



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



Gripe A (H1N1)v pandémica en UCI: ¿qué hemos aprendido?

Alejandro Rodríguez^a, Thiago Lisboa^{a,b}, Jordi Rello^{c,*} y el GETGAG/SEMICYUC (Grupo Español de Trabajo de Gripe A Grave/ SEMICYUC)

^aServicio de Medicina Intensiva, IISPV, CIBER Enfermedades Respiratorias, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, España

^bServicio de Medicina Intensiva, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

^cUnidad de Cuidados Intensivos, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

Al final del artículo se relacionan los integrantes del GETGAG/SEMICYUC.

RESUMEN

Palabras clave:

Gripe A
Gripe pandémica 2009 (H1N1)
Neumonía viral primaria
ARDS

Las características de la gripe pandémica 2009 son diferentes de las de la gripe estacional. En Australia-Nueva Zelanda (ANZIC) se multiplicaron por 15 los ingresos en la unidad de cuidados intensivos (UCI) en el invierno austral. Se comparan las características de la serie española de los primeros ingresos en UCI en julio con las series publicadas en Canadá y ANZIC hasta octubre de 2009. A diferencia de lo observado en España, sólo la mitad de los ingresos en Canadá y ANZIC se debió a neumonía viral primaria, mientras que la neumonía bacteriana fue más frecuente en los primeros. En todas las series, los jóvenes, muchos de los cuales no tenían comorbilidad, fueron la población más afectada. La obesidad, la patología pulmonar crónica, el embarazo y la cardiopatía fueron las comorbilidades más frecuentes. El diagnóstico mediante rt-PCR puede presentar un 10% de falsos negativos. El shock y la insuficiencia renal aguda fueron más frecuentes en la serie española. El 10-30% de los afectados requieren ingreso a UCI y 6 de cada 10 ventilación mecánica (VM), con una alta frecuencia de fracaso de la ventilación no invasiva (75%). La mortalidad fue similar entre las series (14-25%), aunque mayor en los pacientes que requieren VM (30%). La administración precoz (< 48 h de inicio de los síntomas) de oseltamivir se ha asociado a una mejor evolución. Por ello, su administración precoz en pacientes con factores de riesgo, o en quienes aun sin ellos presentan signos de progresión clínica, podría reducir el ingreso en la UCI y la mortalidad.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Pandemic influenza A (H1N1)v in the intensive care unit: what have we learned?

ABSTRACT

Keywords:

Influenza A
Pandemic influenza 2009 (H1N1)
Primary viral pneumonia
Acute respiratory distress syndrome

The characteristics of pandemic influenza 2009 differ from those of seasonal influenza. In Australia-New Zealand the number of admissions to the intensive care unit (ICU) increased by 15-fold in the southern winter. We compared the characteristics of the Spanish series of the first ICU admissions in July with those of series published in Canada and Australia-New Zealand up to October 2009. Unlike the situation in Spain, only half the admissions in Canada and Australia-New Zealand were due to primary viral pneumonia but bacterial pneumonia was much more frequent. In all series, young people, many of whom had no comorbidities, were the most frequently affected population. The most common comorbidities were obesity, chronic pulmonary disease, pregnancy and heart disease. Diagnosis through reverse-transcriptase polymerase chain reaction can have a false-negative rate of 10%. Shock and acute renal insufficiency were more frequent in the Spanish series. A total of 10-30% of patients required ICU admission and 6 of 10 patients required mechanical ventilation with a high frequency of failure of non-invasive ventilation (75%). Mortality was similar among the series (14-25%) but was higher in patients requiring mechanical ventilation (30%). Early oseltamivir administration (< 48h after symptom onset) has been associated with better outcome. Therefore, early administration of this drug in patients with risk factors or those who, although free from risk factors, show clinical progression, could reduce ICU admissions and mortality.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jrello.hj23.ics@gencat.cat (J. Rello).

Introducción

Las primeras descripciones¹⁻⁵ de pacientes críticos con gripe A (H1N1)v pandémica 2009 describen unas características que difieren sobre el comportamiento de la gripe estacional y requieren un enfoque diferenciado. En Australia y Nueva Zelanda (ANZIC) el ingreso de casos de gripe en unidades de cuidados intensivos (UCI) durante la primera ola en el invierno austral se multiplicó por más de 15 respecto de años previos⁴.

Pacientes con una historia de 3 a 5 días de síndrome gripal desarrollan hipoxemia con signos de compromiso respiratorio progresivo que en menos de 24 h requiere intubación y ventilación mecánica (VM). La secuencia típica es tos seca, seguida de fiebre elevada, a la que 72 h después se asocia hipoxemia. Por ello, no se debe demorar el inicio de tratamiento antiviral y estos pacientes deben ser rápidamente ingresados en el hospital con monitorización continua de la oxigenación. Los médicos que asisten a estos pacientes no deben confiarse de que se trate de pacientes jóvenes, con buena salud y ausencia de comorbilidades, porque estas características no excluyen el rápido desarrollo de insuficiencia respiratoria grave y muerte³. Algunas comorbilidades, como el asma, la obesidad o el embarazo, parecen incrementar el riesgo de presentar complicaciones graves³⁻⁵. La vigilancia cuidadosa del desarrollo de sobreinfección bacteriana, embolia pulmonar y complicaciones de la VM son fundamentales. El adecuado aislamiento respiratorio es una prioridad (www.msp.es) dado que la transmisión nosocomial es causa de hasta un 10% de los ingresos en UCI⁴.

En Europa, Reino Unido y España fueron los países más afectados en julio y esta experiencia inicial en España se publicó el 11 de septiembre⁵, constituyendo la serie de casos más larga de Europa hasta el momento. La respuesta coordinada de diversas sociedades ha permitido el desarrollo del proyecto InFACT (International Forum for Acute Care Trialists) de colaboración entre responsables de registros. Esta iniciativa mundial integra 5 bases de datos regionales para crear un registro común mundial de pacientes con gripe A⁶.

Como cualquier nueva enfermedad, la gripe A (H1N1)v pandémica crea un considerable grado de incertidumbre acerca de la disemi-

nación, la gravedad y las consecuencias. Esta incertidumbre alimenta el miedo, los comentarios y declaraciones inapropiadas que generan más desconcierto. Nada mejor que la información objetiva para combatirlas. Por ello, el objetivo de nuestras actuaciones fue recoger la información de la primera ola para ponerla a disposición de la comunidad científica durante la segunda ola, que ha alcanzado su pico a finales de noviembre (fig. 1). Este artículo compara la epidemiología y la historia natural de los primeros casos de gripe A (H1N1)v pandémica en España que requirieron ingreso en UCI durante el verano, con otras series publicadas en Canadá³ y en ANZIC⁴.

Epidemiología

La frecuencia de ingresos en las UCI españolas debido a neumonía primaria fue significativamente superior (90%) a la observada en Canadá (44%) y en ANZIC (48%). Por contrapartida, el porcentaje de neumonía bacteriana secundaria en ambas series^{3,4} fue significativamente mayor que el observado en España⁵, mientras que la exacerbación de obstrucción al flujo aéreo fue superior en el hemisferio sur y en Canadá, pero sin llegar a la significación (tabla 1).

La mayoría de pacientes fallecidos presentó neumonía viral primaria, que afecta particularmente a una población joven (mediana global de edad de 35 años), muchos de los cuales (30-60% según las series) no tienen comorbilidades (tabla 1). La obesidad, la patología pulmonar crónica, el embarazo y la cardiopatía fueron las comorbilidades más frecuentes observadas en las 3 series comparadas. Tres de cada 10 pacientes ingresados en las UCI³⁻⁵ presentaron un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 (obesidad) y en 1 de cada 10 el IMC fue superior a 40 (obesidad mórbida). Esta proporción de pacientes obesos asistidos en UCI por gripe A (H1N1)v está muy por encima de la proporción de la población española adulta con obesidad, la cual se sitúa en el 14,5% según datos del Ministerio Salud y Política Social^{7,8}. Este comportamiento coincide con lo observado en el estudio ANZIC⁴ y sugiere a este grupo de pacientes como un grupo de riesgo para las formas graves de gripe A (H1N1)v.

Aproximadamente el 10-30% de los pacientes hospitalizados requiere ingreso en UCI. Los pacientes críticos incluyen principalmente

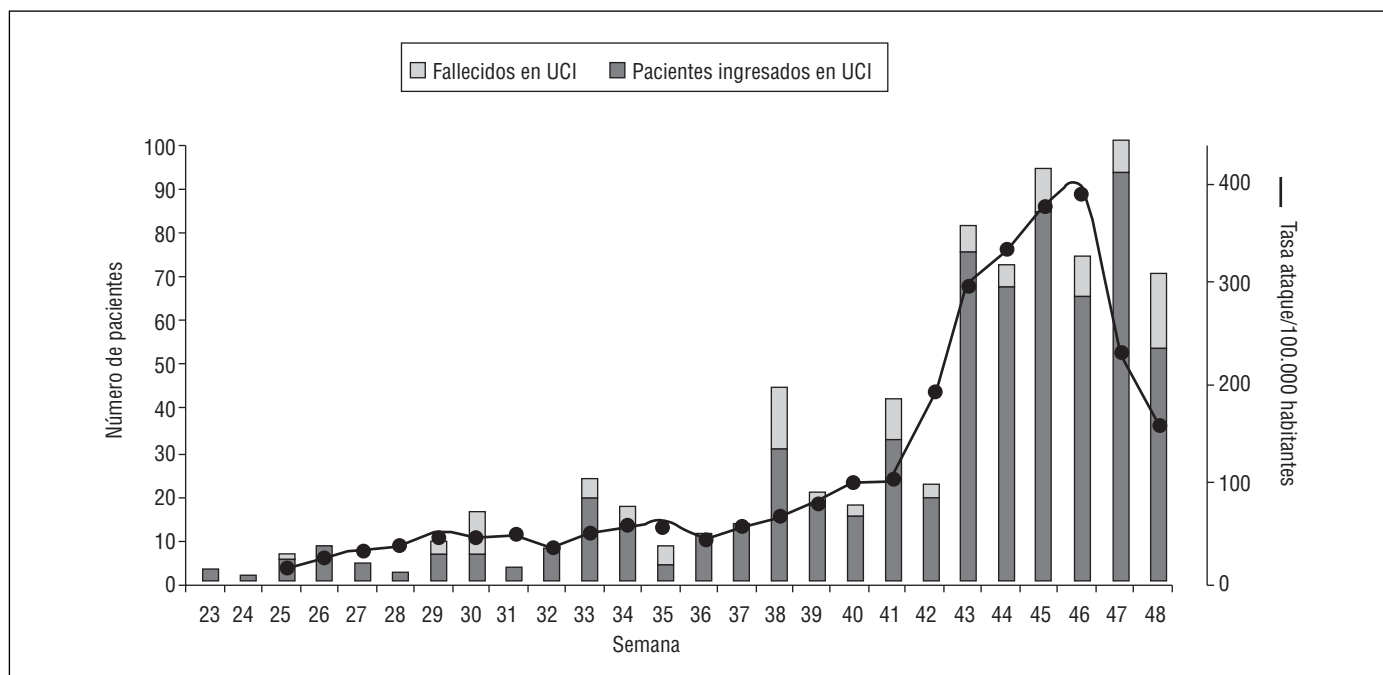


Figura 1. Tasa de ataque por 100.000 habitantes y número de pacientes ingresados y fallecidos en unidad de cuidados intensivos (UCI) durante las semanas epidemiológicas 23-48. Fuente: Base de datos GTEI/SEMICYUC.

Tabla 1
Características demográficas, comorbilidades, complicaciones y mortalidad de los 922 pacientes de las 3 series consideradas

VARIABLES	Rello et al ¹ (n = 32)	Kumar et al ^{3,a} (n = 168)	ANZIC ^{4,b} (n = 722)
Edad, media (DE) o mediana (IQ)	40,0 (13,9)	32,3 (21,4)	40 (26-54)
APACHE II, media (DE)	13,8 (6,4)	19,7 (8,7)	NI
SOFA, media (DE)	7,1 (3,3)	6,8 (3,6)	NI
Comorbilidades (n, %)			
Ninguna	15 (46,8)	117 (69,6)	229 (31,7)
Obesidad	10 (31,2)	56 (33,3)	-
Obesidad mórbida	4 (12,5)	28 (16,6)	172 (28,6)
Asma	5 (15,6)	38 (22,6)	231 (32,7) ^c
EPOC	4 (12,5)	16 (9,5)	-
Embarazo	2 (6,2)	13 (7,7)	66 (9,1)
Cardiopatía	2 (6,2)	25 (14,9)	74 (10,5)
Días hasta primera dosis de antiviral, mediana (IQ)	4 (1-8)	NI	NI
Días hasta hospitalización, mediana (IQ)	3 (2-5)	4 (2-7)	4 (2-7)
Días hasta ingreso UCI	1 (0-2)	1 (0-2)	NI
Días de VM, mediana (IQ) ^d	10 (1-21)	12 (6-20)	8 (4-16)
Días estancia UCI, mediana (IQ) ^d	11 (5-30)	12 (5-20)	7,4 (3-16)
Diagnóstico de ingreso, n (%)			
Neumonía viral	29 (90,6) ^e	74 (44,0)	336 (48,8)
Coinfección bacteriana	1 (3,2)	54 (32,1) ^e	140 (20,3) ^e
EPOC reagudizada	2 (6,2)	23 (13,7)	95 (13,9)
Complicaciones, n (%)			
Shock	20 (62,5) ^e	55 (32,7)	176 (24,3)
Insuficiencia renal aguda	7 (21,8) ^e	12 (7,1)	27 (3,8)
VMI	22 (68,7)	128 (76,2)	456 (64,6)
VMNI	8 (25)	55 (32,8)	NI
Fracaso de la VMNI	6 (7,5)	47(85,4)	NI
Terapias para la hipoxemia refractaria, n (%)			
Ventilación en pronó	8 (33,3)	5 (3,0)	NI
Óxido nítrico	1 (3,1)	23 (13,7)	NI
Ventilación de alta frecuencia (HFO)	-	20 (11,9)	NI
Membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO)	-	7 (4,2)	53 (7,3)
Opacidades en radiografía de tórax, 4 cuadrantes (%)	46,90%	41%	NI
Mortalidad a 28 días, n (%)	8 (25)	24 (14,3)	103 (16,9)

DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IQ: intercuartil 25-75; UCI: unidad de cuidados intensivos; VM: ventilación mecánica; VMI: ventilación mecánica invasiva; VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

^aIncluye casos probables y confirmados.

^bIncluye niños y adultos.

^cIncluye asma y EPOC.

^dIncluye sólo supervivientes.

^ep < 0,01.

a los que experimentan enfermedad respiratoria del tracto inferior rápidamente progresiva, insuficiencia respiratoria y distrés respiratorio agudo (ARDS) con hipoxemia refractaria. Aproximadamente el 40% de los pacientes presentó opacidades que afectaron los 4 cuadrantes de la radiografía de tórax al ingreso en UCI^{3,5}. Dentro de las complicaciones graves, la insuficiencia renal aguda con necesidad de utilización de técnicas de sustitución renal, fue significativamente más frecuente en la serie española (21,8%) respecto de Canadá (7,1%) y ANZIC, con sólo un 3,8%. Probablemente, el motivo de esta diferencia deba buscarse en la significativamente mayor incidencia de pacientes con shock (más del doble) en los pacientes ingresados en las UCI de España (tabla 1). Las manifestaciones extrapulmonares de la gripe A (H1N1)v, como miocarditis, rabdomiólisis y encefalitis, representan entre un 3 y un 10% de la presentación inicial de la enfermedad⁴ y deberá investigarse esta etiología en los pacientes ingresados durante la pandemia.

Clínica

Estos pacientes presentan inicialmente tos seca, seguida de fiebre alta durante 3-5 días, que progresa a una complicación generalmente respiratoria. La progresión suele ser muy rápida (inferior a 24 h) y la asociación de deposiciones diarreicas debe hacer sospechar alta carga viral. Una vez intubados y en ventilación mecánica, se suelen observar secreciones hemáticas. Si bien la neumonitis viral puede explicar por sí misma estos hallazgos, se deberán descartar complicaciones graves como la miocarditis. Llamativamente, estos cuadros se evidencian en pacientes muy jóvenes y en embarazadas, en los

Tabla 2

Indicadores clínicos de "progresión" que requieren ingreso hospitalario urgente con monitorización continua

1. Síntomas y signos sugestivos de alteración de la oxigenación o insuficiencia cardiopulmonar (taquipnea > 25/min o pulsioximetría < 95% respirando aire ambiente)
2. Síntomas y signos sugestivos de complicaciones del sistema nervioso central (convulsiones o disminución del nivel de conciencia)
3. Persistencia o aumento de la fiebre después de 3 días como evidencia de replicación acelerada o infección bacteriana secundaria
4. Deshidratación

cuales la ecocardiografía inicial es normal, pero desarrollan en menos de 24-48 h shock cardiogénico por miocarditis fulminante y muerte. Como hemos mencionado, la insuficiencia renal aguda grave no es infrecuente (5-20%) y podría estar relacionada con el shock y la rabdomiólisis. Es importante estar atentos e identificar signos de progresión clínica de la enfermedad (tabla 2), ya que estos pacientes, aun cuando impresionen estables, requieren un ingreso hospitalario bajo monitorización continua para un rápido diagnóstico de las complicaciones.

La presencia de coinfección bacteriana ha sido infrecuente en España (3%)⁶, a diferencia de lo observado en las otras series (20-30%)^{3,4}. Estudios previos sobre autopsias de pacientes fallecidos con influenza A, demostraron que muchas de esas muertes ocurrieron de forma concomitante con una neumonía bacteriana^{9,10}. El impacto de la coinfección bacteriana parece ser menor en la gripe A (H1N1). Sin embargo, un reciente estudio⁹ revisó 77 autopsias de pacientes falleci-

dos con gripe A (H1N1) confirmada. En 22 de ellos (28,5%) se hallaron evidencias histopatológicas de coinfección bacteriana. Si bien esta cifra coincide con los comunicados por Kumar et al³ y ANZIC⁴, el estudio tiene múltiples e importantes limitaciones. Las más destacadas se relacionan con la falta de datos clínicos de muchos pacientes y la diferente duración de la enfermedad, que oscila entre 1 y 25 días, lo cual obliga a tomar con sumo cuidado estos resultados. La baja incidencia de coinfección bacteriana en la serie española⁵ puede relacionarse con la temporada estival, en la cual se desarrolló la primera ola en España. Probablemente, cuando avance el frío el porcentaje de pacientes con coinfección bacteriana por *Streptococcus pneumoniae* se incrementará. Por ello, es importante que la población candidata a vacuna antineumocócica esté correctamente vacunada.

Dado que al ingreso de los pacientes no se dispone de confirmación microbiológica, cuando se presenta en forma de ARDS con neumonía hay que iniciar tratamiento antibiótico concomitante al tratamiento antiviral. Algunos datos sugieren que el uso de macrólidos tiene un efecto inmunomodulador, con incremento en la secreción de inmunoglobulina A antiviral en la mucosa respiratoria con reducción de los síntomas¹¹.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece basándose en muestras del tracto respiratorio superior: frotis nasal y faríngeo. Múltiples evidencias^{12,13} sugieren que el rendimiento del test de ELISA para diagnóstico del virus de la gripe A (H1N1)v es muy pobre cuando se lo compara con el rendimiento de la rt-PCR (reacción en cadena de la polimerasa en transcripción reversa) en tiempo real. No hay duda de que la rt-PCR es la técnica de elección para el diagnóstico. Sin embargo, 1 de cada 6 pacientes intubados y con neumonía viral primaria en la serie española^{6,14} tuvo una rt-PCR inicial negativa en frotis nasofaríngeo que posteriormente fue positiva en muestra de secreciones profundas respiratorias. Esto es coincidente con lo observado en ANZIC⁴ y otro estudio¹⁵ que evidenció 4 falsos negativos y 2 resultados equivocados cuando se probó la técnica de diagnóstico del CDC. El virus de la gripe A (H1N1)v pandémico 2009 tiene especial tropismo por el tracto respiratorio inferior, de tal manera que las muestras respiratorias (aspirado traqueal o lavado broncoalveolar [BAL]) parecen tener un mayor rendimiento en presencia de neumonía¹⁴. Bajo ninguna circunstancia debe retrasarse el inicio de prácticas de control de infección o el tratamiento antiviral si hay una alta sospecha de enfermedad por virus H1N1 pandémico. Si la prueba inicial es negativa, debe repetirse a las 48-72 h, preferiblemente con muestras del tracto respiratorio inferior. Algunos pacientes requieren 3 o más muestras¹⁴. Hay que recordar que los procedimientos que generan aerosoles, como la VM o las broncoscopias para obtener el BAL, deberían llevarse a cabo, si es posible, en habitaciones bien ventiladas, preferentemente de presión negativa y manteniendo una estricta protección personal completa (máscaras FFP2-3) del personal de salud que asiste al paciente. El ambú y la vía espiratoria del ventilador deben estar protegidos con un filtro de alta eficiencia.

Manejo general

Al tratarse de pacientes jóvenes con gran reserva funcional cardiorrespiratoria, los signos clásicos de gravedad considerados en la mayoría de las escalas de gravedad usadas de forma habitual^{16,17}, en la neumonía comunitaria no parecen tener utilidad. Tanto en la valoración inicial en el área de "triage" como durante la hospitalización debe monitorizarse de forma continua la saturación de oxígeno por pulsioximetría. La estratificación de la gravedad de estos pacientes a través de la escala SOFA¹⁸ en diferentes "códigos de triage", los cuales se relacionan con la prioridad de asistencia¹⁹, surge como un buen ejercicio teórico pero que debería ser probado en la práctica antes de recomendar su utilización. Hasta entonces, todos los pacientes con

taquipnea (FR > 24) deben ser valorados cuidadosamente, con pulsioximetría y radiografía de tórax. En caso de dudas sobre las características o extensión de las opacidades, una tomografía de tórax puede ser de ayuda para realizar una más exacta valoración de la gravedad del paciente²⁰. Se recomienda administrar oxigenoterapia de forma precoz para mantener saturaciones por encima del 90%. En la figura 2 se muestra una propuesta de algoritmo de manejo diagnóstico. Si a pesar del oxígeno a elevadas concentraciones, la saturación no mejora, no se debe demorar la intubación orotraqueal y el inicio de la ventilación mecánica. Entre 6-7 pacientes de cada 10 ingresados en las UCI³⁻⁵ requirieron VM invasiva (VMI) por hipoxemia grave. La ventilación en prono fue la estrategia de oxigenación más usada en España (33%), mientras que la ventilación de alta frecuencia (11,9%) y la oxigenación extracorpórea mediante ECMO (4-7%) tuvieron una importante presencia en Canadá³ y ANZIC⁴.

El papel que juega la ventilación no invasiva (VNI) en los pacientes afectados de gripe A (H1N1)v pandémica ha sido motivo de controversia. Entre el 25⁵ y el 33%³ de los pacientes ingresados en UCI recibieron esta modalidad de ventilación asistida, observándose una elevada frecuencia de fracaso (> 75%) (tabla 1). El nivel de gravedad de los pacientes que fracasaron fue similar al de los que recibieron VMI desde el inicio⁵, sugiriendo que tal vez estos pacientes no deberían haber sido candidatos a esta modalidad ventilatoria. Recientemente, la ERS (European Respiratory Society) y la ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) han respaldado un documento sobre el rol de la VNI en pacientes con gripe A (H1N1)v²¹. Los autores concluyen que, como regla general, la VNI no está recomendada como una alternativa de la VMI en pacientes afectados por el virus (H1N1)v. Sólo se podrá considerar la aplicación de VNI para prevenir el deterioro y la necesidad de intubación en pacientes con insuficiencia respiratoria moderada hipercápnica secundaria a exacerbación de una enfermedad pulmonar crónica por gripe A (H1N1)v o edema de pulmón cardiogénico, pero en ausencia de neumonía, disfunción multiorgánica e hipoxemia refractaria. Esta recomendación concuerda con la experiencia clínica^{3,5}.

El tratamiento del ARDS debe basarse en estrategias de ventilación protectora del pulmón. Los pacientes con hipoxemia refractaria pueden beneficiarse de balances negativos, posición en prono, o soporte respiratorio avanzado con ventilación de alta frecuencia u oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO)²². Nuestros datos sugieren la necesidad de implementar estas técnicas en España, tal como hacen otros países occidentales^{3,4}.

Tratamiento antiviral

El virus de la influenza A (H1N1) es sensible (susceptible) a los medicamentos antivirales inhibidores de la neuraminidasa: zanamivir y oseltamivir. Es resistente a los medicamentos antivirales del grupo adamantane: amantadina y rimantadina. Los virus de la influenza humana tipo A (H3N2) son resistentes a la amantadina y rimantadina, pero sensibles (susceptibles) al oseltamivir y zanamivir. Por lo tanto, en estos momentos, las recomendaciones para el tratamiento antiviral de casos presuntos de infección por virus de influenza A (H1N1)v requieren que se tenga en cuenta la posible infección por este nuevo virus, al igual que por los virus de la influenza humana y sus diferentes susceptibilidades antivirales²³.

Deben recibir tratamiento todos los pacientes con sospecha clínica y presentación grave que ingresen a UCI, aun antes de tener el resultado de las muestras para virus, tengan o no factores de riesgo. El tratamiento es más efectivo si se inicia dentro de las primeras 48 h del inicio de los síntomas, aunque este hecho no debe limitar su inicio más allá de este período. Un reciente estudio²⁴ en pacientes con influenza A (H3N2) ha demostrado que la administración de oseltamivir antes del cuarto día se asoció a una mayor reducción de la concentración de ARN viral. Por ello, el tratamiento se iniciará independientemente del tiempo de inicio de los síntomas, aunque se

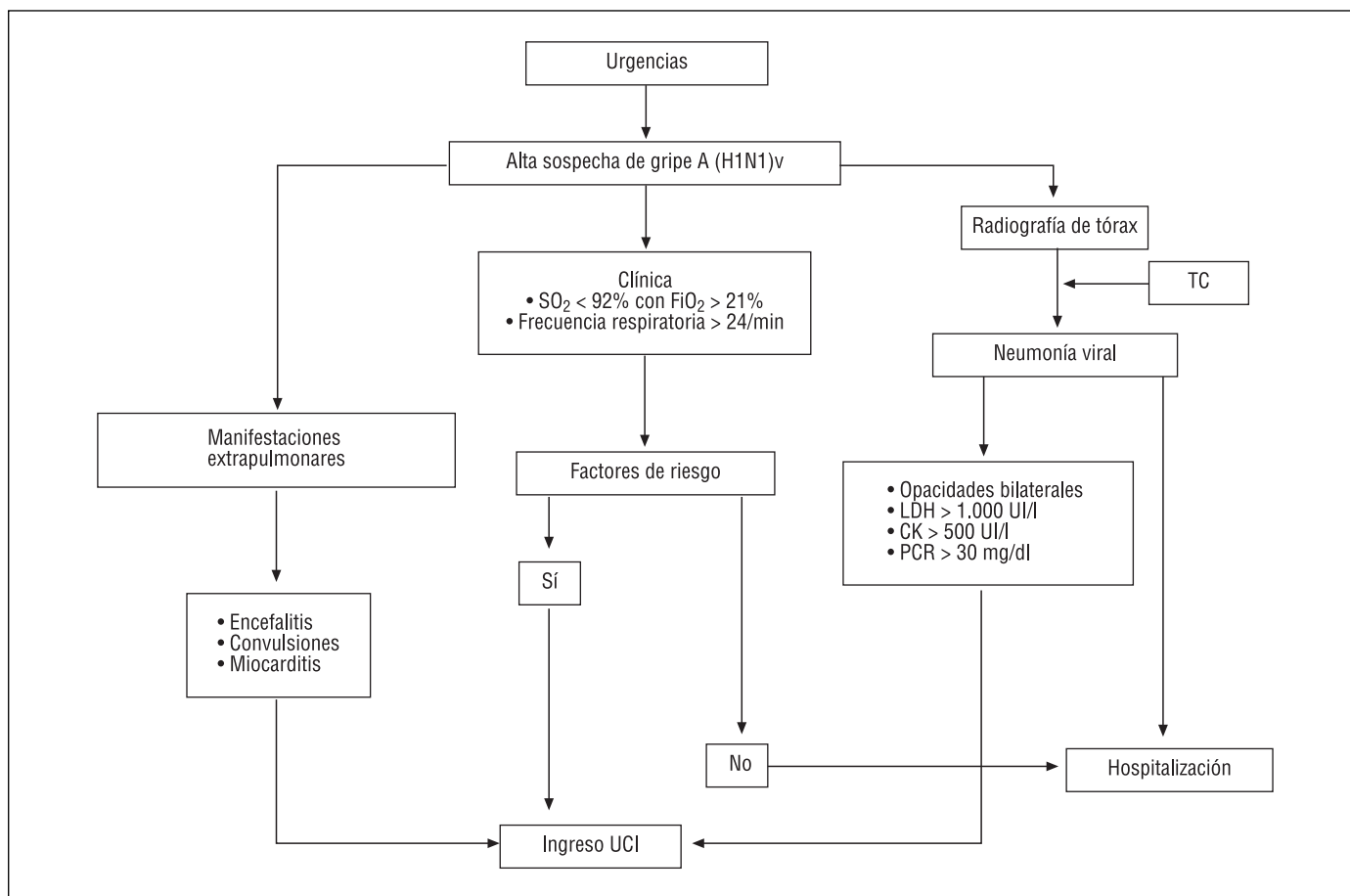


Figura 2. Algoritmo de diagnóstico de pacientes con sospecha de gripe A (H1N1)v. TC: tomografía computarizada; UCI: unidad de cuidados intensivos.

espera que su efecto pueda ser menor. A pesar de estas evidencias, el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la primera dosis de antiviral es prolongado (4 días)⁵. Posiblemente, el prolongado tiempo evidenciado hasta la hospitalización (3-4 días) en todas las series juegue un papel importante en el retraso del antiviral.

La dosis estándar de oseltamivir es de 75 mg cada 12 h por vía oral, y la duración del tratamiento habitual es de 5 días. En pacientes con neumonía grave e insuficiencia respiratoria que ingresan en UCI sería recomendable aumentar la dosis al doble (150 mg/12 h). La utilización de esta dosis ha sido una recomendación efectuada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2006 para casos de neumonía por virus de influenza A (H5N1)²⁵. Una dosis de 300 mg/día de oseltamivir durante 10 días se consideró una opción adecuada de tratamiento cuando la influenza A estacional cursara con neumonía grave²⁶.

El tiempo de tratamiento es otro punto a considerar; la evidencia sugiere que el *clearance* del virus se correlaciona con la resolución del cuadro^{27,28}. Un reciente estudio²⁴ evidenció una eliminación prolongada del virus en pacientes hospitalizados por influenza. En dicho estudio, más del 30% de los pacientes tuvieron rt-PCR positiva para el virus a los 7 días. La gravedad general, las comorbilidades y la edad fueron otros factores relacionados con un mayor tiempo de eliminación de los virus. Es por ello que, mientras no se disponga de otras evidencias, sería recomendable mantener el tratamiento durante 10-14 días excepto si la PCR en secreciones respiratorias se negativiza. Si tras suspender el tratamiento aparece deterioro clinicoradiológico, se considerará realizar una toma de muestras y una nueva tanda de tratamiento antiviral conjuntamente con tratamiento ATB para neumonía asociada a la ventilación, hasta descartar reactivación del virus mediante PCR negativa.

En pacientes con fracaso renal y enfermedad severa se debe ajustar la dosis en función del aclaramiento de creatinina y de la necesidad de depuración extrarrenal. En caso de fracaso renal agudo, se considerará iniciar la depuración extrarrenal de forma temprana, en cuyo caso no se debe reducir la dosis.

No está claro hasta qué punto el virus es el causante directo de la lesión pulmonar por alta carga viral o se trata de una reacción mediada por la inmunidad celular que lesiona el pulmón. Un reciente estudio translacional²⁹ observó que la infección por virus (H1N1)v en su presentación clínica leve o moderada induce una respuesta inmune típica. Sin embargo, en los cuadros clínicos más graves, con severo compromiso respiratorio (SDRA), la respuesta parece estar mediada por una precoz y elevada secreción de citocinas Th17 y Th1, las cuales, si bien se encuentran asociadas con la respuesta inmune mediada por células, también se han asociado a ciertas enfermedades inflamatorias como el asma. Tal vez esta vía podría explicar por qué los pacientes presentan un cuadro de SDRA casi exclusivamente pulmonar sin el componente habitual de disfunción multiorgánica evidente en otros tipos de SDRA por sepsis. Con independencia de si el mecanismo es de reacción inmune desproporcionada o de invasión viral, el uso de oseltamivir para inhibir la replicación viral parece crucial.

Un reciente metaanálisis³⁰ acerca de la utilidad del oseltamivir en el tratamiento de la influenza en pacientes sanos, ha concluido que los inhibidores de la neuroaminidasa tienen un pequeño efecto beneficioso contra los síntomas de la influenza en la población sana. Esto ha generado una gran expectación y mayor desorientación, tanto en el colectivo médico como en la población general. Sin embargo, este estudio³⁰ se basa en la gripe estacional y no considera las publi-

caciones recientes acerca del impacto del tratamiento antiviral en pacientes graves afectados de gripe A (H1N1) pandémica 2009. Excluye niños y adolescentes. Por ello, esta conclusión no puede generalizarse a la actual pandemia. Datos de la serie española⁵ evidencian un 50% de incremento en el riesgo de mortalidad (*odds ratio* = 2,90) cuando los pacientes reciben el tratamiento antiviral después de 48 h del inicio de los síntomas³¹. Estos datos son coincidentes con lo observado por Louie et al³² y por Jain et al³³. Así, nuestra estrategia de tratamiento coincide con la enunciada por la OMS (www.who.com) de administrar antiviral con la mayor precocidad en los pacientes con factores de riesgo así como en pacientes sin factores de riesgo con fiebre que se prolongue más de 3 días o bien evidencien criterios de progresión clínica (tabla 2) de la enfermedad. No debe utilizarse zanamivir inhalado si hay enfermedad pulmonar, por el riesgo de precipitar broncospasmo³⁴. Tampoco debe administrarse nebulizado una vez reconstituida una solución, ya que este producto no está formulado para su reconstitución y al contener lactosa puede obstruir los filtros del respirador, además de no estar probada su seguridad, habiéndose comunicado casos de muerte después de su administración³⁵.

En pacientes con intolerancia al oseltamivir por vía enteral o bien en aquellos con sospecha de posible resistencia del virus, el zanamivir administrado de forma intravenosa puede ser una opción de tratamiento³⁶. Por el momento, sólo puede utilizarse como uso compasivo.

Corticoides

Los corticoides se han relacionado con una disminución del *clearance* viral en pacientes con influenza A (H3N2)²⁷, así como en infecciones por virus sincitial respiratorio³⁷ y SARS³⁸. Sin embargo, la presencia de neumonitis y la importancia de la respuesta inflamatoria en la aparición posterior de fibrosis pulmonar podría resultar un objetivo para su utilización. Un reciente estudio³⁹ observó que dosis bajas o moderadas de esteroides se asociaron con una significativa mejoría del daño pulmonar y de la disfunción multiorgánica así como con una baja mortalidad hospitalaria. Este estudio presenta importantes limitaciones, incluye sólo 13 pacientes, se administró hidrocortisona o prednisolona a dosis no equivalentes y carece de grupo control, por lo cual los resultados deben ser interpretados muy cautelosamente. Dado que no hay evidencias, la utilización de esteroides para pacientes con SDRA por H1N1 no puede ser recomendada.

Mortalidad

La mortalidad de la serie española (25%) fue superior a la registrada en Canadá (14,3%; $p = 0,35$) y ANZIC (16,9%; $p = 0,15$) aunque sin lograr significación. La interpretación de estos datos es difícil. En principio, ambos estudios^{3,4} incluyen población pediátrica, mientras que el estudio español no. El estudio ANZIC⁴ no registra el nivel de gravedad general de sus pacientes y esto hace difícil poder efectuar una adecuada comparación. Por su parte, y aunque la gravedad de los pacientes de Canadá³ es similar a la de los españoles, la mayor incidencia de pacientes en shock en esta última podría justificar un incremento en la mortalidad. De todas formas, los pacientes afectados por gripe A (H1N1)v podrían agruparse globalmente en los que requieren ventilación mecánica, con una mortalidad del 30%, y los que no han necesitado soporte ventilatorio, cuya mortalidad fue del 0% (fig. 3). Una mortalidad que resulta impactante no tanto por la frecuencia absoluta sino porque la población joven es la que se encuentra especialmente afectada.

Conclusiones

En resumen, la mayoría de ingresos en UCI (y muertes) se debe a neumonía viral primaria en pacientes jóvenes. Aunque determina-

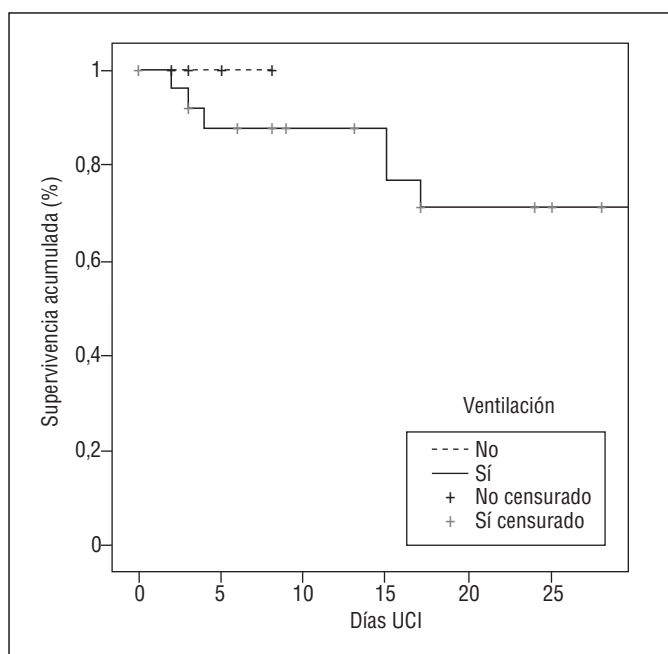


Figura 3. Mortalidad de los 32 pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos (UCI) españolas según reciban o no ventilación mecánica (Kaplan-Meier).

das poblaciones (obesos, embarazadas, asma) están expuestas a un riesgo superior, la ausencia de comorbilidades alcanza un porcentaje considerable de pacientes intubados. El uso de oseltamivir es tardío y poco generalizado. Estos datos sugieren que una estrategia más facilitadora de obtención del antiviral podría reducir el número de pacientes que requieren ingreso en UCI y la mortalidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Rosi Luque por su inestimable ayuda y soporte administrativo.

Relación de integrantes del GETCAG/SEMICYUC

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

Aragón: Manuel Luis Avellanas, Arantxa Lander, S. Garrido Ramírez de Arellano y M.I. Marquina Lacueva (Hospital San Jorge, Hues-

ca); Pilar Luque (Hospital Lozano Blesa, Zaragoza); Ignacio González (Hospital Miquel Servet, Zaragoza); José M. Montón (Hospital Obispo Polanco, Teruel); José M. Díaz, Pilar López-Reina y Sergio Sáez (Hospital Virgen de la Salud, Teruel).

Asturias: Lisardo Iglesias y Carmen Pascual González (Hospital Universitario Central de Asturias-HUCA, Oviedo); Quiroga (Hospital de Cabueñes, Gijón); Águeda García-Rodríguez (Hospital Valle del Nalón, Langreo).

Baleares: Lorenzo Socias, Pedro Ibáñez, Marcío Borges-Sa y A. Socias (Hospital Son Llatzer, Palma de Mallorca); Ricard Jordà Marcos (Clínica Rotger, Palma de Mallorca); José M. Bonell (USP, Clínica Palmaplanas, Palma de Mallorca).

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

Cantabria: Borja Superviola y P. Ugarte (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander).

Castilla-La Mancha: Fernando García-López (Hospital General, Albacete); Ángel Álvaro Alonso y Antonio Pasilla (Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan); M. Luisa Gómez Grande (Hospital General de Ciudad Real, Ciudad Real); Antonio Albaya (Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara); Canabal, Luis Marina (Hospital Virgen de la Salud, Toledo).

Castilla y León: Juan B. López Messa (Complejo Asistencial de Palencia, Palencia); M. Jesús López Pueyo (Hospital General Yagüe, Burgos); Zulema Ferreras (Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca); Santiago Macías (Hospital General de Segovia, Segovia); José Ángel Berezo y Jesús Blanco Varela (Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid).

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

Extremadura: Alberto Fernández-Zapata, Teresa Recio, Abilio Arrascaeta y M. José García-Ramos (Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres); F. Bueno (Hospital Virgen del Puerto, Plasencia).

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

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

Madrid: Frutos del Nogal Sáez y M. Blasco Navalpotro (Hospital Severo Ochoa, Madrid); Iñaki Catalán, H. Altaia, Manresa, M. Carmen García-Torrejón (Hospital Infanta Elena, Madrid); César Pérez-Calvo, Diego López (Fundación Jiménez Díaz, Madrid); Luis Arnaiz, S. Sánchez-Alonso y Carlos Velayos (Hospital Fuenlabrada, Madrid); Francisco del Río y Miguel Ángel González (Hospital Clínico San Carlos, Madrid); María Cruz Martín, José M. Molina (Hospital Nuestra Señora de América, Madrid); Juan Carlos Montejo (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid); Patricia Albert y Ana de Pablo (Hospital del Sureste, Arganda del Rey); José Eugenio Guerrero y Jaime Benítez Peyrat (Hospital Gregorio Marañón, Madrid); José A. Juliá, Enrique Cerdá, Manuel Álvarez y Carlos Pey (Hospital Infanta Cristina, Madrid); Montse Rodríguez y Eduardo Palencia (Hospital Infanta Leonor, Madrid); Rafael Caballero (Hospital de San Rafael, Madrid); Rafael Guerrero (Hospital Reina Sofía, Madrid); Concepción Vaquero, Francisco Mariscal y S. García (Hospital Infanta Sofía, Madrid); Almudena Simón (Hospital Nuestra Señora del Prado, Madrid); Nieves Carrasco (Hospital Universitario La Princesa, Madrid); Isidro Prieto, A. Liétor y R. Ramos (Hospital Ramón y Cajal, Madrid); Beatriz Galván, Juan C. Figueira y M. Cruz Soriano (Hospital La Paz, Madrid); P. Galdós (Hospital Puerta de Hierro, Madrid); Fernández del Cabo (Hospital Monte Príncipe, Madrid); Cecilia Hermosa y Federico Gordo (Hospital de Henares, Madrid); Alejandro Algorta (Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid); Amparo Paredes (Hospital Sur de Alcorcón, Madrid); J.A. Cambronero (Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid); Sonia Gómez-Rosado (Hospital de Móstoles, Madrid).

Murcia: Sofía Martínez (Hospital Santa María del Rosell, Murcia); F. Felices Abad (Hospital Universitario Reina Sofía, Murcia); Mariano Martínez (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia); Sergio Manuel Butí, Gil Rueda y Francisco García (Hospital Morales Messeguer, Murcia).

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

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

Valencia: José Blanquer (Hospital Clínic Universitari, Valencia); Roberto Reig Valero, A. Belenger y Susana Altaba (Hospital General de Castellón, Castellón); Bernabé Álvarez-Sánchez (Hospital General de Alicante, Alicante); Santiago Alberto Picos (Hospital Torrevieja Salud, Alicante); Ángel Sánchez-Miralles (Hospital San Juan, Alicante); Juan Bonastre, M. Palamo, Javier Cebrián y José Cuñat (Hospital La Fe, Valencia); Belén Romero (Hospital de Manises, Valencia); Rafael Zaragoza (Hospital Dr. Peset, Valencia); Virgilio Paricio (Hospital de Requena, Valencia); Asunción Marques, S. Sánchez-Morcillo y S. Tormo (Hospital de la Ribera, Valencia).

Bibliografía

- Pérez-Padilla R, De la Rosa-Zamboni D, Ponce de León S, Hernández M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, et al; for the INER working Group on influenza. Pneumonia and respiratory failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. *N Eng J Med.* 2009;361:680-9.
- Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macías AE, Pinto R, Espinosa-Pérez L, De la Torre A, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico. *JAMA.* 2009;302:1880-7.
- Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, CookDJ, Marshal J, Lacroix J, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. *JAMA.* 2009;302:1872-9.
- The ANZIC Influenza Investigators. Critical care Services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med.* 2009;361:1925-34.
- Rello J, Rodríguez A, Ibáñez P, Socias L, Cebrián J, Marqués A, et al; and the H1N1 SEMICYUC working group. Intensive Care adult patients with severe respiratory failure caused by influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit Care.* 2009;13:R148.

6. The InFACT global H1N1 Collaboration. InFACT: a global critical care research response to H1N1. *Lancet*. 2009; DOI:10.1016/S0140-6736(09)61792-X.
7. MSPS: Campañas 2007. Prevención de la obesidad infantil. Disponible en: <http://www.msps.es/campannas/campanas06/obesidadInfant3.htm>
8. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem L, Ribas Barba L, Quiles Izquierdo J, Vioque J, et al. Prevalencia de la obesidad en España: resultados del estudio SEEDO 2000. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:608-12.
9. CDC. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) – United States, May–August 2009. *MMWR*. 2009; 58:1–4.
10. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis*. 2008;198:962–70.
11. Sawabuchi T, Suzuki S, Iwase K, Ito C, Mizuno D, Togari H, et al. Boost of mucosal secretory immunoglobulin A response by clarithromycin in paediatric influenza. *Respirology*. 2009;14:1173–79.
12. Faix DJ, Sherman SS, Waterman SH. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*. 2009;361:728–9.
13. Blyth CC, Iredell JR, Dwyer DE. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*. 2009;10.1056/NEJMc0909049.
14. Rodríguez A, Sirvent J-M, Socías L, Martínez-Cuellar S, Rello J; for the H1N1 SEMICYUC working Group. Real-time reverse-transcription PCR in the diagnosis of influenza A (H1N1)v in intensive care unit adult patients. *Crit Care*. 2009;13:428.
15. Ellis J, Iturriza M, Allen R, Bermingham A, Brown K, Gray J, et al. Evaluation of four real-time PCR assays for detection of influenza A (H1N1)v viruses. *Euro Surveill*. 2009;pii:19230.
16. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336:243–50.
17. Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, Boersma WC, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58:377–82.
18. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996;22:707–12.
19. Christian MD, Haweryluc L, Wax RS, Cook T, Lazar NM, Herridge MS, et al. Development of a triage protocol for critical care during an influenza pandemic. *CMAJ*. 2006;175:1377–81.
20. Syrjäälä H, Broas M, Suramo I, Ojala A, Lähde S. High-resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 1998;27:358–63.
21. Conti G, Larsson A, Nava S, Navalesi P. On the role of non-invasive ventilation (NIV) to treat patients during the H1N1 influenza pandemic. Disponible en: http://dev.ersnet.org/uploads/Document/63/WEB_CHEMIN_5410_1258624143.pdf
22. The Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2009;302:1888–95.
23. Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, et al; Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*. 2009;360:2605–15.
24. Lee N, Chan PK, Hui DS, Rainer TH, Wong E, Choi KW, et al. Loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis*. 2009; 200:492–500.
25. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/oseltamivir2006_03_17/en/
26. Abdel-Ghaffar AN, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Hayden FG, Nguyen DH, De Jong MD, et al. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N Engl J Med*. 2008;358:261–73.
27. Lee N, Chan PKS, Choi KW, Lui G, Wong B, Cockram CS, et al. Factors associated with early hospital discharge of adult influenza patients. *Antivir Ther*. 2007;12:501–8.
28. Leekha S, Zitterkopf NL, Espy MJ, Smith TF, Thompson RL, Sampathkumar P, et al. Duration of influenza A virus shedding in hospitalized patients and implications for infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28:1071–106.
29. Bermejo-Martín JF, Ortiz de Lajarazu R, Pumarola T, Rello J, Almansa R, Ramírez P, et al. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Crit Care*. 2009;13:R201.
30. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C. Neuroaminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009;339:b5106.
31. Rello J, Rodríguez A; for the H1N1 SEMICYUC Working Group. Severe influenza A (H1N1)v in patients without any known risk factor. *Crit Care*. 2009;13:425.
32. Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California. *JAMA*. 2009;302:1896–902.
33. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med*. 2009;361:1835–44.
34. FDA Safety: Relenza (Zanamivir for inhalation) Dear healthcare professional Letter Jul 2000. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm175739.htm>
35. FDA Warning: Relenza (Zanamivir) inhalation powder must not be nebulized. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM186224.pdf>
36. Kidd IM, Down J, Nastouli E, Shulman R, Grant PR, Howell DCJ, et al. H1N1 pneumonia treated with intravenous zanamivir. *Lancet*. 2009;374:1036.
37. Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, Gala CL, Menegus ME, Suffin SC, et al. Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. *N Engl J Med*. 1986;315:77–81.
38. Lee N, Chan KC, Hui DS, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated coronavirus RNA concentration in adults patients. *J Clin Virol*. 2004;31:304–9.
39. Quispe-Laime AM, Bracco JD, Barberio PA, Campagne CG, Rolfo VE, Umberger R, et al. H1N1 influenza A virus-associated acute lung injury: response to combination oseltamivir and prolonged corticosteroid treatment. *Intensive Care Med*. 2009; doi:10.1007/s00134-009-1727-6.