barbadillo Ansorregui (Hospital General de Catalunya-Capio, Sant Cugat del Vallés, Barcelona); Lluís Cabré y Ignacio Baeza (Hospital de Barcelona, Barcelona); Assumpta Rovira (Hospital General de l'Hospitalet, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona); Francisco Álvarez-Lerma, Antonia Vázquez y Joan Nolla (Hospital del Mar, Barcelona); Francisco Fernández, Joaquim Ramón Cervelló y Raquel Iglesia (Centro Médico Delfos, Barcelona); Rafael Mañéz, J. Ballús y Rosa M^a Granada (Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona); Jordi Vallés, Emili Díaz, Marta Ortiz, C. Guía y Ignacio Martín-Loeches (Hospital de Sabadell, Sabadell, Barcelona); Joaquim Páez (Hospital Dos De Mayo, Barcelona); Jordi Almirall, Xavier Balanzó, Estel Güell y Juan Carlos Yébenes (Hospital de Mataró, Mataró, Barcelona); Jordi Rello, Elena Arnau, Marcos Pérez, César Laborda, Jesica Souto y Leonel Lagunes (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona); Iñaki Catalán (Hospital Sant Joan de Déu, Manresa); Josep M^a Sirvent, Nerea López de Arbina, Anna Baró Serra, Adriana Sánchez y Silvia M. Cuenca (Hospital Josep Trueta, Girona); Mariona Badía, Begonia Baseda-Garrido, Montserrat Valverdú-Vidal, Fernando Barcenilla, Mercedes Palomar y Xavier Nuvials (Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida); Pedro Garrido Benedicto (Hospital Sant Joan de Reus, Reus, Tarragona); Ferrán Roche Campo, M.F. Esteban, José Luna, Gaspar Masdeu Eixarch y Angels Pascual Diago (Hospital Verge de la Cinta, Tortosa, Tarragona); Juan M^a Nava, J. González de Molina, Josep Trenado y Ricard Ferrer (Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona); Zoran Josic y Montserrat Casanovas (Hospital de Igualada, Igualada, Barcelona); Francisco Gurri y Paula Rodríguez (Hospital Quirón, Barcelona); Alejandro Rodríguez, Laura Claverías, Sandra Trefler, María Bodí, Mónica Magret y Cristina Ferri (Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona); Rosa María Díaz (Hospital San Camil, Sant Pere de Ribes, Barcelona); Eduard Mesalles y Fernando Arméstar (Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona); Diego de Mendoza, Carmen Lomas Fernández y José Julián Berrade (Hospital Miquel Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona); Alfonso Bonet Saris y Marina Pechkova (Clínica Girona, Girona); Cristina Mora Jiménez (Hospital del Sagrat Cor, Barcelona); y Santiago Picos Gil (Clínica Diagonal, Barcelona).

Extremadura

Juliá-Narváez José, Manuel Robles Marcos, Vanessa Farje Mallqui, M^a Ángeles Santiago Triviño y Pablo Martínez García (Hospital Infanta Cristina, Badajoz); Alberto Fernández-Zapata, Teresa Recio, Abilio Arrascaeta, M^a José García-Ramos, Elena Gallego y Esther Saiz Rodrigo (Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres); Fernando Bueno (Hospital Virgen del Puerto, Plasencia, Cáceres); Mercedes Díaz, Noemí Gil Pérez y David López Hormigo (Hospital de Mérida, Mérida); Juan Diego Jiménez Delgado (Hospital Don Benito, Villanueva de la Serena, Badajoz); Pérez Frutos y M.J. Rivera Pinna (Hospital Perpetuo Socorro, Badajoz).

Galicia

M^a Lourdes Cordero, José A. Pastor, Luis Álvarez-Rocha, Alexandra Cenicerós Barros y Alejandra Virgós Pedreira (Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña); Dolores Vila (Hospital Do Meixoeiro, Vigo); Carmen Fernández González (Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol, Ferrol, A Coruña); Eleuterio Merayo, Víctor José López-Ciudad, Juan Cortés Cañones, Eva Vilaboy,

José Villar Chao, Francisco Savira Cid López, Pablo Vidal Cortés y Marcos A. Pérez Veloso (Complejo Hospitalario de Ourense, Ourense); Eva María Saborido, Enrique AlempartePardavila y Ana Ortega Montes (Hospital Montecelo, Pontevedra); Raúl José González (Hospital Miguel Domínguez, Pontevedra); Santiago Freita, Enrique Alemparte y Ana Ortega (Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra); Ana María López, Julio Canabal y Enrique Ferres (Clínica Universitaria Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña); Javier Blanco Pérez y M. Ortiz Piquer (Hospital LucusAugusti-HULA, Lugo); Santiago Freitas Ramos, Lucas LageCendón, Vanesa Gómez Casal, Sabela Vara Adrio, Eva Menor Fernández y Susana González Prado (H. Xeral-C.H.U. de Vigo, Vigo); y Antonio Varela Franco (Hospital Vithas Nuestra Señora de Fátima, Vigo).

La Rioja

José Luis Monzón y Félix Goñi (Hospital San Pedro, Logroño).

Madrid

Frutos Del Nogal Sáez, M. Blasco Navalpotro, Ricardo Díaz Abad y José Luis Flordelis Lasierra (Hospital Severo Ochoa, Madrid); M^a Carmen García-Torrejón (Hospital Infanta Elena, Madrid); César Pérez-Calvo y Diego López (Fundación Jiménez Díaz, Madrid); Luis Arnaiz, S. Sánchez-Alonso y Carlos Velayos (Hospital Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid); Francisco del Río, Miguel Ángel González, Mercedes Nieto y Carmen Sánchez Cesteros (Hospital Clínico San Carlos, Madrid); María Cruz Martín y José M^a Molina (Hospital Nuestra Señora de América, Madrid); Juan Carlos Montejo y Mercedes Catalán (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid); Patricia Albert y Ana de Pablo (Hospital del Sureste, Arganda del Rey, Madrid); José Eugenio Guerrero, María Zurita, Jaime Benítez Peyrat y Miriam Díaz Cámara (Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid); Enrique Cerdá, Manuel Álvarez, Carlos Pey, Eva Manteiga Riestra y Concepción Martínez-Fidalgo (Hospital Infanta Cristina, Parla, Madrid); Montse Rodríguez y Eduardo Palencia (Hospital Infanta Leonor, Madrid); Rafael Caballero, (Hospital de San Rafael, Madrid); Concepción Vaquero, Francisco Mariscal, S. García y Rico Cepeda (Hospital Infanta Sofía, Madrid); Nieves Carrasco, (Hospital Universitario La Princesa, Madrid); Isidro Prieto, A Liétor, R. Ramos, Rosario Cuadra Casas, Cruz Soriano Cuesta y Susana Sánchez Alonso (Hospital Ramón y Cajal, Madrid); Beatriz Galván, Juan C. Figueira, M. Cruz Soriano, BélenCivantos Martín y Alejandro Robles Caballero (Hospital La Paz, Madrid); P. Galdós, Bárbara Balandín Moreno y Sara Alcántara Carmona (Hospital Puerta de Hierro, Madrid); Fernández del Cabo (Hospital Monte Príncipe, Madrid); Cecilia Hermosa y Federico Gordo (Hospital de Henares, Madrid); Alejandro Algora (Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid); Amparo Paredes y Teodoro Grau Carmona (Hospital Sur de Alcorcón, Madrid); J.A. Cambroner, Esther López Ramos y Yaiza Ortiz de Zárate (Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid); Sonia Gómez-Rosado, Margarita Mas Lodo, Nieves Franco Garrobo, Silvia Álvarez Hernández y Teresa Honrubia (Hospital de Móstoles, Madrid); Luis Miguel Prado López (Hospital Sanitas La Zarzuela, Madrid); Esteban A. Lorente, J.A. Nin y Carlos Jaramillo Sotomayor (Hospital de Getafe, Madrid); Luis Arnaiz (Sanitas de Moraleja, Madrid); Esperanza Molero Silvero y Eduardo Morales Fernández de la Reguera (Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla", Madrid); Rosa M^a de la Casa Monje y Fátima Martín Serrano (Clínica Moncloa, Madrid); y M^a Victoria Trasmonte Martínez y M. Cruz Martín Delgado (Hospital de Torrejón, Torrejón de Ardoz, Madrid).

Murcia

Sofía Martínez (Hospital Santa María del Rosell, Murcia); F. Felices Abad, Isabel CremadesNavalon y Martín Vigil Velis (Hospital Universitario Reina Sofía, Murcia); Mariano Martínez, Domingo Martínez Baño y Enriqueta Andreu (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia); Sergio Manuel Butí, Bernardo Gil Rueda y Francisco García (Hospital Morales Messeguer, Murcia); Noemí Llamas Fernández (Hospital General Universitario Rafael Méndez, Lorca); Luis Herrera Para y Alejandro Ortín Freire (Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena); y M^a Rosa Navarro Ruiz y C.R. Hernández Romero (Hospital Los Arcos del Mar Menor, Murcia).

Navarra

Enrique Maraví-Poma, I. Jimenez Urra, Laura MacayaRedin y A. Tellería (Hospital Virgen del Camino, Pamplona); Josu Insanisti (Hospital de Navarra, Pamplona); Noelia Artesero García, Laura Macaya y Joaquín Lobo Palanco (Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona).

País Vasco

Nagore González, Pilar Marco, Loreto Vidaur, Estibaliz Salas y Ruth SalaberríaUdabe (Hospital Universitario Donostia, San Sebastián-Donostia); B. Santamaría y Tomás Rodríguez (Hospital de Basurto, Bilbao); Juan Carlos Vergara, Jose Ramón IruretagoyenaAmiano y Iratí Garrido Santos (Hospital de Cruces, Barakaldo, Bizkaia); Alberto Manzano (Hospital Santiago Apóstol, Vitoria-Gasteiz); Carlos Castillo Arenal (Hospital Txagorritxu, Vitoria-Gasteiz); Pedro María Olaechea y Higinio Martín Hernández (Hospital de Galdakao, Usansolo, Bizkaia); y Alejandro Martín López y Fernando Fonseca San Miguel (Hospital Universitario de Álava-Santiago, Vitoria-Gasteiz).

Valencia

José Blanquer, Nieves Carbonell y José Ferreres Franco (Hospital Clinic Universitari, Valencia); Roberto Reig Valero, A. Belenger y Susana Altaba (Hospital General de Castellón, Castellón); Bernabé Álvarez-Sánchez, José Cánovas Robles, Jaime Sánchez Francisco y Mar Ruiz Sánchez (Hospital General de Alicante, Alicante); Santiago Alberto Picos, Abilio ArrascaetaLlanes, Eugenio Herrero Gutiérrez y Alberto Fernández Zapata (Hospital Torrevieja Salud, Alicante); Ángel Sánchez-Miralles y José Luis Antón Pascual (Hospital San Juan, Alicante); Juan Bonastre, M. Palamo, Javier Cebrián, José Cuñat y Mónica GordónSahuquillo(Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia); Belén Romero, Santiago BorrásPallé y Javier de León Belmar (Hospital de Manises, Valencia); Rafael Zaragoza, Constantino Tormo y Susana Sancho Chinesta (Hospital Universitari Doctor Peset, Valencia); Virgilio Paricio (Hospital de Requena, Valencia); Asunción Marqués, S. Sánchez-Morcillo y S. Tormo (Hospital de la Ribera, Valencia); J. Latour (Hospital General Universitario de Elche, Valencia); M. Ángel García y Manuel Palomo (Hospital de Sagunto, Castellón); Francisco Tarín Royo y Pedro Manzano Hinojosa (Hospital de Denia, Alicante); M^a Salomé Sánchez Pino (Hospital Vega Baja, Alicante); Concha MaraguesnRibes y Rubén González Luis (Hospital de la Plana, Castellón).

Antolí Ribas del Hospital Nuestra Señora de Meritxell (Andorra) es también miembro del grupo.

Bibliografía

1. 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 Infectious Diseases*. 2015;15:573.
2. 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(3):177–83.
3. Martin-Loeches I, Rodriguez A, Bonastre J, Zaragoza R, Sierra R, Marques A, et al. Severe pandemic (H1N1)v influenza A infection: Report on the first deaths in Spain. *Respirology*. 2011;16(1):78–85.
4. 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(5):1166–9.
5. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, et al. Seasonal influenza in adults and children--diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(8):1003–32.
6. 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(4):592–8.
7. Kuster SP, Katz KC, Blair J, Downey J, Drews SJ, Finkelstein S, et al. When should a diagnosis of influenza be considered in adults requiring intensive care unit admission? Results of population-based active surveillance in Toronto. *Crit Care*. 2011;15(4):R182.
8. Blyth CC, Iredell JR, Dwyer DE. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*. 2009;361(25):2493.
9. 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(6):R286.
10. 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 Enf. Med Intensiva. 2012;36(2):103–37.
11. 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(1):R148.
12. 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(2):200–6.
 13. 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(1):337.
 14. Caliendo AM. Multiplex PCR and emerging technologies for the detection of respiratory pathogens. *Clin Infect Dis.* 2011;52(SUPPL. 4):S326-30.
 15. Rodríguez A, Ferri C, Martín-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(10):1307-1315.
 16. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med.* 2000;160(21):3243–7.
 17. 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):75–82.
 18. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Stelfox T, et al. Critically Ill Patients With 2009. *J Am Med Assoc.* 2014;302(17):1872–9.
 19. 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(3):R143.
 20. Martín-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(1):48-58.
 21. 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. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181c85229.
 22. Lee N, Chan PKS, Hui DSC, Rainer TH, Wong E, Choi K-W, et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis.* 2009;200(4):492–500.
 23. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza, Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Harper SA, Shaw M, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med.* 2010;362(18):1708–19.
 24. Ebell MH. WHO downgrades status of oseltamivir . *BMJ.* 2017; 358:3266.

25. 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 http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/21/applications/Oseltamivir_IHM_attachmentv2.pdf?ua=1 (Fecha última revisión 11/12/2017).
26. 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; 37:272-283.
27. Boudreault 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; 17:979-986.
28. 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; 183:1207-1214.
29. 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; 183:1200-1206.
30. Diaz 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; 64:311-318.
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; 53:326-333.
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; 142:583-592.
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; 19:249-256.
36. Presanis AM, Lipsitch M, Daniela De Angelis, 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. *Gac Sanit*. 2011;25(4):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. *Rev Esp Salud Publica*. 2017;84(5):547–67.
 40. Rodríguez A, Martín-Loeches I, Bonastre J, Olaechea P, Álvarez-Lerma F, Zaragoza R, et al. First influenza season after the 2009 pandemic influenza: report of the first 300 ICU admissions in Spain. *Med intensiva*. 2011;35(4):208–16.
 41. Lapinsky SE. H1N1 novel influenza A in pregnant and immunocompromised patients. *Crit Care Med*. 2010;38(4 Suppl):e52-7. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181c85d5f.

	2009-2011 n=1337	2013-2015 n=868	p
Edad, años, media (DE)	46 (14)	55 (14)	<0,001
Sexo, varones, n (%)	793 (59,4)	513 (59,1)	ns
Comorbilidades, n (%)	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
APACHE II, media (DE)	15 (7)	18 (7)	<0,001
SOFA, media (DE)	5 (4)	6 (3)	<0,01
Estancia en UCI, días, mediana (RI)	9 (4-18)	9 (4-19)	ns
Estancia Hospital, días, mediana (RI)	15 (9-27)	17 (10-29)	<0,01
Lugar de adquisición, n (%)			<0,001
Adquirido Comunidad	713/849 (84)	536/594 (90,2)	
Adquirido intrahospitalario	136/849 (16)	58/594 (9,8)	
Mortalidad en UCI, n (%)	277 (20,7)	210 (24,2)	ns
Coinfección bacteriana, n (%)	202 (15,2)	181 (21,1)	<0,001
Uso de VM, n (%)	833 (71,7)	547 (66,5)	<0,05
Días ventilación mecánica, mediana (RI)	8 (2-16)	10 (4-18)	<0,001
Uso de DVA, n (%)	645 (48,5)	493 (56,9)	<0,001
Uso de decúbito prono, n (%)	214 (16,1)	190 (21,9)	<0,001
Uso de HFVVC, n (%)	116 (10)	94 (11)	ns

DE: desviación estándar; RI: rango intercuartil; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC: insuficiencia cardiaca; IRC: insuficiencia renal crónica; DM: diabetes mellitus; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VM: ventilación mecánica invasiva; DVA: drogas vasoactivas; HFVVC: hemofiltración venovenosa continua.

Tabla 1.

Características descriptivas de los pacientes admitidos en UCI con infección por virus influenza A(H1N1)pdm09 en los dos periodos epidémicos.

	2009-2011 n=1337	2013-2015 n=868	p
Momento del diagnóstico, n (%)			<0,001
Precoz (diagnóstico ≤ 48 horas)	713/1166 (61,1)	536/757 (70,8)	
Tardío (diagnóstico 3-7 días)	453/1166 (38,9)	221/757 (29,2)	
Tratamiento con oseltamivir ≤ 48 horas, n (%)	286 (21,4)	197 (22,7)	ns
Corticoides, n (%)	487 (44,9)	340 (39,7)	<0,05
Días corticoides, mediana (RI)	7 (5-12)	6 (3-10)	<0,001
Uso de VMNI, n (%)	385 (33,2)	390 (47,4)	<0,001
Fracaso VMNI, n (%)	217 (18,8)	237 (35,3)	<0,001
Vacunación, n (%)	23 (1,7)	96 (11,1)	<0,001
RI: rango intercuartil; VMNI: ventilación mecánica no 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 dos periodos epidémicos.

	2009-2011		2013-2015	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Edad			1,02 (1,01-1,05)	<0,05
Enf 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; VMI: ventilación mecánica invasiva; HFVVC: hemofiltración venovenosa continua				

Tabla 3.

Factores asociados de manera independiente a la mortalidad en ambos periodos epidémicos estudiados.