



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Análisis de los Pacientes con Gripe
en la Unidad de Cuidados Intensivos**

D^a M^a del Carmen Lorente Conesa
2021



PROPUESTA DE EXPERTOS PARA TRIBUNAL DE TESIS

D. Aníbal Nieto Díaz, Presidente de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud, vista la solicitud de autorización de presentación de tesis doctoral, efectuada de conformidad con el artículo 21 del Reglamento por el que se regulan las enseñanzas de doctorado de la Universidad de Murcia, por **D^a M^a del Carmen Lorente Conesa** con DNI/NIE/NIU número **23049085A**, con el título "Análisis de los pacientes con gripe en la Unidad de Cuidados Intensivos" dirigida por Dr. Bernardo Gil Rueda y Dr. Alfredo Cano Sanchez, se formula propuesta de expertos que pueden formar parte del tribunal que ha de juzgarla, compuesta por los doctores que a continuación se relacionan:

Dirección del/la Doctorando/a a efectos de notificación:

D^a M^a del Carmen Lorente Conesa
C/ Río Quipar N^o 18 C.P. 30507
Población La Alcayna Provincia: Murcia País: España
Teléfono: 649625752 Fax: Email: mclorente86@gmail.com

1)	D. Gumersindo Gonzalez Diaz (Doctor/a en Medicina por la Universidad Murcia), DNI 34524614G , vinculado/a en la actualidad a Universidad de o a la institución /organismo JUBILADO - Real Academia de Medicina .Presidente/a
2)	D. Rubén Andújar Espinosa (Doctor/a en Medicina por la Universidad Murcia), DNI 09197227X , vinculado/a en la actualidad a Universidad de Murcia o a la institución /organismo .Secretario
3)	D^a Luna Carrillo Alemán (Doctor/a en Medicina por la Universidad Murcia), DNI 48653897L , vinculado/a en la actualidad a Universidad de o a la institución /organismo Hospital Universitario Torrevieja.Vocal
4)	D. Andrés Carrillo Alcaraz (Doctor/a en Medicina por la Universidad Murcia), DNI 22477853E , vinculado/a en la actualidad a Universidad de Murcia o a la institución /organismo Servicio Murciano de Salud...Suplente
5)	D. Manuel José Parraga Ramírez (Doctor/a en Medicina por la Universidad Murcia), DNI 77504437A , vinculado/a en la actualidad a Universidadde Católica San Antonio o a la institución /organismo Servicio Murciano de Salud...Suplente
6)	D. Fernando Javier Sotos Solano (Doctor/a en Medicina, por la Universidad Murcia), DNI 23060196m , vinculado/a en la actualidad a Universidad de o a la institución /organismo Hospital de la Vega Baja Orihuela...Suplente

Murcia, 5 de marzo de 2021

Firmado con certificado electrónico reconocido.
La información sobre el firmante, la fecha de firma y
el código de verificación del documento se encuentra
disponible en los márgenes izquierdo e inferior

Fdo.: El Presidente de la Comisión Académica

Firmante: ANIBAL NIETO DIAZ. Fecha: 03/03/2021 10:17:34. Emisor del certificado: C=ES,O=ACCV,OU=PKICCV,CN=ACCVCA-1201



Código seguro de verificación: RUXFMg22-FEh4Azy6-YZLN517x-pGE572Of

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 2

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 1 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>

Directores de la tesis:

Dr. Bernardo Gil Rueda
FEA de Medicina Intensiva
Hospital Universitario Morales Meseguer

Dr. Alfredo Cano Sánchez
Jefe Sección Unidad de Enfermedades Infecciosa
Hospital Universitario Reina Sofía
Profesor Universidad de Murcia

Esta Tesis ha sido realizada en la
Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Murcia
por la Licenciada en Medicina Dña. María del Carmen Lorente Conesa
para optar al título de Doctor.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Simón y Mari por enseñarme lo realmente importante en la vida, a valorar lo que tenemos y que con esfuerzo todo se puede conseguir. Por su trabajo incansable, por siempre tener tiempo para nosotros. Gracias.

A mi hermana, Carolina, por su apoyo y sus consejos legales.

A mi marido Chunshao, por tener tu apoyo incondicional en todos los momentos de mi vida, por darme lo más valioso que tenemos y estar siempre disponible a pesar de mis ausencias obligadas... Gracias por tu orientación y tus consejos para culminar el largo camino desde que se inicia este proyecto.

A mi hijo, Álvaro, la alegría de mi vida, mi niño incansable con su sonrisa infinita. Te quiero vida mía.

Al que siempre será mi jefe, Dr. Andrés Carrillo, GRACIAS, y lo escribo así con mayúsculas porque tu nos enseñaste el valor de la investigación, lo que significaba ser médico, la importancia de la humanización en la UCI... deseo ser un día la mitad de buen profesional que eres tú.

A mis compañeros, de la que considero siempre será mi UCI, porque cuando voy al HGU Morales Meseguer me siento como en mi casa. Gracias a todos los adjuntos de

Análisis de los Pacientes con Gripe en la Unidad de Cuidados Intensivos

la unidad por dedicarnos tantos momentos de formación y también, como no, de risas entre amigos.

A mi director de tesis Dr. Bernardo Gil, por el apoyo prestado, rápido y diligente, resolviendo las dudas que han surgido durante el transcurso de la misma.

Al Dr. Alfredo Cano, por tu apoyo y dedicación a mi tesis, sin ti esto no sería posible.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AP: Actividad de protrombina.

APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II.

ARN: Ácido ribonucleico.

BAL: Lavado broncoalveolar.

BAS: Broncoaspirado.

CPK: Creatin fosfoquinasa.

DM: Diabetes mellitus.

ECA: Enzima convertidora de angiotensina.

ECG: Electrocardiograma.

ECMO: Membrana de oxigenación extracorpórea.

EE.UU.: Estados Unidos.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FC: Frecuencia cardiaca.

FMO: Fracaso multiorgánico.

FR: Frecuencia respiratoria.

HA: Hemaglutinina.

HDFVVC: Hemodiafiltración venovenosa continua.

HTA: Hipertensión arterial.

Ig: Inmunoglobulina.

IN: Infección nosocomial.

IMC: Índice masa corporal.

IQR: rango intercuartílico.

IRA: Insuficiencia respiratoria aguda.

Kg: Kilogramos.

MARSA: *Staphylococcus aureus* meticilin resistente.

Mg: Miligramos.

Min: Minuto.

ml: mililitros.

mmHg: Milímetros de mercurio.

NA: Neuraminidasa.

NAVM: Neumonía asociada a ventilación mecánica.

NC: Neumonía por gripe sobreinfectada o neumonía complicada.

NV: Neumonía viral.

NO: Óxido nítrico.

NOS: Oxido nítrico sintetasa.

NP: Nucleoproteína viral.

NS1: Proteínas virales no estructural 1.

NS2: Proteína viral no estructural 2.

NT-proBNP: porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B.

OMS: Organización mundial de la salud.

OR: Odds ratio.

PC: Parada cardiaca.

PCR: Proteína C reactiva.

PCT: Procalcitonina.

Pdm: Pandémico.

PTTA: Tiempo de tromboplastina parcial activado.

RR: Riesgo relativo.

SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II.

SatO₂: Saturación de oxígeno.

SDMO: Síndrome de disfunción multiorgánica.

SDRA: Síndrome distrés respiratorio agudo.

SEMICYUC: Sociedad española de medicina intensiva y unidades coronarias.

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score.

TC: Tomografía computarizada.

TAD: Tensión arterial diastólica.

TAS: tensión arterial sistólica.

TCID: Dosis infecciosa en cultivo tisular.

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

VM: Ventilación mecánica invasiva.

VMNI: Ventilación mecánica no invasiva.

Vt: Volumen tidal o corriente.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	9
1.1. INTRODUCCIÓN	9
1.2. PERSPECTIVA HISTÓRICA DEL VIRUS DE LA GRIPE	11
1.3. EPIDEMIOLOGÍA	13
1.3.1. Generalidades	13
1.3.2. Factores de riesgo	14
1.3.3. Morbi-mortalidad	16
1.3.4. Medidas de prevención obligatorias	18
1.4. CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS DE LA GRIPE	20
1.4.1. Estructura del virus de la gripe	21
1.4.2. Aparición del virus en otras especies	23
1.5. TRANSMISIÓN DEL VIRUS	25
1.6. INFECCIÓN DEL HUÉSPED	27
1.7. FISIOPATOLOGÍA	29
1.8. CLÍNICA	30
1.8.1. Gripe no complicada	33
1.8.2. Gripe complicada	34
1.8.2.1. Complicaciones pulmonares	35
1.8.2.2. Complicaciones no pulmonares	40
1.9. GRAVEDAD EN EL HUÉSPED	43
1.10. DIAGNÓSTICO	45
1.10.1. Presentación radiológica	49
1.10.2. Hallazgos de laboratorio	50
1.10.3. Marcadores de sepsis. Procalcitonina	51
1.11. TRATAMIENTO	53
1.11.1. Inhibidores de la neuraminidasa	55
1.11.2. Antibióticos	59
1.11.3. Papel de la corticoterapia	61
1.12. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA EN PACIENTES CON GRIPE. PAPEL DEL SOPORTE RESPIRATORIO	65
1.12.1. Papel de la ventilación mecánica invasiva	66
1.12.2. Papel de la ventilación mecánica no invasiva	69

Índice

1.12.3. Papel de oxigenoterapia de alto flujo	75
1.12.4. Terapias de rescate: ventilación en decúbito prono	76
1.13. PRONÓSTICO	78
1.14. PREVENCIÓN. VACUNAS	82
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	86
2.1. HIPÓTESIS	87
2.1. OBJETIVOS	88
MATERIAL Y MÉTODOS	89
3.1. SELECCIÓN DE PACIENTES	90
3.1.1. Criterios de inclusión	90
3.1.2. Criterios de exclusión	90
3.1.3. Protocolo de ingreso en UCI	91
3.1.4. Evolución del enfermo en UCI	98
3.1.5. Protocolo alta de UCI	102
3.2. VARIABLES ESTUDIADAS	103
3.2.1. Definición de las variables estudiadas	106
3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	121
RESULTADOS	123
4.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA	124
4.1.1. Pacientes estudiados	124
4.1.2. Fecha de ingreso	124
4.1.3. Procedencia de los pacientes	124
4.1.4. Características demográficas: Edad, género, IMC y nivel de gravedad	125
4.1.5. Comorbilidades	125
4.1.6. Motivo de ingreso en UCI	125
4.1.7. Sintomatología	126
4.1.8. Técnicas diagnósticas de infección virus gripe	127
4.1.9. Pruebas de imagen: radiografía de tórax, TC y ecografía torácica	127
4.1.10. Parámetros analíticos	130
4.1.11. Microbiología	131
4.1.12. Tratamiento antiviral	133

4.1.13. Antimicrobianos	134
4.1.14. Tratamiento coadyuvante: esteroides, drogas vasoactivas y relajantes musculares	136
4.1.15. Necesidad de soporte respiratorio	138
4.1.16. Cánulas nasales de alto flujo con humidificación activa	139
4.1.17. Terapia secuencial. Ventilación mecánica no invasiva y cánulas nasales de alto flujo de oxígeno	140
4.1.18. Ventilación mecánica no invasiva	140
4.1.19. Ventilación mecánica invasiva	141
4.1.20. Traqueotomía	142
4.1.21. Terapias respiratorias de rescate: decúbito prono	142
4.1.22. Pacientes con insuficiencia respiratoria aguda	143
4.1.22.1. Necesidad de soporte respiratorio	143
4.1.22.2. Cánulas nasales de alto flujo con humidificación activa	144
4.1.22.3. Ventilación mecánica no invasiva	145
4.1.22.4. Secuencial: ventilación mecánica no invasiva y oxigenoterapia de alto flujo	145
4.1.22.5. Ventilación mecánica invasiva	146
4.1.23. Diagnóstico al alta	146
4.1.24. Complicaciones	146
4.1.25. Evolución de los pacientes	147
4.2. ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD HOSPITALARIA EN PACIENTES CON GRIPE: PREDICTORES DE MORTALIDAD HOSPITALARIA. ANÁLISIS UNIVARIANTE	150
4.2.1. Fecha de ingreso	150
4.2.2. Procedencia de los pacientes	150
4.2.3. Características demográficas: edad, género, IMC y nivel de gravedad	151
4.2.4. Comorbilidades	152
4.2.5. Motivo de ingreso en UCI	153
4.2.6. Sintomatología	153
4.2.7. Técnicas diagnósticas de infección virus gripe	154

Índice

4.2.8. Pruebas de imagen: radiografía de tórax, TC, ecografía torácica y ecocardiografía	154
4.2.9. Parámetros analíticos	157
4.2.10. Microbiología	160
4.2.11. Tratamiento antiviral	162
4.2.12. Antibioterapia	164
4.2.13. Tratamiento coadyuvante: esteroides, drogas vasoactivas y relajantes musculares	167
4.2.14. Necesidad de soporte respiratorio	169
4.2.15. Cánulas nasales de alto flujo con humidificación activa	170
4.2.16. Terapia secuencial. Ventilación mecánica no invasiva y cánulas nasales de alto flujo de oxígeno	171
4.2.17. Ventilación mecánica no invasiva	171
4.2.18. Ventilación mecánica invasiva	174
4.2.19. Traqueostomía	176
4.2.20. Terapias de rescate respiratorias: decúbito prono	176
4.2.21. Complicaciones	178
4.2.22. Diagnóstico al alta	179
4.2.23. Evolución	180
4.3. ANALISIS DE LA MORTALIDAD HOSPITALARIA EN PACIENTES CON GRIPE: PREDICTORES DE MORTALIDAD HOSPITALARIA. ANÁLISIS MULTIVARIANTE	183
4.4. COMPARACIÓN DE NEUMONÍA SECUNDARIA A GRIPE FRENTE A NEUMONÍA SECUNDARIA A GRIPE SOBREENFECTADA	184
4.4.1. Fecha de ingreso	184
4.4.2. Procedencia	185
4.4.3. Características demográficas: edad, género, IMC y nivel de gravedad	186
4.4.4. Comorbilidades	186
4.4.5. Sintomatología	187
4.4.6. Técnicas diagnósticas infección virus de gripe	188

4.4.7. Pruebas de imagen: radiografía de tórax, TC, ecocardiografía, ecografía torácica	188
4.4.8. Parámetros analíticos	191
4.4.9. Microbiología	193
4.4.10. Tratamiento antiviral	194
4.4.11. Antibioterapia	195
4.4.12. Tratamiento coadyuvante: esteroides, drogas vasoactivas y relajantes musculares	196
4.4.13. Necesidad de soporte respiratorio	198
4.4.14. Cánulas nasales de alto flujo	200
4.4.15. Terapia secuencial: cánulas nasales de alto flujo y ventilación mecánica no invasiva	201
4.4.16. Ventilación mecánica no invasiva	201
4.4.17. Ventilación mecánica invasiva	202
4.4.18. Traqueotomía	203
4.4.19. Terapias respiratorias de rescate: decúbito prono	203
4.4.20. Complicaciones	205
4.4.21. Evolución	206
DISCUSIÓN	209
5.1. EPIDEMIOLOGIA	211
5.2. FACTORES DE RIESGO	212
5.3. DIAGNÓSTICO	214
5.3.1. Presentación radiológica	215
5.3.2. Procalcitonina	216
5.3.3. Otros parámetros	216
5.4. TRATAMIENTO	217
5.4.1. Antivirales	217
5.4.2. Antibioterapia	220
5.4.3. Corticoesteroides	220
5.4.4. Relajantes musculares	222
5.5. COINFECCIÓN	223
5.6. PAPEL DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA	225

Índice

5.6.1. Ventilación mecánica invasiva	225
5.6.2. Ventilación mecánica no invasiva	227
5.6.3. Oxigenoterapia de alto flujo	232
5.6.4. Ventilación en decúbito prono	232
5.7. COMPLICACIONES DURANTE EL INGRESO	233
5.8. MORTALIDAD	235
PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES	238
CONCLUSIONES	241
BIBLIOGRAFÍA	243
COMUNICACIONES A CONGRESOS	254

INTRODUCCIÓN

1.1. INTRODUCCIÓN

El virus de la gripe adquirió importancia al originar una de las grandes pandemias del siglo XX. En dicho siglo se objetivó que la posibilidad de mutación y de recombinación con otros virus presentes en diferentes especies conlleva que su comportamiento sea impredecible y se precisen de nuevas investigaciones para combatir nuevas oleadas.

Se diferencian dos grandes grupos: los de tipo pandémico y los de tipo epidémico o estacional. Dentro de los mismos, podemos diferenciar a su vez los virus de la gripe A, B y C.

Los virus de la gripe A y B serán los causantes de las grandes epidemias en humanos mientras que el virus de la gripe C originará enfermedades banales que son insignificantes a nivel clínico. Los virus de la gripe B y C tienen una diversidad genética limitada y su mutación ocurre casi exclusivamente en humanos, por el contrario, el virus de la gripe A puede afectar a otras especies como aves salvajes u otros mamíferos donde puede mutar (1). Los virus de la gripe A se diferencian en función de la actividad de las glucoproteínas insertadas en la membrana lipídica, hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N), de las cuales se han descrito al menos 16 subtipos de H y 9 de N diferentes (2). Los virus de la gripe B no tiene la misma variación genética, por lo que no se pueden subdividir en función de la H o de la N. Sin embargo, se ha reportado la presencia de dos estirpes de la gripe B en humanos, denominadas “*Victoria*” y “*Yagamata*”.

A nivel molecular se diferencian en que los de tipo estacional presentan variaciones poco importantes, denominadas mutaciones o derivas antigénicas que definiremos más adelante, y los de tipo pandémico presentan reorganizaciones de su genoma, denominadas cambio antigénico, que originan que el virus afecte a un mayor número de población y de menor edad, ya que la población no presenta inmunidad frente a este tipo de virus (1).

1.2. PERSPECTIVA HISTÓRICA DEL VIRUS DE LA GRIPE

De las pandemias originadas por la gripe (Tabla 1), la más conocida previa a la pandemia de 2009 probablemente sea la gripe española, originada en 1918-1919 y que fue causante de la muerte de 20 a 40 millones de personas, matando a un mayor número de personas que la primera guerra mundial. Más tarde ocurrieron otras pandemias originadas por otros virus de la gripe, en 1947,1957,1968, 1977 y 2009 (3).

Año de pandemia	Subtipo de gripe
1889	H3N8 (Gripe rusa)
1918	H1N1 (Gripe española)
1947	H1N1
1957	H2N2 (Gripe asiática)
1968	H3N2 (Gripe Hong Kong)
1977	H1N1 (Gripe Rusa)
1997, 2003	H5N1: Gripe aviar
2009	H1N1

Tabla 1: Principales olas pandémicas del virus de la gripe.

En el 1997, surge la gripe aviar (H5N1) en Asia afectando inicialmente a 18 pacientes y causando un total de 6 muertos en Hong Kong. El virus se extendió rápidamente a través de las aves, originando gran cantidad de casos a nivel mundial que originaban un cuadro de insuficiencia respiratoria y conjuntivitis.

La pandemia de 2009, es la segunda más conocida y la que ha tenido mayor repercusión hasta el momento por el gran número de muertos que ocasionó, siendo de 18.500 fallecidos confirmadas con pruebas de laboratorio, aunque se estima que la cifra real es mucho más elevada, entre 105.700 a 395.600 (4,5). El virus fue detectado por primera vez en un niño de 10 años en California. Este virus, resultó ser triple recombinante con linaje proveniente de aves, cerdos y personas. El virus se originó en México y rápidamente se extendió a otros países. Afectó de manera predominante a pacientes con una edad comprendida entre los 22 meses y 57 años, mientras que en

Perspectiva histórica del virus de la gripe

Los pacientes de más de 60 años la afectación fue más leve, ya que se demostró que presentaban inmunidad cruzada con el virus de la gripe previos (5).

En Europa, durante la pandemia, hubo un total de 18.230 casos confirmados mediante pruebas de laboratorio de virus de la gripe A tipo H1N1, 88.244 consultas a urgencias y 10.040 ingresos hospitalarios debidos a gripe. Entre todos estos casos, 294 ingresaron en UCI y 149 murieron debido a gripe pandémica tipo H1N1. Desde el inicio de la epidemia, se estima que ha producido de 3 a 5 millones de casos debido a enfermedad grave y de 250.000 a 500.000 muertes cada año (6).

Las epidemias desarrolladas en 2013 y 2014 fueron causadas por el virus H7N9, se originaron en los mercados de aves de China y originó brotes en Europa y Estados Unidos (3).

1.3. EPIDEMIOLOGÍA

1.3.1. Generalidades

El virus de la gripe se transmite en humanos a través de la vía respiratoria, provocando epidemias que, por lo general, ocurren durante los meses más fríos, favorecido por condiciones de baja humedad. Estos meses se corresponderían de noviembre a abril en los países del hemisferio norte y de mayo a septiembre en el hemisferio sur.

Habitualmente, cuando sucede una epidemia de gripe prevalece una única cepa. Sin embargo, no siempre sucede esto, y en algunas estaciones conviven dos estirpes diferentes o cepas de un mismo subtipo, o bien dos subtipos distintos del virus, como, por ejemplo, en el caso del virus de gripe tipo A encontraríamos los subtipos H1N1 y H3N2. Otro ejemplo fue durante los años 2011-2012, en los que prevaleció la cepa del virus de la gripe A subtipo H3N2 pero co-circulaba los virus de la gripe B y el virus de la gripe pandémica subtipo H1N1. Las distintas cepas del virus de la gripe no se diferencian tanto en su sintomatología sino en el tipo de enfermos que afecta y su mortalidad (2).

La gripe en su presentación, muestra curva epidémica en forma de “U”, de manera que las tasas de ataque son mayores entre la población joven, mientras que la mortalidad suele ser máxima entre las personas de edad avanzada. La excepción fueron las pandemias de 1918 y en la de 2009 que presentaron curvas en “W”. Estas curvas en “W” se tradujeron en que la mayor mortalidad en estas dos gripes tuvo lugar en niños y jóvenes mientras que en el caso de la gripe estacional presentaba mayor mortalidad en adultos mayores de 65 años y niños de menos de 2 años.

Por ejemplo, los cuadros causados por el virus de la gripe H5N1 afectan más a niños y adultos jóvenes. Entre los casos descritos debidos a este tipo de cepa, la edad media fue de 18 años. Menos del 10% de los casos descritos se producen en pacientes mayores de 40 años, existiendo una ligera mayoría de mujeres y siendo más frecuente en los meses de invierno.

Otro ejemplo, es el caso del virus de la gripe H1N1, en él lo característico fue que uno de cada tres casos declarados eran jóvenes de menos de 18 años y sólo uno de cada diez mayores de 65 años (7).

1.3.2. Factores de riesgo

En la Tabla 2 se recogen los principales factores de riesgo asociados a la infección por virus de la gripe (8).

Edad
Aumento de morbimortalidad en mayores de 65 años
Aumento de mortalidad en adultos de 20-40 años en el caso de la gripe pandémica
Aumento de riesgo de ingreso hospitalario en niños menores de 5 años
Embarazo
Aumento de morbilidad en el tercer trimestre
Aumento de la mortalidad en la pandemia de 1918-1957
Aumento de ingreso hospitalario durante la pandemia de 2009
Riesgo fetal para las embarazadas ingresadas en el hospital por gripe
Inmunodepresión
Mortalidad más elevada en enfermos con trasplante de células hematopoyéticas, trasplante de órgano sólido o inmunodepresión o quimioterapia
Riesgo de mortalidad más elevado en enfermos con VIH con bajo niveles de CD4
Mortalidad aumentada en enfermos con inmunosupresores
Comorbilidades médicas
Presencia de cualquier comorbilidad: enfermedad neuromuscular, deterioro cognitivo, enfermedad pulmonar o cardiovascular, DM o enfermedad hepática
Comorbilidades individuales asociadas al ingreso
Susceptibilidad genética
Aumento de riesgo a ingreso hospitalario en enfermos con alelos tipo IFITM3

Tabla 2: Factores de riesgo asociados a aumento de la mortalidad y morbilidad en los enfermos con gripe (8).

Las comorbilidades son frecuentes, estando presente hasta un 32-84% de los pacientes afectados de gripe.

Una de las principales diferencias entre los enfermos de ola pandémica y la gripe estacional es que en el primer caso afectó sobre todo a enfermos sin comorbilidades (9).

Los factores de riesgo más importantes asociados a neumonía viral por gripe fueron: tabaquismo, hipertensión (HTA), EPOC, inmunosupresión, diabetes mellitus (DM) y enfermedad renal crónica (10). En los niños, las patologías notificadas con mayor frecuencia fueron las respiratorias (principalmente asma), la disfunción cognitiva y los trastornos convulsivos (11).

En relación a la vacunación, durante un brote epidémico, la tasa de ataque del virus en población vacunada estaría en torno a un 10 – 20% aunque podría ascender incluso a 45 – 50% (2).

La obesidad, como factor de riesgo, se debe probablemente a las dificultades añadidas de la ventilación mecánica en este tipo de pacientes o bien al posible papel inmunomodulador del tejido adiposo. Tres de cada 10 pacientes ingresados en UCI presentaron un índice de masa corporal superior a 30 kg/m² y uno de cada 10 superior a 40 kg/m² (12).

Además del embarazo o la obesidad, se consideran factores de riesgo asociados a un curso clínico más grave la presencia de EPOC y de cardiopatía isquémica (13).

Respecto a la tasa de ingreso hospitalario, fue mayor en el caso de la gripe A. Los pacientes afectados por virus de la gripe A subtipo H3N2, presentaron un 60,8% de hospitalizaciones en los mayores de 65 años comparado con 42% entre los enfermos que presentaron gripe B (13).

Asimismo, el país donde se desarrolla la enfermedad se relaciona con un peor pronóstico. Estas diferencias se explican en que existen países en los que las terapias de rescate no están disponibles de forma equitativa. Existen estudios que comparan la

mortalidad en México con la mortalidad en Canadá observando que los ciudadanos de éste último país, al tener disponibles terapias de rescate como la membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO) o el óxido nítrico (NO) presentaban una mortalidad de 22% en comparación con el 50% de los ciudadanos de México (14).

La carga viral medida en el exudado nasofaríngeo o en los cultivos de heces se ha relacionado también de forma indirecta con la gravedad de los enfermos (15), mostrando que los pacientes que presentan niveles de carga viral elevados tienen un mayor riesgo de muerte y disfunción multiorgánica (7).

Entre los subtipos de gripe A, los subtipos H1N1, H5N1 y H7N9 fueron los que causaron mayor número de infecciones a gran escala y mayor morbi-mortalidad (16).

1.3.3. Morbi-mortalidad

En general, las características demográficas de los pacientes afectados por los distintos virus de la gripe son parecidas entre sí y no se observan diferencias significativas (13). Cuando comparamos la gripe estacional con la pandémica, ésta última tiene lugar cada 20-30 años, con una sintomatología más grave, afectando a población más joven y sin comorbilidades previas (7). La mediana de edad de la gripe pandémica resultó ser de 47 años en la mayoría de los estudios (9) mientras que en la estacional fue de 71 años (17). Existen trabajos que no demuestran estas mismas conclusiones respecto al virus de la gripe pandémico: “la mortalidad y morbilidad del virus de la gripe H1N1 pandémico no origina enfermedad más grave que la originada por los virus de la gripe estacional. Durante la pandemia del año 2009 no se encontraron diferencias significativas en la gravedad clínica cuando se comparaban los enfermos afectados de gripe A subtipo H3N2 y H1N1 y gripe B” (13).

La gripe sea estacional o epidémica, se asocia a un aumento de la morbimortalidad, con aumento de incidencia por neumonía y del número de hospitalizaciones. A pesar de que, en la mayoría de los casos presenta un curso clínico benigno, alrededor de un 10-30% de los pacientes ingresados en el hospital requieren ingreso en UCI (11).

La mortalidad es de un 17% (18), estimándose en el caso del grupo de trabajo español una mortalidad hospitalaria global del 4,5%, con un 30-50% de fallecidos sin comorbilidades previas (11).

En el grupo de trabajo de enfermedades infecciosas de la SEMICYUC, se analizaron las diferencias epidemiológicas existentes entre la gripe H1N1 pdm y la H3N2. De los resultados obtenidos, concluyeron que el virus de H1N1 afectó a enfermos más jóvenes (50 vs 61 años), con menor número de comorbilidades, sobre todo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (19 vs 30%), insuficiencia cardiaca (10 vs 18%) o fracaso renal crónico (7,6 vs 14,5%). El grupo afectado por H1N1 pdm precisó más frecuentemente ventilación mecánica invasiva (VM) y terapias de rescate como el decúbito prono (19).

Los pacientes críticos ingresados sufrían enfermedad respiratoria del tracto inferior rápidamente progresiva, insuficiencia respiratoria y síndrome distrés respiratorio agudo (SDRA) con hipoxemia refractaria (12).

La mortalidad de la serie española (25%) fue superior a la registrada en otras series como la canadiense (14,3%) aunque estas diferencias de mortalidad no mostraran significación estadística. Esta diferencia en la mortalidad puede justificarse, al menos en parte, a que el estudio español no incluyó a población pediátrica, a diferencia del canadiense (14).

Las principales causas de muerte fueron por SDRA e hipoxemia refractaria así como complicaciones como la infección o la sepsis (20).

Los factores independientes relacionados con un incremento de la mortalidad fueron: mayor edad de los pacientes, mayor puntuación en el índice *Sequential Organ Failure Assessment Score* (SOFA), presencia de inmunosupresión, lesión renal, el haber recibido tratamiento esteroideo o la VM, la obesidad, virus de inmunodeficiencia

humana (VIH), hepatopatía crónica, infancia y el embarazo, así como el fracaso multiorgánico (FMO) que precise ingreso en UCI (21). También existe factores relacionados con el virus que influyen en la mortalidad como son: vacunación previa o el tratamiento precoz con oseltamivir (22).

En el estudio publicado por *Bai et al.* (23), la principal causa de muerte fue la hipoxemia refractaria. En esta serie de casos, únicamente dos factores de riesgo mostraron una relación con la mortalidad, la presencia de fiebre tras resolverse la disnea y un nivel más elevado del índice de gravedad *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II* (APACHE II). Estos datos coinciden con la serie canadiense y los del grupo de trabajo español, en los que los infectados que fallecieron presentaban mayor disfunción orgánica o gravedad medida por APACHE II y SOFA en el primer día de ingreso (20).

1.3.4. Medidas de prevención obligatorias

Durante el traslado del paciente se deberían llevar a cabo las precauciones estándar hasta la llegada a hospital. El enfermo con sospecha de gripe durante el transporte hospitalario, debería llevar mascarilla quirúrgica. Se evitarán, en la medida de lo posible, aquellos procedimientos que vayan a originar aerosoles. El personal sanitario llevará mascarillas tipo N95 que, gracias al tamaño de su filtro, es la recomendada por Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional de los EE.UU. para evitar la exposición al virus. Una vez en el hospital, en caso de ingreso, debería de permanecer aislado. En el caso de que se requieran procedimientos que vayan a generar aerosoles, tales como la intubación orotraqueal, soporte ventilatorio con presión positiva, administración de medicamentos por vía nebulizada, aspiración de secreciones o fisioterapia respiratoria se recomienda el ingreso del enfermo en habitaciones de presión negativas y el uso de filtros especiales tipo N95 y equipos de protección integral (24,25).

Análisis de los Pacientes con Gripe en la Unidad de Cuidados Intensivos

La higiene de manos es esencial, siendo obligatoria antes y después del contacto con el enfermo. Los mecanismos de aislamiento deben ser mantenidos hasta 7 días tras la resolución del cuadro. Tras el alta del enfermo, la habitación debe ser limpiada con desinfectantes con capacidad para inactivar el virus (70% etanol, 5% cloruro de benzalkonio y 10% hipoclorito sódico) (24).

1.4. CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS DE LA GRIPE

Los virus de la gripe son virus de ARN monocatenario, de sentido negativo, es decir, necesitan de una ARN polimerasa para poder ser traducido a ARN mensajero complementario, antes de su paso a ADN (2).

En la actualidad, se conoce la existencia de 4 tipos de virus de la gripe. De estos, 3 afectan a los seres humanos, que son los tipos A, B y C.

Los causantes de las epidemias estacionales son los virus gripales de tipo A y B. Dentro de la gripe A existen numerosos subtipos en función de la actividad de la H o de la N. Se han descrito al menos 16 subtipos con distintas moléculas de H (H1 a H16) y al menos nueve N distintas (N1 a N9). Los virus de la gripe B tienen una estructura similar a los de tipo A, pero a diferencia de aquella, no tienen subtipos al no presentar el mismo tipo de variación antigénica y genética en las moléculas H y N. No obstante, desde 2001 se han identificado dos tipos de estirpe de virus B diferentes, denominadas “Victoria” y “Yagamata”(26).

Los virus de la gripe tipo C se detectan con menos frecuencia y suelen causar infecciones leves, por lo que carecen de importancia desde el punto de vista de la salud pública. Por último, los virus de la gripe tipo D afectan principalmente al ganado y no parecen causar infección ni enfermedad en el ser humano (8,27,28).

Los virus de la gripe A, B y C se diferencian en estructura, posibles huéspedes, epidemiología y características clínicas (Tabla 3), pero presentan características comunes como la presencia de una cubierta derivada de la célula huésped, una envoltura de glicoproteínas y el genoma de ARN monocatenario y de sentido negativo (2).

	GRYPE A	GRYPE B	GRYPE C
Genética	8 segmentos	8 segmentos	7 segmentos
Estructura	10 proteínas virales	11 proteínas virales	9 proteínas virales
Huésped	Seres humanos, cerdos, equinos, aves y mamíferos marinos	Seres humanos	Seres humanos y cerdos
Epidemiología	Variaciones antigénicas mayores y menores	Variaciones antigénicas menores	Variaciones antigénicas menores
Clínica	Pandemias. Mortalidad en jóvenes	Adultos de edad avanzada. No pandemia	Leve.

Tabla 3: Tipos de virus de la gripe y sus diferencias (2).

1.4.1. Estructura del virus de la gripe

Los virus de la gripe pertenecen a la familia de los ortomyxovirus, son virus ARN monocatenario de sentido negativo. Para el éxito en su replicación y expansión, requieren de la creación de ARN mensajero para lo que será necesario el uso de la ARN polimerasa del huésped.

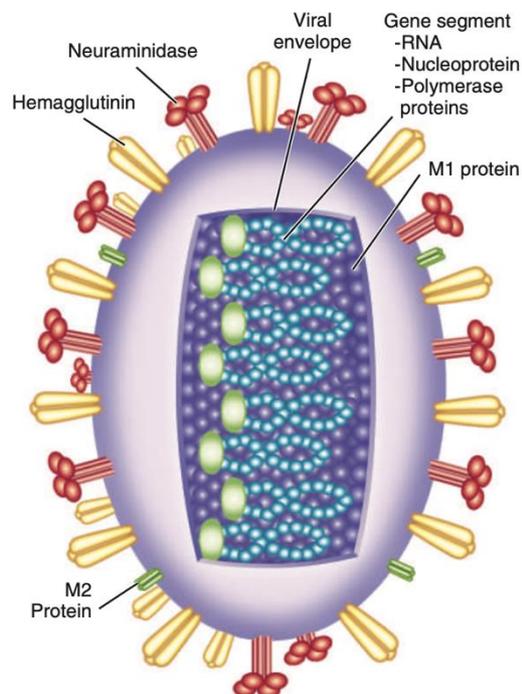


Figura 1: Estructura del virus de la gripe (2).

Características del virus de la gripe

El virus (Figura 1) está provisto de:

- *Envoltura filamentosa*, con proyecciones superficiales que constan de espículas, la H y N. La *espícula H* es la proteína de unión viral. De cada espícula de H puede desprenderse un virión intacto. La proteína H se une a ácido siálico expresado en el epitelio alveolar del huésped, siendo el trigger para la unión del virión y la que iniciara el contagio en el ser humano. La distribución de las proteasas capaces de escindir la H de virus, está restringida a las células de la mucosa respiratoria y digestiva, limitando la replicación a dichas áreas (2). La *N viral* es una enzima que cataliza la separación del ácido siálico terminal de las glicoproteínas que lo poseen y que permite la entrada de los nuevos viriones a las células infectadas (29).
- La molécula de la envoltura del virus, *la proteína M2*, que forma parte de la integridad de la membrana.
- Por dentro de la envoltura del virus, se encuentra *la proteína matriz, M1* cuya función es estabilizar al virión.
- En el interior del virión, existen 8 segmentos de *nucleocápside* físicamente distintos que codificaran las 11 proteínas virales, incluidas las proteínas H y N. Cada nucleocápside contiene un único segmento de ARN genómico íntimamente asociado a la nucleoproteína viral (NP) con las tres polimerasas unidas a un extremo (PB1, PB2 y PA).
- Dentro de las células infectadas se encuentran dos proteínas virales no estructurales (*NS1* y *NS2*).

La característica más relevante del virus, y la causante de su alta contagiosidad se denomina conjunto de variación antigénica. La variación antigénica afecta principalmente a las proteínas de su cubierta externa, las moléculas H y la N. En función del tipo de modificación que experimente el virus, será considerada variación mayor o menor, denominándose en función de ésta, *salto antigénico* o *deriva antigénica*. La deriva antigénica hace referencia a cambios antigénicos menores que ocurren con frecuencia en el virus y que afectan a moléculas H y/o N del virus. Los anticuerpos generados por la exposición a cepas previas no neutralizan esta nueva

variante del virus de forma tan eficaz como con el virus original. De esta forma, la nueva cepa sustituirá a la cepa anterior. Respecto a salto antigénico son cambios más notorios en las moléculas H o N, ocasionando enfermedades más generalizadas. Estos cambios antigénicos mayores dan lugar a virus contra los cuales la población posee una inmunidad previa escasa o nula, lo que los convierte en cepas de alto riesgo, causantes de las gripes pandémicas.

La afectación del virus de la gripe en la vía aérea, epitelio alveolar o su endotelio está causado por la propia patogenia del virus a través del tropismo que el virus tiene en las células epiteliales y la respuesta inmune innata que puede empeorar la lesión pulmonar (30).

Las nuevas mutaciones del virus de la gripe A subtipo H3N2 aparecen cada 3-5 años, mientras que las nuevas variantes antigénicas de gripe A H1N1 y virus de la gripe B aparecen menos frecuentemente, en general cada 3-8 años (29).

La epidemia de los años 2011-2012 se caracterizó por poseer los subtipos H3N2 más predominantemente, en los años 2012-2013 la gripe B y el virus H1N1, en los años 2013-2014 la gripe H1N1. Años anteriores predominaron preferentemente los virus A tipo H1N1 (26).

1.4.2. Aparición del virus en otras especies

A lo largo de los años, los virus de la gripe han sido detectados en otras especies animales como perros, aves, cerdos o incluso ballenas. Se especula que dichas especies han podido actuar como transmisores de la enfermedad o como ocurrió en el caso del cerdo o de aves usándolos como especie intermedia para su mutación y posterior difusión de la enfermedad en seres humanos (1). Dicha transmisión tendría lugar a través del contacto del ser humano con el animal enfermo, con sus excrementos o incluso con una mala higiene al comerlo. Los casos registrados en humanos con la

Características del virus de la gripe

gripe subtipo H5, H7 o H10 fueron relacionados con la convivencia doméstica con las aves.

1.5. TRANSMISIÓN DEL VIRUS

Los virus de la gripe se transmiten persona a persona a través de la vía respiratoria. Se sugieren tres modos potenciales de transmisión: micropartículas en suspensión, por contacto directo o indirecto. Aunque estos modos de transmisión están probados experimentalmente, continúan siendo inciertos y controvertidos, sobre todo, en lo relativo al control de la infección. La tos y el estornudo son capaces de generar partículas pequeñas de menos de 10 micras de diámetro, pudiendo mantenerse suspendidas en el aire y siendo capaces de infectar a varias personas. Las gotas más pesadas podrían caer a superficies pudiendo contagiar a través de contacto directo. Por otro lado, las partículas virales podrían depositarse en alguna superficie, en la que el virus continúe siendo infeccioso y así infectar por contacto indirecto a través de dicha superficie o fómite.

De las formas de transmisión descritas, la vía más plausible de infección sería a través de micropartículas en suspensión, como demuestran los brotes de gripe originados en aviones comerciales o los existentes de forma nosocomial. En contra de la transmisión por aerosoles, está que, de ser así, el personal sanitario debería llevar mascarillas con filtro y que los enfermos deberían de aislarse en habitaciones con presión negativa, situación que no se produce en la práctica clínica habitual. Este último supuesto, originó que se realizaran estudios aleatorizados en los que se asignó al personal sanitario a llevar mascarillas faciales N95 o quirúrgicas simples. El estudio demostró el mismo índice de infección en un grupo u otro, resultados que apoyan la existencia de otros tipos de transmisión (31).

Se ha detectado así mismo la transmisión del virus asociado a cuidados sanitarios, que se define como la presencia de sintomatología gripal acompañada de test de influenza positiva tras más de 96 horas desde su ingreso (32). En el registro realizado durante la epidemia de gripe por el grupo de trabajo de infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMICYUC), se define gripe nosocomial cuando el diagnóstico de la misma se realiza tras 7 días de estancia hospitalaria en un

Transmisión del virus

enfermo previamente asintomático sin sospecha de enfermedad viral o que no hubiera recibido tratamiento retroviral (33).

En un estudio realizado en UCI alemanas durante los años 2014-2015, se observó que el porcentaje de transmisión nosocomial era de un 35,5%, siendo mayor en pacientes hemato-oncológicos (32).

1.6. INFECCIÓN DEL HUÉSPED

Para el éxito de su adaptación en humanos como nuevo huésped (tanto por contagio directo como a través de su transmisión desde aves o cerdos), el virus de la gripe necesita asegurar su replicación. En el humano, el virus precisa mutaciones que permitan su replicación siendo el primer paso la unión a través de la proteína H viral a las proteínas de ácido siálico del epitelio alveolar (7).

Podríamos dividir la afectación por el virus en el huésped en tres grandes pasos (34). El primero de ellos, la infección del virus a través del epitelio alveolar y su replicación en dichas células. Durante este proceso jugarán un papel muy importante las secreciones respiratorias que intentarán evitar la replicación y la diseminación del virus. El segundo paso es la respuesta innata seguida de la respuesta adaptativa, intentando eliminar virus. El tercer paso consiste en el desarrollo de la inmunidad a largo plazo acompañado de la resolución del cuadro, donde existe un aumento de la susceptibilidad a las infecciones bacterianas.

Cuando el virus, a través de las secreciones respiratorias, entra en contacto con la mucosa de una persona susceptible, se une al epitelio del aparato respiratorio, donde pueden actuar inmunoglobulinas A a través del epitelio mucociliar para impedir su adhesión. Si logra sobrepasar este mecanismo de defensa inicial, tras su adhesión, el virus comienza a replicarse, lo que culmina en la muerte celular. En una persona que no haya tenido contacto previo con el virus, el pico de infección en su sistema inmune se produce a las 24-72 horas de la entrada; a diferencia de éste, el enfermo que haya tenido contacto previo con el virus a través de vacunas o por el contacto con virus de la gripe previos, se necesitan de 7-10 días tras la infección (29).

La muerte celular ocurre a distintos niveles: el ARNm celular se degrada, la expresión de la proteína PA del virus de la gripe induce una degradación generalizada de las proteínas expresadas al mismo tiempo de la célula huésped y por fenómenos de necrosis celular en sí mismos.

Infección del huésped

Antes de la muerte celular, se produce la liberación de viriones durante varias horas, que pueden infectar a células adyacentes, de manera que, en poco tiempo, las células del aparato respiratorio liberan nuevos viriones.

En el ambiente ácido de la célula infectada se genera un endosoma, donde la glicoproteína H sufre modificaciones estructurales. Este proceso, permite que los segmentos genéticos virales abandonen el virión y entren al citoplasma en un proceso conocido como “des-revestimiento”, ya que el endosoma se rompe liberándose ARN viral.

En el siguiente paso los segmentos virales son transportados al núcleo, donde PB1, PB2 y PA dirigirá la síntesis del ARN mensajero, sirviendo como ARN a los nuevos virus.

Finalmente, la glicoproteína N elimina ácido siálico de los receptores sobre la superficie celular o la envoltura viral, permitiendo a los virus “de novo” abandonar la célula infectada (Figura 2).

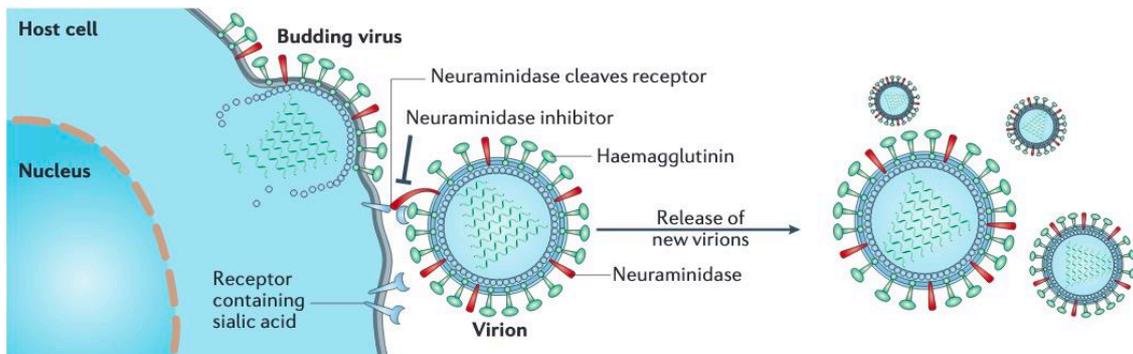


Figura 2: Infección del virus de la gripe (34).

Una de las proteínas relevantes que contribuyen a la extensión del virus, es la proteína no estructural NS1, que limita la respuesta innata del huésped. La proteína NS1 inhibe la señal de la proteinquinasa, inhibe el receptor IFN y desregula el procesamiento del ARN mensajero. Por tanto, aquellos virus que tengan una actividad reducida de NS1 son virus con mayor patogenicidad (7).

1.7. FISIOPATOLOGÍA

Se podrían diferenciar dos patrones anatomopatológicos; el de la neumonía viral primaria y el de la gripe no complicada (30).

La neumonía viral primaria es una complicación grave de la gripe en la que la infección alcanza por contigüidad el parénquima pulmonar afectando a células epiteliales y originando necrosis. En esta situación, aparece líquido serohemático en el interior de tráquea y bronquios, observándose una mucosa hiperémica, al tiempo que puede observarse traqueítis, bronquitis y bronquiolitis con pérdida de las células ciliadas del epitelio normal. También surgen focos hemorrágicos, hiperemia submucosa, edema e infiltrados celulares. Los espacios alveolares presentan neutrófilos y células mononucleares en distintas proporciones, mezclados con fibrina y líquido edematoso. Esta ocupación de líquido y proteínas en el espacio alveolar se correlacionará con los infiltrados pulmonares bilaterales causantes de la hipoxia, y que son definitorios de SDRA.

La gripe no complicada se asocia a anomalías significativas de los mecanismos de aclaramiento ciliar, de modo que disminuye el número de virus que se eliminan de las superficies celulares, pudiendo contagiar más fácilmente.

A nivel clínico, estos hallazgos anatomopatológicos se van a correlacionar con alteraciones de la función respiratoria como: disminución de los flujos forzados, aumento de la resistencia pulmonar total o disminución de la capacidad pulmonar total compatible con un aumento de la resistencia de las vías respiratorias menores de 2 mm de diámetro.

1.8. CLÍNICA

Los virus de la gripe estacional o pandémicos tienen una presentación clínica similar, diferenciándose únicamente en la población que afectan y sus complicaciones.

En la mayoría de casos, de forma inicial existe un periodo de incubación de 1 ó 2 días (8), seguido de un síndrome gripal con tos, fiebre, disnea, mialgias y malestar general. Además, pueden acompañarse de síntomas oculares como conjuntivitis, fotofobia o dolor con el movimiento ocular.

Existen síntomas o signos clínicos que son más característicos de cepas específicas; por ejemplo, la fiebre, la leucopenia o la proteína C reactiva elevada son más característicos de la gripe A subtipo H3N2 mientras que la diarrea, la leucopenia o la trombopenia son más típicas de la gripe B (35).

Se define como caso de síndrome gripal, aquel enfermo que presenta inicio súbito de fiebre de más de 38°C, tos, odinofagia o disnea en ausencia de otros diagnósticos. En muchos casos la sospecha de gripe es baja, lo que influirá en el pronóstico de los pacientes al conllevar que no reciban tratamiento antiviral de forma más precoz. Existen estudios que indican que durante el periodo gripal bien estacional o epidémica, casi un tercio de los enfermos críticos con sospecha de infección respiratoria de vías bajas eran diagnosticados de gripe y en la mitad de estos casos la gripe no era sospechada, lo que influyó de forma negativa en su pronóstico (26).

La presentación en los niños difiere a la de los adultos. En los niños se suele presentar con fiebre más elevada unido a convulsiones febriles o episodios de laringotraqueitis además de un predominio de los síntomas gastrointestinales respecto a los adultos (8).

Independientemente del tipo de virus de la gripe, la enfermedad gripal se divide en dos tipos de presentación en función si presenta o no complicaciones: gripe no complicada, más frecuente en la que se presentan síntomas sistémicos asociados a

sintomatología respiratoria sin complicaciones de fallo orgánico y la gripe complicada, más grave y que se caracteriza por neumonía viral o sobreinfección bacteriana.

El síndrome gripal también se puede presentar de forma nosocomial, definiéndose como aquellos enfermos que inician con clínica compatible con síndrome gripal a partir de las 96 horas de estancia hospitalaria (26). Según estudios realizados a través del registro de los afectados por gripe durante la epidemia de 2009, se observó que aquellos con adquisición de origen nosocomial eran enfermos con estancias hospitalarias o de UCI más prolongadas, y presentaban mayor mortalidad (33). En las series descritas, un 6,1% de los casos fueron de adquisición nosocomial (11). Además, el perfil de éstos enfermos era distinto, tratándose de enfermos más añosos, con mayor frecuencia inmunodeprimidos, con enfermedades hematológicas crónicas de base, y de mayor gravedad medida por índice SOFA (33).

En un estudio observacional y prospectivo realizado en 148 UCI españolas, se incluyeron todos los enfermos con gripe e inmunodepresión, definida como inmunodeficiencia primaria o secundaria a VIH, enfermedad neoplásica, inmunodeficiencia secundaria a fármacos citotóxicos. Del total de 2315 enfermos estudiados, 289 (12,5%) presentaban inmunodepresión. La mortalidad era significativamente mayor en los enfermos inmunocomprometidos (47,1% vs 20,1%; $p < 0,001$) así como la gravedad de la enfermedad, las tasas de infección asociada a cuidados sanitarios, el uso precoz de oseltamivir y la administración de esteroides (36). Además, el presentar inmunodepresión previa al ingreso en UCI condiciona el desarrollo de SDRA, siendo en éste grupo de enfermos 3 veces mayor que los enfermos que no presentan inmunodepresión (37).

Los enfermos con adquisición nosocomial del virus H1N1, en general, son enfermos más graves, que presentan un mayor consumo de recursos. Estos resultados se ven reflejados en un estudio observacional, multicéntrico y prospectivo que incluyó a 148 UCI españolas. Se incluyeron un total de 2035 pacientes, 1103 con gripe comunitaria y 224 con gripe de origen nosocomial, el resto de los pacientes no pudieron ser

Clínica

clasificados en ninguno de los 2 grupos anteriores. Los enfermos con neumonía nosocomial eran más añosos, con mayores índices de gravedad al ingreso medido por APACHE II y SOFA, más inmunodepresión, mayor número de enfermedades hematológicas y más necesidad de ventilación mecánica invasiva. Los de adquisición nosocomial, presentaron estancias en UCI más prolongadas (8 vs 12 días; $p = 0,001$), mayor estancia hospitalaria (14 vs 20 días; $p = 0,001$) y mortalidad (18,8% vs 39,2% $p = 0,001$) (38).

Los virus de la gripe pandémicos presentan mayor número de complicaciones respiratorias, shock o fracaso multiorgánico (9). Además, presentan mayor número de complicaciones cardiovasculares y renales siendo menos frecuentes las neurológicas (9).

En estudios realizados tras la pandemia de 2009, se encontró un aumento de riesgo de neumonía, ingreso en UCI o muerte en los enfermos afectados previamente por gripe estacional (9). Además, aquellos enfermos que requerían ingreso hospitalario debido a la gripe pandémica, solían precisar un ingreso más prolongado que los enfermos afectados por virus estacionales (13).

Durante los años 2010 y 2011 se recogieron en EE.UU. todos los enfermos con gripe, analizando tanto la gripe A y sus subtipos como la gripe B, observando que los pacientes que estaban afectados por gripe A subtipo H1N1 precisaban con mayor frecuencia VM así como estancias hospitalarias más prolongadas (13).

Durante la ola de la gripe H1N1 pandémica se realizó un estudio multicéntrico y prospectivo en Italia, en el que se reclutaron desde noviembre de 2008 hasta febrero de 2009 a enfermos con gripe confirmada mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Concluyeron que las manifestaciones extrapulmonares fueron más frecuentes en niños, siendo el principal factor protector de la evolución de la gripe la instauración de oseltamivir de forma precoz (antes de 48 horas). El SDRA en las series es más frecuente en adultos, desarrollándolo hasta un 23% de los pacientes (39).

En 2013 se publica un estudio prospectivo que incluye todos los casos de gripe confirmados mediante PCR en una región de China durante la pandemia de virus de gripe H1N1, y en el que los casos más graves de gripe fueron los que presentaron manifestaciones extrapulmonares como el shock, encefalitis o fracaso respiratorio (40).

1.8.1. Gripe no complicada

Los pacientes afectados por virus de la gripe comparten una sintomatología similar. La sintomatología característica del virus de la gripe H1N1 es parecida a la estacional, siendo los síntomas más frecuentes fiebre y tos.

Su período de incubación aproximado es de 1,5-3 días, tras el cual comienzan de forma brusca síntomas sistémicos como fiebre, escalofríos, temblor, cefalea, mialgia, malestar general o anorexia.

Los síntomas respiratorios que se presentan con mayor frecuencia son: tos seca, dolor faríngeo intenso, obstrucción nasal y rinorrea durante 3-5 días. La progresión hacia una complicación, que generalmente suele ser respiratoria, puede ser rápida (inferior a 24 horas) y la asociación a deposiciones diarreicas deben hacer sospechar alta carga viral (12).

En estas fases iniciales, el enfermo se encuentra postrado con rubefacción facial, piel caliente y sudorosa y ojos rojos acompañado de lagrimeo. La mucosa nasal y faríngea están hiperémicas pero sin exudados y a veces se acompañan de adenopatías cervicales dolorosas a la palpación.

Lo característico del virus de la gripe frente a otros virus respiratorios es el predominio de la sintomatología sistémica frente a síntomas respiratorios que en otro tipo de virus son más acusados (2).

Clínica

En ancianos, su modo de presentación puede ser diferente, predominando la aparición de síndrome febril, confusión o letargia frente a una sintomatología respiratoria menos evidente o incluso inexistente.

Tras esta fase se encuentra una fase de convalecencia que dura de 1 a 2 semanas hasta la curación completa y cuya sintomatología más frecuente es tos, astenia y malestar general.

1.8.2. Gripe complicada

Las complicaciones más frecuentes del virus de la gripe son las respiratorias en forma de neumonía o bien como exacerbación de enfermedades pulmonares crónicas.

Resulta clave identificar aquellos signos clínicos que nos indican la posible progresión de la enfermedad hacia complicaciones de tipo sistémico (12): síntomas o signos sugestivos de alteración de la oxigenación o insuficiencia cardiopulmonar (taquipnea > 25 rpm o saturación de O₂ (SatO₂) medido por pulsioximetría < 95% respirando aire ambiente); complicación del sistema nervioso central como convulsiones o alteración del nivel de conciencia; persistencia o aumento de la fiebre después de 3 días como evidencia de replicación acelerada o infección bacteriana secundaria y deshidratación, que se manifestara con complicaciones hidroelectrolíticas.

Entre las agudizaciones de patologías pulmonares crónicas se encuentra la exacerbación de EPOC o asma. De los virus causantes de la descompensación de la EPOC lo más frecuente son los virus de la gripe que se produce en un 33,7%. No obstante, cuando los virus de la gripe son los causantes de la agudización, la mortalidad es menor en comparación con los causados por otros tipos de virus (41).

En una serie publicada en 2014, la gripe se manifestó con las siguientes complicaciones: la más frecuente fue la neumonía (77%) seguida de infiltrados

pulmonares relacionados con shock (24,2%), fracaso renal (28,5%) o anomalías electrolíticas (11,5%) y exacerbaciones pulmonares crónicas (9%) (14).

En un estudio publicado por *Wiesen* y colaboradores objetivaron que los pacientes con lesión pulmonar aguda secundaria a infección por el virus de la gripe H1N1 presentaban mayor tasa de complicaciones respiratorias (100% vs 73%) y precisaban más frecuentemente ventilación mecánica o ingreso en UCI (96% vs 68%) en comparación a los infectados por otro tipo de virus (42).

De entre las complicaciones originadas por la gripe podemos encontrar: complicaciones pulmonares, musculares, cardíacas, síndrome de shock tóxico, complicaciones del SNC o síndrome de *Reye*.

1.8.2.1 Complicaciones pulmonares

Las complicaciones pulmonares más frecuentes asociadas a gripe son: neumonía viral primaria y la neumonía bacteriana secundaria o sobreinfectada, con distinta frecuencia en función de las series de casos. Existen otro tipo de complicaciones del sistema respiratorio, más leves como la traqueobronquitis y otras más graves como el SDRA.

La neumonía grave se define como la presencia de uno o más infiltrados en vidrio deslustrado junto a hipoxemia y necesidad de inicio de tratamiento con oxigenoterapia para mantener saturaciones por encima de 95%.

La neumonía bacteriana se origina en muchas ocasiones por distintos mecanismos originados por el virus que merman la inmunidad. El huésped en multitud de ocasiones presenta colonización bacteriana a nivel de mucosas; la gripe a través del ácido siálico origina la disrupción de esta barrera y propicia la infección por bacterias colonizantes. Otros mecanismos indirectos de coinfección son: a través de la disrupción originada en el caso de los neutrófilos o la mayor producción de citoquinas. La coinfección

Clínica

bacteriana durante la pandemia de 2009 era de un 30% en el caso del virus de la gripe H1N1, con diferencias en función de la cepa y el país (43).

La neumonía viral primaria se define como la aparición, durante la fase aguda de la gripe, de infiltrados pulmonares que afecta a 2 o más lóbulos, con cultivos de muestras respiratorias y hemocultivos negativos para crecimiento bacteriano (11).

La neumonía viral afecta con más frecuencia a personas con enfermedades crónicas fundamentalmente cardiopatía o broncopatía. Se caracteriza por presentarse como un síndrome gripal típico con progresión más rápida de la tos, disnea o cianosis, diferenciándose en la radiografía de tórax por no tener consolidaciones claras aunque si pueden presentar infiltrados bilaterales en relación a SDRA. El curso clínico de ambos tipos de neumonías es similar, aunque se diferencian en que la neumonía bacteriana debido a la coinfección presenta un lapso de tiempo de 1 a 3 semanas tras la mejoría parcial o total del cuadro gripal (44).

La neumonía bacteriana secundaria es bastante similar a la neumonía viral primaria. En las series españolas, hasta un 30% de los pacientes con neumonía viral inicial presentan durante el ingreso coinfección bacteriana (11). Su clínica se caracteriza por comenzar con el cuadro clínico inicial de gripe, seguido de una mejoría y tras esta, ente 4 y 14 días más tarde aparece fiebre, tos y expectoración acompañado de condensaciones en la radiografía de tórax (8).

Las bacterias causantes más frecuentes de coinfección son el *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* (45). La infección por *Streptococcus pneumoniae* muestra variaciones estacionales, existiendo un pico de incidencia durante los meses de invierno junto a las infecciones por el virus de la gripe. Existen estudios que comparan la incidencia de *Streptococcus pneumoniae* en el período estacional de la gripe y fuera del mismo. La detección de coinfección durante la pandemia de gripe ha sido variable según el país de notificación. En España, la cifra alcanzó el 17,5% siendo superior en países como Canadá o Australia (11). De los patógenos aislados con mayor

frecuencia en la serie nacional se encontraron *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*.

En un estudio publicado en 2015 por *Burgos et al.*, en el que se analizan 1150 episodios de neumonía secundaria a *Streptococcus pneumoniae*, se obtuvo como factor de riesgo la infección previa por gripe (riesgo relativo (RR) 1,2) (46).

Al comparar la enfermedad por *Streptococcus pneumoniae* en el período epidémico de gripe con el período postpandémico, los pacientes con enfermedad bacteriana concomitante dentro del período de gripe tenían peor evolución respiratoria junto a una mayor proporción de enfermos que sufrieron fracaso respiratorio, requiriendo estancias en UCI y VM de forma más frecuente. Aquellos con neumonía secundaria tenían peor pronóstico, precisando mayores tasas de ingreso en UCI (19,3% vs 24,7%, $p = 0,018$) y ventilación mecánica más prolongada (11% vs 15,1%, $p = 0,038$) (46).

En el registro realizado por el grupo de trabajo de la SEMYCIUC, publicado en 2016, aquellos con coinfección fueron los que más frecuentemente presentaban comorbilidades, estando dentro de este grupo aquellos enfermos afectados por el virus de la gripe A H3N2. En su trabajo comparan la coinfección en este grupo de enfermos con los pacientes afectados por H1N1, presentando como resultados el 26,5% de enfermos afectados por H3N2 frente a 14,4% de H1N1 (19).

En otras series de casos, como la descrita en 2014, la coinfección bacteriana resultó ser más elevada, hasta el 76% en enfermos con gripe H1N1 confirmada mediante PCR. De las coinfecciones descritas en dicha serie, las más frecuentes fueron: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus Influenzae*, *Moraxella Catarrhalis* y *Staphylococcus Aureus* (6).

En un estudio descriptivo publicado en 2016, se registraron hasta 44% de coinfección por *Streptococcus pneumoniae* de un total de 52 enfermos ingresados por gripe durante los meses de octubre de 2010 a abril de 2016 (47).

En el caso de que la neumonía sea asociada a cuidados sanitarios, el microorganismo causante se modifica siendo más frecuentes los patógenos multirresistentes como el *Staphylococcus Aureus meticilin resistente* (MARSA) o la *Pseudomonas aeruginosa* (48). La neumonía asociada a cuidados sanitarios, se presenta más frecuentemente en pacientes inmunodeprimidos como los afectados por neoplasia o en tratamiento quimioterápico o corticoideo. La enfermedad se presenta de forma diferente al inmunocompetente, con mayor número de consolidaciones y mayor mortalidad.

Los pacientes que presentan coinfección bacteriana, se caracterizan por presentar un curso de enfermedad más grave medido por mayores niveles de hipoxemia, mayor porcentaje de fracaso multiorgánico y mayor tiempo de VM (36).

Además de la sobreinfección bacteriana, se relacionan con neumonía más grave: los niveles de carga viral encontrados en las muestras de broncoaspirado medidas mediante PCR, la necesidad de VM, el retraso de oseltamivir, mayores índices de APACHE II al ingreso. Estos factores de riesgo se ven apoyados por el estudio de *Lee et al.* Éste es un estudio prospectivo y observacional publicado en 2011, el que se intentaba relacionar la gravedad de los enfermos con la carga viral encontrada. La carga viral fue medida mediante PCR a través del ARN presente en las muestras respiratorias. Se comparó aquellos enfermos que presentan neumonía más grave con los enfermos con neumonía leve, definiéndose neumonía grave como la presencia de consolidaciones u opacidades en vidrio deslustrado en la radiografía de tórax e hipoxemia, definida como la necesidad de oxigenoterapia para mantener saturaciones mayores del 95%. Los pacientes más graves se relacionaban con cargas virales más elevadas en sangre. En el análisis multivariante obtuvieron que los enfermos de más de 35 años, con una presentación de más de 2 días desde el inicio de tratamiento con inhibidores de neuraminidasa, disnea y ausencia de rinorrea eran factores de riesgo independientes para neumonía grave (49).

También puede existir coinfección por distintos virus respiratorios como el rinovirus o el parainfluenza. Se ha sugerido que la expansión del rinovirus pudo originar el retraso de la ola epidémica durante el año 2009, al igual, que el virus H1N1 pandémico podría haber interferido en la evolución del virus respiratorio sincitial. Sin embargo, la coinfección por estos virus no empeora el pronóstico de los enfermos aunque sí se relaciona con la evolución tórpida de la enfermedad. De las muestras de laboratorio tomadas en 4 provincias españolas durante la ola pandémica, un 34,6% de casos mostraron otros virus (50). Se detectaron en los pacientes con síndrome gripal un 39,9% de enfermos con otro tipo de virus y la coinfección con más de un tipo de virus respiratorios resultó positivo en un 15%.

La distribución por meses de otros tipos de virus presenta también variaciones de forma temporal: es más frecuente el rinovirus en los meses de mayo a octubre y de diciembre a marzo.

Otra de las complicaciones respiratorias originadas por el virus de la gripe es el SDRA que se presenta de forma más frecuente que en otras patologías pero no origina modificaciones en la evolución de los pacientes (51).

En una UCI de Taiwán, se analizan un total de 199 enfermos con gripe. De éstos, 73 presentaron gripe H1N1 confirmada y 54 (82%) desarrollaron SDRA, de los cuales en 36 (67%) resultaron tener SDRA grave. Al comparar los enfermos que presentaron SDRA frente a los que no lo presentaron, se observó que los enfermos con SDRA eran más jóvenes y que presentaban índice de masa corporal (IMC) mayores. A pesar de que los enfermos con SDRA en UCI precisaban con mayor frecuencia soporte con VM y estancias más prolongadas, no existían diferencias en la mortalidad frente a los enfermos que no presentaban SDRA.

En un estudio retrospectivo se identifican las características de los enfermos que precisaron ECMO debido a SDRA por H1N1 y se compara con otras causas de SDRA que necesitaron ECMO. En el estudio se incluyó a los pacientes con SDRA que precisaron

Clínica

ECMO como terapia de rescate durante los años 2011 y 2015. Se reclutaron un total de 25 enfermos con SDRA causado por H1N1 y 34 con SDRA debido a otras causas. Los pacientes con H1N1 cuando se compararon con SDRA no causado por gripe no presentaban diferencias estadísticamente significativas en edad ni en la puntuación del índice *Simplified Acute Physiology Score II* (SAPS II). La duración de la VM previo a implante de ECMO así como el grado de hipoxemia medido por $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ tampoco presentó diferencias entre ambos grupos. Los pacientes con SDRA originado por H1N1 tenían IMC más elevado, mayores puntuaciones en la radiografía de tórax medidas por índice de Murray ($3,56 \pm 0,3$ vs $3,28 \pm 0,34$) menor niveles de PaCO_2 ($56,6 \pm 18,3$ vs $67 \pm 20,2$ mmHg) y mayores niveles de pH ($7,33 \pm 0,8$ vs $7,26 \pm 0,11$). La supervivencia global resulto no mostró diferencias entre los dos grupos (38).

1.8.2.2. Complicaciones no pulmonares

Aparato musculoesquelético: miositis

Se manifiesta con mialgias, en algunos casos acompañados de dificultad para la deambulación. A nivel analítico se acompaña de aumento de la creatina quinasa (CK). Es más frecuente en niños (44).

Cardíacas

Las complicaciones cardíacas relacionadas con la gripe son ocasionales. Las más frecuentes son la miocarditis, pericarditis, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca y muerte súbita.

Se desconoce la causa de la afectación cardíaca en la gripe, aunque parece estar relacionado con la tormenta de citoquinas y el estado proinflamatorio, siendo las responsables junto a la disfunción celular de la patología cardíaca (30,52).

La frecuencia de las complicaciones alcanza un 15-43% en los pacientes tratados de forma domiciliaria y un 14-75% en los pacientes hospitalizados (52).

Las complicaciones más frecuentes y relevantes son la pericarditis y la miocarditis. Su diagnóstico viene acompañado de la clínica en forma de dolor torácico tipo punzante, que varía con la respiración acompañado de elevación de troponina o CK a nivel analítico, y de cambios en la repolarización hallados en el electrocardiograma (ECG). A nivel electrocardiográfico, se ha descrito inversión de la onda T, depresión del ST que suelen ser transitorias. Existen casos clínicos de miopericarditis fulminante con necesidad de vasopresores y asistencia ventricular en pacientes jóvenes. La prevalencia de miocarditis en las infecciones gripales oscila entre 0-11% (11).

En un estudio retrospectivo publicado en 2009, se compararon las complicaciones cardíacas en pacientes ingresados en UCI por el virus de la gripe A subtipo H7N9 de aquellos infectados por el virus de la gripe A H1N1 pdm. La gripe se confirmó mediante análisis de PCR y la disfunción miocárdica se confirmó mediante troponina o los hallazgos patológicos encontrados en la ecocardiografía. Los grupos de enfermos afectados por H1N1 y H7N9 fueron comparables estadísticamente con similares edades, índices de gravedad, comorbilidades y PaO₂/FiO₂. En ambos grupos se observó que las complicaciones cardíacas aparecieron entre el 6º y 14º día de infección por el virus difiriendo en el tipo de complicaciones cardíacas que aparecieron. Encontraron mayor número de complicaciones cardíacas en relación con el virus de la gripe H7N9 que causaron: cambios eléctricos en el segmento ST, fracaso de ventrículo derecho, elevación de enzimas miocárdicas. Sin embargo, en los pacientes afectados por el virus de la gripe H1N1 fue más frecuente la pericarditis. No obstante, el valor medio de la troponina I no difirió entre los dos grupos. La afectación cardíaca se relacionó con una mayor necesidad y precocidad de VM (53).

Durante la pandemia de 2009 *Martin et al.*, observaron que un 5% de los pacientes afectados por gripe H1N1 sufrieron disfunción sistólica, aunque el 60% fue transitoria.

Clínica

El inicio precoz de los inhibidores de la neuraminidasa ha demostrado disminuir el número de complicaciones cardíacas (52).

Otra de las complicaciones es la disfunción cardíaca secundaria a SDRA causado por la hipoxemia y la hipertensión pulmonar que inducen dilatación de ventrículo derecho, que será reversible al mejorar el cuadro de SDRA (11).

Neurológicas

Las complicaciones a nivel neurológico como las convulsiones o la encefalopatía son más frecuentes en la edad pediátrica (9).

Se han descrito casos de síndrome de *Guillain-Barré* tras infección por el virus de la gripe A. Su forma de presentación, no difiere de los casos descritos de *Guillain-Barré* en otros tipos de enfermedades víricas, aunque es más frecuente en niños.

También se han descrito casos de encefalitis o de mielitis transversa, que tampoco difieren de las encefalitis originadas por otros tipos de virus. Se manifestaron como alteración del estado mental con confusión, convulsiones, fiebre o cefalea. La diferencia respecto a las encefalitis originadas por herpes virus, es que en este caso no se aísla el virus en el LCR sino en el exudado nasofaríngeo.

1.9. GRAVEDAD EN EL HUÉSPED

La cuantificación del virus en las muestras respiratorias sigue un patrón característico. El virus se detecta por primera vez antes del inicio de los síntomas, 24 horas previas a la misma. Más tarde, su cantidad detectable aumenta con rapidez hasta un máximo de $3-7 \log^{10}$ dosis infecciosas en cultivo tisular (TCID) 50/ml. Estas concentraciones, permanecen elevadas durante 24-48 horas y después disminuyen hasta títulos bajos, dejando de ser detectable, en general, a los 5 ó 10 días desde el inicio de su diseminación.

La gravedad de la infección se relaciona, por un lado, con la capacidad de la respuesta inmunológica del huésped (Tabla 4), y por otro, con la carga viral del virus hallada en muestras respiratorias (2), como muestran los estudios citados a continuación.

Inducido directo por virus	Respuesta inmune innata	Respuesta inmune adaptativa
Apoptosis y necrosis celular	Producción de citoquinas a nivel local y sistémico	Respuesta de las células T (CD4 y CD8)
Daño alveolar	Infiltración celular	Producción excesiva de citoquinas
Daño epitelial	Degradación y daño de matriz extracelular	Daño del epitelio
		Ampliación e inflamación local y de la producción de citoquinas

Tabla 4: Patogenia del virus de la gripe (2).

En un estudio prospectivo realizado en 2009 en la que se evaluaba la respuesta inflamatoria del huésped frente al virus llegaron a la conclusión de que los pacientes de mayor gravedad presentaron mayores concentraciones del virus, así como tiempos de aclaramiento mucho más lentos a pesar del inicio de tratamiento antiviral. En este estudio, reclutaron de forma consecutiva los enfermos con gripe H1N1 pdm confirmada mediante la PCR durante 16 semanas y compararon los que presentaron neumonía grave definida como hipoxemia e infiltrados en la radiografía de tórax frente a los enfermos que presentaron un curso de enfermedad más leve (49). Se reclutaron un total de 66 enfermos, 28 (42%) con enfermedad grave, un 15% precisaron intubación orotraqueal. La neumonía grave se asoció con mayor edad, disnea, retraso

Gravedad en el huésped

en el ingreso, afectación extrapulmonar de la gripe y mayor concentración del virus. En el análisis multivariante se asoció la gravedad de la gripe con la edad o con el tratamiento antiviral tardío con más de 48 horas desde el inicio de la sintomatología. Tras ajustar los posibles factores de confusión, incluidos edad y comorbilidades, observaron que la neumonía grave se relacionaba con mayores concentraciones de ARN. En un 8% de los casos graves y en un 34,3% de los casos más leves, el ARN fue negativo en todas las mediciones realizadas tras el inicio de la terapia retroviral (49).

En 2013, se publicó un estudio que incluye a pacientes afectados por gripe A subtipo H7N9 que intenta relacionar la gravedad de los enfermos con la carga viral medida en torundas de exudado nasofaríngeo o en heces. Además de medir la carga viral, también estudiaron las posibles mutaciones. En dicho estudio se incluyeron únicamente 14 pacientes, por lo que los resultados no llegaron a tener significación estadística aunque si relevantes. La mediana de cargas virales en faringe tomadas al ingreso fue mayor en los pacientes que precisaron ECMO seguido del grupo con neumonía y VM. Cuando se comparó los picos de cargas virales durante el tratamiento con oseltamivir, la media de carga viral fue mayor en el grupo de ECMO seguido de los sometidos a VM y en último lugar, los pacientes que no precisaban ningún tipo de soporte. No existió una relación entre las cargas virales y el inicio de tratamiento, debiendo recibir tratamiento antiviral independientemente de las cargas virales (15).

1.10. DIAGNÓSTICO

La primera sospecha de gripe suele ser clínica, a través de la sintomatología inespecífica que presentan las personas afectadas durante los meses de invierno. Los síntomas más característicos de la gripe son fiebre, tos y malestar general (23). El diagnóstico inicial basado en la sospecha clínica, tiene muy baja sensibilidad, cercano a 40% (16), presentando la combinación de fiebre y tos en las 48 horas previas al inicio del resto de los síntomas respiratorios, un valor predictivo positivo cercano al 79% (11).

En las series publicadas, los síntomas que se presentan con mayor frecuencia son: fiebre, síntomas respiratorios, debilidad y mialgias. En numerosas ocasiones, esta sintomatología se entremezcla con otros síntomas compatibles de neumonía bacteriana como la hipotensión, reagudizaciones de asma o EPOC así como otras disfunciones orgánicas como alteración del estado de conciencia o fracaso renal (20).

El diagnóstico de confirmación se realiza mediante técnicas moleculares: detección rápida del antígeno viral, detección genética como la PCR o el aislamiento del virus mediante técnicas de cultivo. En la Tabla 5 se muestra las ventajas e inconvenientes de las principales pruebas para el diagnóstico de la gripe.

Durante la temporada de gripe, la guía de la *Infectious Disease Society of America* recomienda la realización de test diagnósticos a todos los pacientes con fiebre y síntomas respiratorios que requieran ingreso hospitalario (54). Hay que tener en cuenta que la carga viral alcanza su pico los dos primeros días tras el comienzo de los síntomas, decreciendo posteriormente con una excepción, niños e inmunodeprimidos que pueden presentar cargas virales elevadas durante un período de tiempo más prolongado (11).

Diagnóstico

	Sensibilidad	Tiempo respuesta	Ventajas	Inconvenientes
Cultivo del virus	Cercano a 100%	3-10 días	Alta sensibilidad y especificidad; disponibilidad del virus para su correcta caracterización	La calidad de la muestra afecta al rendimiento de la prueba; tardanza en los resultados; tiempo prolongado para su obtención
Cultivo virus rápidos	70-90%	1-3 días	Más rápido que el tradicional. Se precisa menos especialización	Menos sensible que el tradicional; se requieren laboratorios especializados
Detección rápida de antígeno mediante fluorescencia	70-90%	1-4 horas	Tiempo-respuesta más rápido, permite identificar patógenos diferentes a los de la gripe	Sensibilidad y especificidad personal-dependiente. Precisa equipos especializados
Detección rápida de antígeno mediante cromatografía	59-93%	Menos 30 minutos	No precisa equipo específico, resultados rápidos	Menos sensible; no se puede definir la antigenicidad del virus
PCR	Cerca 100%	1-8 horas	Alta sensibilidad y especificidad; debe ser combinado con otras técnicas para valorar el subtipo y el espécimen	Caro; precisa equipo y personal especializado

Tabla 5: Relación de pruebas diagnósticas en relación a su sensibilidad, tiempo respuesta, ventajas e inconvenientes.

Las muestras deben tomarse en cuanto se establezca la sospecha del cuadro; de manera ideal, lo más precoz posible (primeras 48 ó 72 horas), para maximizar la sensibilidad de la técnica. En aquellos pacientes hospitalizados, las muestras se tomarán de tracto respiratorio superior o inferior; y en los pacientes ventilados, se tomarán del tracto superior por medio de frotis o aspirado nasofaríngeo y del tracto inferior en forma de broncoaspirado (BAS) o lavado broncoalveolar (BAL). Cerca de un 20% de los enfermos con neumonía viral, con muestras del tracto respiratorio superior negativas, puede detectarse el virus en vías respiratorias inferiores (11).

Las pruebas de diagnóstico rápido realizadas durante el período epidémico, se basan en la detección inmunológica del antígeno viral en secreciones respiratorias. Cada muestra se trata con un mucolítico y se analiza con un papel de filtro, un aparato

óptico o bien con una tira reactiva en la que se desarrolla un cambio de color en caso de resultar positivo. La sensibilidad de estas muestras respecto a los cultivos celulares varía entre un 40-80%, dependiendo también del tipo de muestra y del tipo de paciente del que proceda. Generalmente, presentan mayor sensibilidad al inicio de la enfermedad cuando la diseminación del virus es máxima. La sensibilidad es mayor en frotis nasofaríngeos que en los orofaríngeos (2).

La PCR es considerada la prueba “*gold standard*” en el diagnóstico de la gripe, tiene la ventaja de ser más sensible, permitiendo la detección del virión no viable. Las sensibilidades de la prueba dependen en gran medida de la concentración del virus en las distintas muestras. La muestra utilizada en general para la realización de la PCR es el exudado nasofaríngeo. Se han diseñado para detectar genes específicos de la H, N o la proteína M del virus; también se ha desarrollado el método PCR *multiplex* que permite detectar varios subtipos del virus.

Existen, también, métodos inmunocromatográficos comercializados, disponibles con anterioridad al nacimiento del virus epidémico, aunque son poco sensibles para el diagnóstico de la nueva gripe A y no permiten diferenciar los diferentes subtipos (11).

La inmunofluorescencia directa con muestras del tracto respiratorio superior es una alternativa adecuada a las pruebas inmunocromatográficas. La sensibilidad de las mismas es aproximadamente un 90% al compararla con los métodos moleculares cuando la muestra es de calidad (11).

Si se quiere conseguir el aislamiento del virus, éste puede aislarse con facilidad en muestras nasales, frotis faríngeos, lavados nasales o en combinación de los mismos. Las muestras deben introducirse en un medio de transporte para el virus y enviarse lo más rápido posible a laboratorio donde el virus se inocula a las células del cultivo viral, detectándose en un plazo de 3 días tras su inoculación.

Diagnóstico

Existen, además, métodos indirectos de detección de anticuerpos específicos que permiten establecer un diagnóstico de confirmación tras niveles iniciales elevados o la confirmación de seroconversiones frente al virus pandémico.

Como primera opción debemos considerar los métodos moleculares, tipo PCR que deberán disponer del resultado en 24 horas tras su realización. Como alternativa, por su rapidez, valor predictivo positivo y facilidad de ejecución se debe considerar una prueba inmunocromatográfica, aunque como se ha explicado con anterioridad el resultado negativo de la misma no excluye infección activa.

Para el inicio de tratamiento antiviral, no son necesarias pruebas diagnósticas de confirmación, aunque los resultados obtenidos influirán en el pronóstico y en la continuidad del tratamiento. De las estrategias diagnósticas existentes, la PCR es la que tiene mayor sensibilidad y la que presenta mayor facilidad en su realización. Los test diagnósticos rápidos con inmunoanálisis se caracterizan por su rapidez, estando el resultado en 15 minutos desde su realización aunque éstos presentan como inconveniente que son poco sensibles y poco específicos (30), por lo que si el resultado resulta negativo no se excluye la enfermedad completamente.

No hay duda de que la PCR es la técnica de elección para el diagnóstico. Sin embargo, 1 de cada 6 pacientes intubados y con neumonía viral primaria tuvo una PCR negativa en frotis nasofaríngeo que más tarde resultó positiva al tomar muestras de secreciones más profundas. De esta forma, en pacientes con alta sospecha de neumonía viral, las pruebas diagnósticas deben repetirse a las 48 ó 72 horas de la enfermedad, preferiblemente con muestras del tracto respiratorio inferior (12). La PCR se caracteriza por ser altamente específica (90%) pero poco sensible (40-70%) (30).

Los cultivos virales, no proporcionan resultados hasta un tiempo prolongado, siendo su principal limitación.

Existen estudios (39) que comparan la carga viral existente en pacientes con gripe en los exudados nasofaríngeos con la carga encontrada en los lavados broncoalveolares, resultando ser la carga viral mayor en el lavado broncoalveolar.

1.10.1. Presentación radiológica

De las pruebas diagnósticas de imagen iniciales realizadas en los pacientes afectados por virus de la gripe, la principal es la radiografía de tórax. Dependiendo de los hallazgos presentes en la misma y de la evolución del enfermo, se solicitarán exámenes complementarios como puede ser la tomografía computarizada (TC).

La presentación de la gripe, desde el punto de vista radiológico es variable, pudiendo ir desde patrones normales, radiografías en las que lo único visible es la condensación neumónica, en caso de existir sobreinfección bacteriana, o la presencia de infiltrados alveolares bilaterales.

No existen patrones radiológicos específicos del tipo de virus, aunque sí patrones más frecuentes: en el caso de la neumonía por virus de la gripe H1N1 pdm se asocia más frecuentemente a opacidades alveolares en vidrio deslustrado que afecta a un mayor número de lóbulos pulmonares que en el caso de la neumonía por virus H3N2 y neumonía por virus de la gripe B. Sin embargo, en el caso del virus de la gripe H3N2 muestra más frecuentemente condensaciones (55).

El patrón más característico en el caso de neumonía viral primaria son las opacidades en vidrio deslustrado (16), afectando a las 3 zonas de *West* o bien infiltrados alveolares bilaterales (23). Ya en fase de resolución, cuando se empiezan a reabsorber proteínas y los exudados existentes en los espacios alveolares, las opacidades en vidrio deslustrado serán sustituidas por patrones reticulares que se correlacionaran con los cambios linfoproliferativos existentes en la evolución de un SDRA (16).

Diagnóstico

En los estudios publicados, la mayoría de pruebas complementarias se realizan en las primeras 48 horas de inicio de la sintomatología, predominando los patrones de condensación compatibles con infiltrados pulmonares (32). En la serie canadiense, el hallazgo más frecuentemente encontrado fue también los infiltrados bilaterales (20). En un estudio publicado en 2014, el 64% de los enfermos con gripe H1N1 pdm confirmados por medio de PCR presentaron infiltrados en la radiografía de tórax (6).

Tras la resolución del cuadro clínico, si realizamos un seguimiento, a los 3 meses se observarán opacidades en vidrio deslustrado en gran parte de los pacientes, como mostraron *Bai et al.* (23), lo que indica que existe disociación clínico-radiológica de la enfermedad.

1.10.2. Hallazgos de laboratorio

Respecto a los hallazgos de laboratorio podemos encontrar multitud de alteraciones, algunas de ellas se relacionan de forma indirecta con la evolución de los enfermos.

Los primeros estudios realizados evidenciaron valores de lactato deshidrogenasa (LDH) y de CK elevados de forma más frecuente en pacientes con gripe A confirmada respecto de aquellos en que las pruebas de laboratorio no resultaron positivas para gripe. Además los que presentaron lesión pulmonar tenían en su mayoría niveles de LDH menores de 1000 U/l y aquellos con valores de LDH por encima de 1500 tenían una mortalidad más elevada (11). Sin embargo, todos los hallazgos de laboratorio incluidos CK o elevación de transaminasas aunque resultaron más elevados durante la pandemia que con la gripe estacional, no se relacionaron con una mayor mortalidad (56).

Respecto a los niveles de proteína C reactiva, en general, se encontrará elevada en un 70% de los casos con una concentración mayor a 10 mg/l (16).

En ocasiones las enzimas hepáticas se encuentran elevadas, fundamentalmente, GOT (> 40 U/L), CK (> 200 U/L). En algunos estudios se observa que tanto la elevación de las enzimas hepáticas como la Proteína C reactiva se relaciona de forma directa con peor evolución, en cuanto a mortalidad y gravedad del SDRA (57).

Los leucocitos se mantendrán en cifras normales o disminuidas. En la serie española, la leucopenia definida con cifras de leucocitos menores a $3000 \times 10^9/l$ se presentó sólo en un 14% de los pacientes pero en éstos la mortalidad fue más elevada que en aquellos enfermos que no la presentaron (11).

La mayoría de estudios analizados que presentan resultados analíticos evalúan una población heterogénea, pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos, con diferentes comorbilidades, lo que hace difícil la clarificación de los hallazgos analíticos y su relación con el pronóstico.

1.10.3. Marcadores de sepsis. Procalcitonina

La mayor parte de los enfermos con gripe van a presentar niveles de procalcitonina (PCT) normales. Los niveles de procalcitonina ayudan para valorar la evolución del enfermo, permitiendo en alguna ocasión la desescalada del tratamiento, así como descartar la posibilidad de una neumonía por gripe sobreinfectada o secundaria. Hasta el 37% de pacientes afectados por gripe, presentaban niveles de PCT mayores de 0,5 ng/ml y cuando los niveles de ésta se encuentran por encima de dicho valor, sugiere sobreinfección bacteriana (16).

Las concentraciones de procalcitonina menores de 0,25 ng/ml se relacionan con la posibilidad de interrupción del tratamiento antibiótico (58). En un estudio realizado en Francia, se observó que los niveles menores a 0,8 µg/l de procalcitonina, tenía una sensibilidad del 91% y una especificidad de 68% con un valor predictivo negativo del 91% para coinfección bacteriana (11).

Diagnóstico

En el artículo publicado por *Self et al.*, los niveles de procalcitonina indetectables (< 0,05 ng/ml) se relacionaron con un riesgo de soporte respiratorio de menos de un 4% mientras que concentraciones de procalcitonina mayores de 10 ng/ml presentaron un 20% de riesgo de necesidad de soporte respiratorio (59).

La PCT es uno de los mejores métodos para diferenciar entre neumonía viral primaria y la secundaria o coinfectada. Algunos estudios consideran que se trata de una excelente herramienta para descartar coinfección bacteriana, así niveles de PCT < 0,29 ng/ml se relacionaban con un valor predictivo negativo del 94% (60). No obstante, pueden existir falsos positivos como son los pacientes en shock o con malaria (43,60,61).

En el estudio retrospectivo del grupo de trabajo enfermedades infecciosas de la SEMICYUC, publicado por *Rodríguez et al.*, se analizó si la PCT podía utilizarse como marcador para excluir la presencia de coinfección bacteriana. Participaron 148 UCI españolas e incluyeron un total de 972 enfermos con gripe a los cuales se les habían analizado los valores de la PCT. La PCT se clasificó en 4 niveles: muy bajos ($\leq 0,29$ ng/ml), bajos ($> 0,29 - \leq 1,1$ ng/ml), intermedio ($> 1,1 - \leq 4,4$ ng/ml) y alto ($> 4,4$ ng/ml). En los niveles de PCT muy bajos y bajos el valor predictivo negativo fue de 94,5% y 93,4% respectivamente, observándose que la PCT era un marcador sensible para descartar sobreinfección bacteriana (62).

1.11. TRATAMIENTO.

El tratamiento con antivirales es la piedra angular de tratamiento de la gripe, pudiendo transformar una enfermedad con un curso “a priori” grave en una enfermedad más leve con un curso más corto (24).

No existen estudios clínicos definitivos que demuestren que el tratamiento iniciado una vez transcurridas 48 horas desde el inicio de los síntomas de la gripe, aporte beneficios en cuanto pronóstico se refiere. Sin embargo, queda patente en numerosos estudios que la medicación antiviral mejora el pronóstico y es mucho más eficaz cuando se inicia en las primeras 48 horas de la enfermedad, aunque pasado este período de tiempo también se recomienda su inicio, más aún si se trata de enfermos de alto riesgo como son los pacientes críticos o los inmunodeprimidos (2).

En la actualidad existen 2 grupos de fármacos antivirales para la prevención y el tratamiento de la gripe (Tabla 6):

- Inhibidores de la M2: amantadina y rimantadina.
- Inhibidores de la neuraminidasa: oseltamivir y zanamivir.

	AMANTADINA	RIMANTADINA	ZANAMIVIR	OSELTAMIVIR
Proteína diana	M2	M2	Neuraminidasa	Neuraminidasa
Actividad	Sólo contra A	Sólo A	Contra tipos A y B	Contra tipos A y B
Efectos secundarios	SNC	Gastrointestinal	Broncoespasmo	Gastrointestinal
Metabolismo	Ninguno	Hepático	Ninguno	Hepático
Excreción	Renal	Renal	Renal	Renal
Interacciones farmacológicas	Antihistamínicos	Ninguna	Ninguna	Probenecid
Ajustar dosis	Mayor de 65 años y fracaso renal	Mayor de 65 años, fracaso renal insuficiencia hepática grave	Ninguna	Fracaso renal, insuficiencia hepática grave
Tratamiento	Adultos y niños mayores de 1 año	Sólo adultos	Adultos y niños mayores de 7 años	Adultos y niños más de 2 semanas
Profilaxis	Si	Si	Adultos y niños mayores de 5 años	Adultos y niños mayores de 1 año

Tabla 6: Resumen de los principales fármacos antivirales (2).

Tratamiento

Los primeros no se usan debido a que los virus de la gripe subtipo H3N2 circulantes son resistentes a los mismos, por lo que en la actualidad no se recomienda como tratamiento antiviral inicial. En el caso de los inhibidores de la neuraminidasa el 99% de los virus circulantes son sensibles a estos fármacos. No todos los antivirales están legislados para su uso en todos los países.

El tratamiento antiviral es más eficaz en las etapas más precoces de la enfermedad donde el virus aún es inestable. Una vez el virus ya ha mutado, la posibilidad de disminuir la carga viral es mucho menor siendo necesarios otro tipo de tratamientos que sean capaces de actuar frente a la respuesta innata del huésped que impida la lesión pulmonar. De ahí a que se haga hincapié por parte de las guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la importancia de la instauración de tratamiento precoz con la mera sospecha de infección (7). El recibir tratamiento antiviral de forma precoz, debe aplicarse de forma independiente a si ha recibido o no la vacuna o del estado de salud previo (63).

Se recomienda su uso ante la sospecha de infección gripal en todos los pacientes de alto riesgo: inmunodeprimidos, con presencia de comorbilidades, enfermedad pulmonar, menores de 2 años o mayores de 65 años, obesidad mórbida, embarazadas y en enfermos con insuficiencia respiratoria grave (7). En los pacientes inmunocompetentes el efecto de la medicación antiviral sobre la replicación es menor ya que, por lo general, sin tratamiento la tasa de replicación disminuirá drásticamente debido a la inmunidad originada por el contacto con los virus de la gripe de temporadas anteriores.

La respuesta a los antivirales en los enfermos críticos es errática por varios motivos. En primer lugar, los pacientes con fracaso multiorgánico presentan una capacidad para absorber y metabolizar los fármacos distinta a los pacientes sin dicha gravedad. En segundo lugar, en el paciente crítico existe una disfunción intestinal que impide la correcta absorción del fármaco oralmente. Los últimos estudios realizados intentan dilucidar cuál es la dosis más acertada. Se piensa que las dosis para un paciente crítico

deben de ser elevadas e intravenosas, pudiendo asegurar así una concentración plasmática adecuada; en consecuencia (64).

Además de los antivirales, se está estudiando otros tipos de fármacos que podrían jugar un papel en la respuesta inmunomoduladora como son las estatinas que modulan la respuesta de la inmunidad innata así como las funciones antiinflamatorias. Las conclusiones acerca del papel de las estatinas y su papel inmunomodulador se obtuvieron a través de estudios observacionales durante la pandemia de 2009 (16). Sin embargo, la rosuvastatina no mejoró los resultados en los ensayos clínicos en animales realizados en un primer momento y en los ensayos clínicos más recientes, el uso de estatinas en pacientes con SDRA mostró un efecto deletéreo (30).

Los macrólidos podrían tener también un papel inmunomodulador (16). Existen estudios que evalúan la disminución de la mortalidad en los pacientes críticos tratados con macrólidos en la neumonía viral primaria, sin mostrar diferencias en la estancia hospitalaria. En la mayoría de los estudios los macrólidos se administraron de forma conjunta con otro tratamiento antibiótico por este motivo es difícil responder si la respuesta es debida exclusivamente al mismo (65). Mediante análisis multivariante no se pudo demostrar una relación entre el uso de macrólidos y un mejor pronóstico.

1.11.1. Inhibidores de la neuraminidasa.

La mayoría de los estudios realizados sobre los inhibidores de la neuraminidasa se han basado en enfermos que presentan cuadros leves o moderados, existen pocos estudios realizados en pacientes críticos, por lo que la duración y dosis de tratamiento con estos fármacos en esta subpoblación no está clara. En los pacientes con cuadro leves o moderados, la administración de oseltamivir se relacionó con disminución del tiempo de eliminación del virus, menor duración del cuadro gripal y de la fiebre (11).

Los inhibidores de la neuraminidasa actúan inhibiendo la función de la neuraminidasa del virus de la gripe, la enzima que escinde ácido siálico terminal de las glicoproteínas

Tratamiento

que lo contienen y que actúa como receptor del huésped para el acoplamiento del virus de la gripe.

Los diferentes estudios realizados en críticos varían tanto en la dosis como en la duración de tratamiento, en algunos estudios recomiendan dosis de 100 mg cada 12 horas o incluso de 150 mg cada 12 horas, como dosis adecuadas (64,66). Sin embargo, existen estudios donde demuestran que la administración de mayores dosis de oseltamivir no se asocia a menor mortalidad pero tampoco con aumento de las complicaciones relacionadas con el fármaco (11). En un reciente estudio, los autores hallaron que la dosis habitual de 150 mg al día, originaban niveles plasmáticos similares en pacientes críticos respecto a pacientes no hospitalizados, lo que hace pensar que la dosis de 75 mg debe ser suficiente para alcanzar la concentración deseada.

En el estudio realizado por *Noel et al.*, comparan retrospectivamente dosis elevadas de oseltamivir (150 mg cada 12 horas) con dosis estándar (75 mg cada 12 horas). Al comparar y analizar los resultados en cuanto a edad, duración de tratamiento, necesidad de ECMO, SAPS II o la necesidad de terapias de remplazo renal, concluyen que aquellos que recibían dosis más elevadas de oseltamivir no presentaban mejores resultados (67).

Este estudio muestra similares conclusiones al realizado en China por *Lee et al.*, en el que se comparan dosis estándar de oseltamivir frente a mayores dosis sin diferir los resultados en cuanto hospitalización, necesidad de oxigenoterapia o resolución del cuadro (64).

Por todo esto, la dosis recomendada de oseltamivir para adultos es de 75 mg cada 12 horas vía oral, pudiendo considerarse en determinados colectivos dosis superiores (300 mg cada 24 horas) debido a la disminución de la absorción intestinal del medicamento y/o un incremento del volumen de distribución cuando requieren ventilación mecánica, son obesos o se encuentran sometidos a terapias de remplazo

renal. Una dosis inadecuada del fármaco puede originar aumento de la resistencia a los inhibidores de la neuraminidasa originando un curso clínico más larvado (66). La duración de tratamiento recomendada en pacientes con enfermedad leve o moderada es de 5 días (tiempo de eliminación del virus) mientras que en los críticos, en los que el período de eliminación del virus podía prolongarse, se recomienda 10 días de tratamiento (63).

Si tras suspender el tratamiento aparece deterioro clinicorradiológica, se considerará realizar una toma de muestras y una nueva tanda de tratamiento antiviral conjuntamente con tratamiento antibiótico para la neumonía asociada a la ventilación mecánica, hasta descartar reactivación mediante PCR negativa (12).

El tratamiento con antivirales se asoció a disminución de riesgo de muerte. La mejoría del pronóstico relacionado con el tratamiento precoz, no sólo se observó en una reducción de la mortalidad sino también en una disminución de la necesidad de oxigenoterapia, disminución de tiempo de enfermedad y menor número de complicaciones. La carga viral se mantiene elevada hasta 48 horas desde el inicio de la enfermedad, por lo que los antivirales iniciados hasta las 96 horas desde el inicio de la enfermedad, son eficaces en su reducción (68).

Dentro de los fármacos antivíricos, el más utilizado y el importante de todos es el oseltamivir, mientras que el zanamivir no se usa en España. Oseltamivir es un profármaco que se absorbe a través del aparato digestivo y se transforma en el hígado a través de las esterasas hepáticas en su metabolito activo, el carboxilato de oseltamivir. Éste interacciona de forma reversible por el sitio activo de la neuraminidasa, inhibiendo su actividad a concentraciones ínfimas. El metabolito activo posee actividad frente a los nuevos virus de la gripe A (H5N1, H7N7, H9N2), virus recombinantes que expresan neuraminidasa de la cepa de la pandemia de 1918, cepas resistentes a los inhibidores M2 y virus de la pandemia A (H1N1) que empezaron a circular en 2009. El virus de la gripe B es menos sensible al carboxilato de oseltamivir que el de la gripe A (66).

Tratamiento

La biodisponibilidad del fármaco resulta máxima entre las 2 y las 4 horas. Tras su administración oral, el oseltamivir y su metabolito activo se eliminan casi inalterados a través del riñón. Por tanto, en pacientes con fracaso renal se precisa ajuste de dosis. En pacientes con aclaramiento de creatinina entre 10 y 30 ml/min, la dosis debe ser de 75 mg/día. No existen datos de que sea necesario reducir la dosis en caso de fracaso hepático.

En general, el tratamiento debe instaurarse lo antes posible, más aún, en pacientes con gripe grave o con riesgo alto de desarrollar complicaciones. Existe consenso en que todas las personas hospitalizadas debido a gripe o con sospecha de infección por ésta deberán recibir tratamiento con inhibidores de la neuraminidasa, así como en pacientes no hospitalizados con factores de riesgo. La eficacia del tratamiento antiviral hasta la fecha se basa en estudios realizados en los pacientes con gripe pero tratados en régimen ambulatorio. Existen pocos estudios realizados en los enfermos afectados por gripe e ingresados en UCI tratados con oseltamivir (49).

En un estudio prospectivo realizado en 2009, en el que se incluyeron 66 pacientes ingresados por gripe A, un 54,5% presentaron infiltrado neumónico en su presentación inicial y 42% de los enfermos estaban afectados por neumonía grave. El análisis multivariante mostró que el retraso en la administración del tratamiento con inhibidores de la neuraminidasa de más de 2 días desde el inicio de los síntomas resultó ser factor independiente asociado con neumonía grave (Odds ratio (OR): 6,1, IC 95% 1,3-27,4; $p = 0,02$). Los regímenes de tratamiento fueron de 75 mg, con una mediana de duración de tratamiento de 10 días (rango intercuartílico (IQR) 6-13) en neumonía grave y de 5 días en los casos leves. Al iniciar el tratamiento antiviral con oseltamivir a dosis estándar de 75 mg diarios, la eliminación del virus resultó lenta, especialmente en aquellos enfermos que presentaban neumonía viral primaria (49). Se midieron cargas virales mediante PCR tomando la muestra de exudado nasofaríngeo mediante torunda, confirmándose que la detección de ARN viral después del inicio de tratamiento con oseltamivir era más prolongada en los pacientes con neumonía grave

que en aquellos que presentaban un curso leve de la enfermedad (mediana 6 vs 2 días, $p < 0,01$), siendo la tasa de eliminación de la carga viral más lenta.

A pesar de la eficacia del oseltamivir, son muchos los autores que se plantean si existe otras variables que influyen en esta eficacia, como puede ser el inicio precoz del tratamiento antiviral. En un estudio publicado por *Viasus et al.*, se relacionó el tiempo desde el inicio de la sintomatología hasta la administración del oseltamivir, objetivaron el retraso en la administración del tratamiento antiviral se relacionó con sintomatología de la gripe más prolongada, mayor estancia hospitalaria y mayor mortalidad (69).

Se han detectado cepas resistentes al oseltamivir cuya prevalencia se incrementa de forma progresiva. Durante la campaña de 2007-2008, 10,9% de los virus que se tipificaron eran resistentes al oseltamivir. Durante el 2008 más de 90% de los virus eran resistentes en los EE.UU. (24), por lo que en este país se recomendó que el oseltamivir debía usarse únicamente si los datos locales apoyaban a que la cepas eran sensibles al fármaco. En España, la prevalencia de cepas de gripe resistentes a oseltamivir era menor de 1% (11).

El desarrollo de resistencia a los inhibidores de la neuraminidasa no se ha asociado a enfermedades más graves, aunque sí con cursos de enfermedad más prolongados (11).

La presencia de un empeoramiento clínico e incremento de la carga viral tras un primer período de descenso de la carga viral junto a una mejoría clínica evidente puede indicar la presencia de una cepa resistente y ausencia de respuesta al tratamiento antiviral (70). El diagnóstico de confirmación se realizaría a través de test microbiológicos.

1.11.2. Antibióticos.

Tratamiento

Aunque en España existe escasa tasa de coinfección bacteriana al ingreso, es habitual que los enfermos siempre reciban tratamiento antibiótico concomitante, en especial en unidades de cuidados intensivos o en el caso de hospitalizaciones con enfermos de alto riesgo. Este tratamiento se ajustará en función de los resultados microbiológicos que se reciben en un segundo tiempo.

El tratamiento antibiótico empírico que se inicie debe cubrir los gérmenes más frecuentes de las neumonías comunitarias o neumonías asociada a cuidados sanitarios. Hay datos que sugieren el papel inmunomodulador de los macrólidos, participando en un incremento de la inmunoglobulina A en la mucosa respiratoria y con ellos una reducción de los síntomas (12). Este hallazgo podría sugerir que el tratamiento antibiótico inicial además de con un betalactámico debería ser con un macrólido.

En adultos, con neumonía grave el tratamiento antibiótico empírico recomendado sería cefalosporinas de tercera generación o ampicilina-sulbactam más un macrólido o fluoroquinolona (71,72).

El tratamiento empírico para los enfermos con neumonía comunitaria se basa en la efectividad de los antibióticos, la gravedad de la enfermedad, la presencia de comorbilidades, así como la presencia o no de factores de riesgo (72).

Tras recibir los hallazgos microbiológicos, el tratamiento antibiótico deberá ser reevaluado, continuando el tratamiento antibiótico más adecuado en función del germen aislado. La duración del tratamiento antibiótico depende también de la gravedad del enfermo y del régimen. En los tratamientos que se llevan a cabo de forma domiciliaria, la duración será de 5 días. En el caso de pacientes con neumonía leve o moderada, se encontraron resultados similares en el caso de regímenes de 7 o más días (72). La persistencia de la sintomatología no debe ser una guía para mantener el tratamiento, se ha demostrado que los enfermos continúan presentando síntomas tras su interrupción sin esto influir en el pronóstico a largo plazo.

1.11.3. Papel de la corticoterapia.

El uso de los glucocorticoides podría tener beneficios en aras a la intensa respuesta inflamatoria que presenta el enfermo e intentando atenuar la elevada concentración de citoquinas. Existen estudios que ponen en duda esta afirmación, cuestionando el efecto beneficioso de los mismos con influencia en la supervivencia incluso cuando se utilizan a dosis bajas. Su papel se cuestionó debido a la persistencia de la neumonía viral como forma de SDRA que podría ir de la mano de una respuesta inmune anormal. Las series publicadas hasta la fecha indican que el uso de esteroides en pacientes con insuficiencia respiratoria tendría lugar en un 51%-69% de pacientes (56), cifras demasiado elevadas si verdaderamente no juegan un papel positivo. La guía clínica sobre la gripe realizada por el grupo de trabajo de la SEMICYUC recomienda que los esteroides no deben usarse de forma rutinaria a pesar de que las dosis bajas puedan ser consideradas en pacientes con shock séptico e insuficiencia suprarrenal (11).

Los esteroides más frecuentemente usados son la metilprednisolona y la hidrocortisona variando el número de días de tratamiento en función de los estudios aunque la mediana de tratamiento suele ser de 7 días (IQR 4-13) y la mediana de dosis de 200 mg en el caso de la hidrocortisona (73).

De los estudios publicados, el tratamiento con esteroides, se usó mayoritariamente en pacientes que presentaban shock séptico o fracaso suprarrenal, siendo el esteroide más usado la hidrocortisona (74).

Delaney et al., publican un estudio observacional que describe las diferencias de mortalidad entre los pacientes con y sin tratamiento esteroideo, concluyendo que aquellos pacientes que reciben tratamiento esteroideo presentan mayor mortalidad y días de ventilación mecánica (73).

Cao et al., publicaron su experiencia sobre el uso de corticoterapia en los enfermos con neumonía y gripe A subtipo H7N9. Utilizaron un diseño casos-control y observaron

Tratamiento

que el aclaramiento de la carga viral era más prolongado en los pacientes que recibían esteroides. Al menos un 62,2% de enfermos recibían esteroides y a pesar de recibir tratamiento esteroideo, los pacientes progresaban a SDRA con mayor frecuencia y presentaban una mortalidad similar (75).

Martin-Loeches et al., tampoco encontraron mejoría tras el tratamiento esteroideo. Analizaron 220 pacientes con gripe H1N1, 77,7% recibieron VM y 57% recibieron tratamiento esteroideo a su ingreso. Obtuvieron mayores incidencias de neumonía asociada a cuidados sanitarios en los pacientes que recibieron tratamiento esteroideo en comparación con aquellos que no lo recibieron (76).

Brun-Buisson et al., analizaron los enfermos afectados por virus de la gripe H1N1 con SDRA. De ellos un 39,9% recibieron tratamiento esteroideo y éste tratamiento se relacionó con exceso de muerte (77).

Kim et al., al valorar a 245 pacientes críticos observaron mayor prevalencia de infecciones bacterianas y fúngicas invasivas así como estancia en UCI y aumento de mortalidad en aquellos pacientes que recibieron esteroides (78).

En la actualidad no se recomienda el uso de esteroides en el SDRA ni en los pacientes afectados por gripe de forma sistemática, presentando en caso de recibirlos, la enfermedad un curso clínico mucho más prolongado. Incluso en los pacientes inmunodeprimidos, fue un factor de riesgo independiente de mortalidad, incluido en el subgrupo de enfermos con una enfermedad hematológica subyacente (79).

En las series de casos de enfermos que recibieron esteroides, su uso se justificó debido a la hipercitoquinemia existente en los pacientes con gripe H1N1 ó H5N1. Los niveles más elevados de citoquinas se encontraban en aquellos que murieron y se correlacionaba así mismo con las cargas virales faríngeas. Además, fueron aquellos enfermos que presentaron niveles más elevados de cargas virales los que se relacionaban con SDRA más grave o con la presencia de coinfección bacteriana (80).

Otra de las justificaciones para el inicio de los esteroides, era la insuficiencia suprarrenal existente en el fracaso multiorgánico de los pacientes críticos.

En definitiva, el papel de los esteroides en la gripe resulta controvertido. Por un lado, tendríamos los efectos beneficiosos de la terapia con su papel antiinflamatorio, inhiben la respuesta de citoquinas y disminuyen los niveles de cortisol; por otro, presenta un efecto negativo al generar cierto papel inmunosupresor, en especial, en el paciente crítico.

Hasta ahora los estudios publicados en relación a la corticoterapia son muy heterogéneos debido a que se han realizado en poblaciones con diferentes características clínicas, gravedad de la enfermedad e incluso distintos tipos y dosis de corticoides. En dichos estudios no se realizaron análisis por subgrupos y, por tanto, es difícil sacar conclusiones de datos tan diferentes (16). La mayoría de los estudios apuntan, como hemos visto, a que los esteroides pueden estar asociados con mayor incidencia de neumonía nosocomial y mayor incidencia de duración de ventilación mecánica así como de estancia en UCI (81). Los esteroides no disminuirían la mortalidad e incluso en algunos casos podrían llegar a aumentarla ya que originan un aumento de las infecciones bacterianas o fúngicas, perpetúan la expansión viral y aumentan la glucemia del enfermo (16). Por otro lado, es cierto que los enfermos que reciben esteroides son los enfermos más graves y que por ello, podrían tener mayor mortalidad (16).

Los estudios realizados en relación a los esteroides en pacientes afectados por gripe, quedan resumidos en la Tabla 7.

Tratamiento

<i>Autores</i>	<i>Estudio</i>	<i>Población estudio</i>	<i>Esteroides</i>	<i>Resultados</i>
<i>Bourdreault et al.</i>	Retrospectivo	143 enfermos con gripe estacional y trasplante hematopoyético	Prednisona < 1 mg/kg/día o prednisona > 1 mg/kg/día	No mejoría en la hipoxemia o los días de VM
<i>Brun-Buisson et al.</i>	Retrospectivo	208 enfermos con SDRA	Hidrocortisona 270 mg/día durante 11 días	Se relaciono con mayor mortalidad (33% vs 18%, OR = 2,4; IC 95% 1,3-4,3; p = 0,004). Se relacionó con mayor mortalidad.
<i>Confalonieri et al.</i>	Casos	1 pacientes con SDRA que no respondía a tratamiento antiviral	Metilprednisolona 1 mg/kg/día	Mejoría clínica
<i>Cornejo et al.</i>	Casos	2 pacientes	Metilprednisolona 500 mg/día durante 3 días	Mejoría clínica
<i>Díaz et al.</i>	Multicéntrico	372 enfermos con neumonía por gripe H1N1 pandémica	No especificado	Corticoides se asociaron con mayor mortalidad (OR = 1,06; IC 95%: 0,626-1,801; p = 0,825)
<i>Han et al.</i>	Multicéntrico y retrospectivo	83 enfermos con neumonía H1N1, 17 reciben esteroides	Dosis mediana de metilprednisolona 50 mg/día (para disminuir la fiebre) a 61 mg/día (neumonía)	Tratamiento con esteroides menos de 72 horas se relacionó con enfermedad más grave que los que no reciben esteroides o lo hacen con más de 72 horas. 71% vs 39% (OR = 1,8 IC 95% 1,2-2,8)
<i>Kim et al.</i>	Multicéntricos y retrospectivo	245 enfermos con H1N1	Mediana de dosis: Prednisona 75 mg/día	Mayor mortalidad en el grupo de esteroides, OR = 2,2 IC 95%: 1,03-4,71.
<i>Luyt et al.</i>	Multicéntrico y prospectivo	37 supervivientes con SDRA y H1N1	No especificados	No existe ninguna relación con los resultados obtenidos
<i>Martin-Loeches et al.</i>	Multicéntrico y prospectivo	220 enfermos con infección por H1N1, 126 con tratamiento esteroideo	24 mg/día de metilprednisolona o 30 mg/día de prednisona	El uso precoz de esteroides se relacionó con neumonía nosocomial (OR = 2,2; IC 95% 1-4,8; p<0,05)
<i>Quispe-Laime et al.</i>	Serie de casos	13 enfermos con H1N1 y SDRA	Metilprednisolona 1 mg/kg/día o hidrocortisona 300 mg/día. Duración de 21 días	12 enfermos mejoraron su función pulmonar. A los 7 días de tratamiento mejoran la función pulmonar y la disfunción multiorgánica p < 0,001

Tabla 7: Características de los principales estudios sobre esteroides.

1.12. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA EN PACIENTES CON GRIPE. PAPEL DEL SOPORTE RESPIRATORIO

Todos los pacientes que presenten signos de insuficiencia respiratoria aguda como: taquipnea (frecuencia respiratoria (FR) > 24 rpm) o hipoxemia, deben ser valorados de forma cuidadosa, junto a los hallazgos de laboratorio y la radiografía de tórax. En caso de dudas, sobre las características y la extensión de las opacidades presentes en la radiografía de tórax, se debería solicitar una tomografía computarizada.

En la insuficiencia respiratoria aguda se recomienda administrar oxigenoterapia con el objetivo de mantener saturaciones mayores del 90%. Si a pesar de oxígeno a altas concentraciones, la oxigenación no mejora, no se debe demorar la intubación orotraqueal y la VM. Entre 6-7 enfermos de cada 10 ingresados en UCI precisaron VM por hipoxemia severa. En la serie descrita por *Lee et al.* un 53% de los pacientes que ingresaron necesitaron oxígeno suplementario mientras que sólo un 5% necesitó soporte ventilatorio (68).

El papel que juega la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en los afectados por gripe es controvertido, teniendo un papel más relevante y claro en aquellos enfermos con patología respiratoria crónica descompensada (12).

En los pacientes afectados por gripe el soporte ventilatorio es similar al de otro tipo de patologías que originan insuficiencia respiratoria aguda. Los parámetros a usar son distintos en función de que el paciente sufra SDRA o presente otras comorbilidades asociadas como asma o EPOC.

La importancia de la VM en aquellos enfermos que precisan soporte respiratorio queda patente en los múltiples estudios realizados sobre ésta, en relación con la mortalidad de los enfermos, ya no sólo por la sobredistensión pulmonar pudiendo empeorar el pronóstico del SDRA sino también por los niveles de PaO₂/FiO₂ que están

Tratamiento

en relación directa con la mortalidad en UCI. A menores niveles de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, peor intercambio gaseoso y peor supervivencia a largo plazo (82).

En España, el cuadro de neumonía viral con SDRA estuvo presente en 72,5% de los pacientes ingresados. La mortalidad registrada en UCI resultó ser de 33% en aquellos que precisaron intubación y soporte ventilatorio, atribuyéndose gran parte de este porcentaje a la presencia de hipoxemia refractaria (11).

En la serie canadiense, la media de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ fue de 147 mmHg. 136 pacientes de los 215 necesitaron ventilación mecánica al ingreso en UCI, 128 (76%) necesitaron de ventilación mecánica invasiva y 55 (32%) de no invasiva (20).

En un estudio multicéntrico y retrospectivo, realizado por *Ríos et al.*, se observó que de los 178 pacientes que precisaron ventilación mecánica, 49 necesitaron VMNI al ingreso, de los cuales un 94% fueron intubados. La totalidad de enfermos de este estudio cumplía criterios de SDRA con una media de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor de 175 mmHg. La media de duración de la VMNI fue de 8 horas, sin diferencias entre supervivientes y fallecidos. Respecto a los parámetros usados en la VM fueron: volúmenes tidal de 7,8 a 8,1 ml/kg y las presiones *plateau* menores de 30 cmH₂O, no existiendo diferencias entre los fallecidos y los que pudieron ser dados de alta, aunque si existía una tendencia entre los exitus a recibir volúmenes tidal (V_t) más bajos y presiones *plateau* más elevadas. El rango de PEEP que recibieron fue de 8 a 12 cmH₂O. Necesitaron terapias de rescate como el reclutamiento alveolar un 8% de pacientes y decúbito prono un 12%, siendo más frecuente el empleo de estas terapias entre los enfermos fallecidos (83).

1.12.1. Papel de la ventilación mecánica invasiva

EL SDRA es una patología que se caracteriza por la presencia de disnea rápidamente progresiva con hipoxemia e infiltrados alveolares bilaterales, habiendo descartado previamente insuficiencia cardíaca aguda bien mediante ecocardiografía o a través de

Insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con gripe. Papel del soporte respiratorio medición de las presiones de enclavamiento pulmonar mediante catéter de *Swan-Ganz*. Entre los tratamientos que han demostrado una mejoría de la supervivencia a largo plazo en los pacientes afectados por SDRA está la VM. Se sabe que una ventilación protectora basada en V_t entre 4-6 ml/kg acompañada de presiones *plateau* menores de 35 mm Hg mejora la supervivencia a largo plazo y disminuye el número de complicaciones (2).

Las estrategias protectoras evitan en lo posible el colapso y reapertura cíclica de las unidades alveolares cerradas evitando la sobredistensión del pulmón sano. Una característica especial de la población afectada por SDRA secundario a gripe fue la elevada demanda ventilatoria con grandes dificultades para mantener a los pacientes adaptados al respirador de forma adecuada, con necesidad de dosis anormalmente altas y durante un tiempo prolongado de fármacos sedantes y bloqueadores neuromusculares (11).

Sin embargo, todos los estudios realizados hasta la fecha sobre la ventilación en el SDRA, fueron realizados en un grupo heterogéneo de enfermos donde el SDRA era causado por numerosas patologías. En los enfermos en los que el SDRA estaba causado por gripe pandémica tipo H1N1, no existen guías clínicas claras de los parámetros ventilatorios a usar.

En trabajos anteriores, *Kumar et al.*, observaron que no había diferencias en los V_t administrados entre los supervivientes o no con neumonía por gripe H1N1 (20). Al igual que *Domínguez-Cherit et al.*, encontraron resultados similares en los pacientes afectados por esta patología, sin encontrar diferencias en la mortalidad (14).

En 2013, se publicó un estudio observacional y retrospectivo realizado por *Oh et al.*, que analiza 104 enfermos afectados por SDRA causado por gripe pandémica (H1N1). Los pacientes fueron divididos en 3 grupos en función del V_t que recibían: V_t menor o igual a 7 ml/kg, V_t mayor de 7 ml/kg pero inferior a 9 y V_t mayor de 9 ml/kg. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en los índices de gravedad

Tratamiento

aunque se daba mayor proporción de paciente afectados por EPOC (16%) en los pacientes del grupo ventilado con Vt menor de 7 ml/kg. La media de APACHE II era de $23 \pm 6,9$ y el SOFA de $9,7 \pm 3$. De los resultados obtenidos, se observó que aquellos pacientes que recibieron Vt mayores de 9 ml/kg, tenían mayor mortalidad a los 28 días de estancia en UCI que los otros dos grupos, siendo los resultados estadísticamente significativos, al igual que los días de estancia en UCI o el número de hospitalizaciones que resultaron ser menores en aquellos enfermos que recibían más de 7 ml/kg de Vt (11,4 vs 6,1 días libres de VM).

Cincuenta pacientes (48,1%) fallecieron después del ingreso en UCI, siendo mayor la mortalidad en el grupo de enfermos que reciben Vt más elevados (84).

Al comparar los tres grupos, se encontraron diferencias en la mortalidad a los 28 días en UCI entre los grupos. El grupo de Vt elevado mostró mayor mortalidad que el grupo con Vt < 7 ml/kg (72% vs 40,7%) y el grupo de Vt entre 7-9 ml/kg (72% vs 42,2%), con significación estadística. Sin embargo, al comparar los grupos de Vt bajo e intermedio no se demostró diferencias estadísticamente significativas. Otros *outcomes* en los que se demostraron resultados estadísticamente significativos fueron días libres de VM, estancia en UCI y estancia hospitalaria, siendo mayor la estancia en los enfermos con Vt bajo. En el análisis multivariante, se observó que el Vt mayor de 9 ml/kg se relacionaba con la mortalidad en UCI (RR 2,57 IC 95% 1,45-4,515; p = 0,001) y el APACHE II (RR 1,053 IC 95% 1,012-1,095; p = 0,011) y SOFA (RR 1,16 IC 95% 1,064 - 1,28; p = 0,001). En este estudio, no se evaluaba la presión *plateau* como parámetro relevante en la ventilación del enfermo, siendo entonces imposible evaluar si se realizó en los enfermos con Vt bajos una ventilación protectora al compararlo con aquellos enfermos que recibieron Vt mayores de 9 ml/kg (84).

En 2014, se publicó un estudio que comparaba los pacientes con lesión pulmonar aguda o SDRA secundaria a gripe con respecto a las originadas por otras etiologías. De los parámetros respiratorios, se observó que los enfermos que presentaban mayor hipoxia a pesar de niveles de PEEP más elevados eran los afectados por gripe. En

Insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con gripe. Papel del soporte respiratorio cuanto, a las presiones *plateau* tendían a ser más altas en los pacientes con gripe confirmada correlacionándose con la *compliance* disminuida (42).

De los estudios publicados se puede concluir que existen diferencias en la duración de la VM durante la pandemia y fuera del periodo pandémico, observando que los días de VM durante la pandemia fueron más prolongados (26).

En el grupo de trabajo canadiense que estudió a pacientes con hipoxemia grave medida por $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, siendo la media de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de 147, recibieron ventilación mecánica 136 enfermos de los 215 que incluyó el estudio siendo la mediana de duración de la VM de 12 días. Las terapias de rescate en este grupo de pacientes fueron frecuentes, en un 28% se utilizó fármacos relajantes musculares y decúbito prono en un 3%. Así mismo, se usaron otras modalidades de terapias de rescate como el ECMO o el óxido nítrico. En esta serie, se observó que los pacientes que necesitaron ser ventilados de forma invasiva precisaron durante la primera semana de estancia valores de PEEP más elevados, siendo la media en esta serie de 10 cmH_2O . Los volúmenes tidal que necesitaron fueron así mismo elevados, con una media de 8 a 9 ml/kg (20).

En otras series la media de duración de la VM resultó ser de 7 a 15 días y de la PEEP entre 9,6- 22 cmH_2O (23).

1.12.2. Papel de la ventilación mecánica no invasiva

La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) tiene un papel fundamental, principalmente en aquellos enfermos que presentan exacerbaciones de EPOC o en pacientes afectados por descompensaciones cardiopulmonares, en los cuales se ha demostrado que disminuye la tasa de intubación orotraqueal, las complicaciones relacionadas con la ventilación mecánica y la mortalidad a largo plazo (2). Sin embargo, el papel de la VMNI en el caso de neumonía o el SDRA secundario a gripe es controvertido.

Tratamiento

El uso de la VMNI en pacientes con hipoxemia ha mostrado buenos resultados, mejorando la oxigenación, reduciendo la fatiga y evitando la intubación orotraqueal en un alto porcentaje de pacientes con disminución de las complicaciones que la misma conlleva. El modo doble nivel de presión de la VMNI puede originar un aumento de las concentraciones de oxígeno, reduciendo el trabajo respiratorio e impidiendo el colapso alveolar. Este modo ventilatorio mejora el intercambio gaseoso sin demasiada influencia negativa en la hemodinámica (85).

La VMNI y su papel en el SDRA está actualmente en debate y en las recomendaciones de la SEMICYUC no se posicionan a favor de su uso. Algunos autores opinan que podría retrasar la intubación orotraqueal empeorando los resultados a largo plazo; otros afirman que la VMNI debería usarse únicamente en un grupo de pacientes con insuficiencia respiratoria muy seleccionado y en centros de gran experiencia.

Según las series, un 30% de los enfermos con SDRA secundario a gripe fueron manejados con VMNI, con un fracaso de 75%, siendo la mortalidad en estos pacientes mayor. Se asoció a una mayor mortalidad el retraso en la intubación, por lo que se recomienda la intubación orotraqueal ante la mínima sospecha de fracaso de la VMNI (11).

Basándonos en las guías de la Sociedad Europea de Neumología, la VMNI no debería ser usada como tratamiento de primera línea en los enfermos afectados por virus H1N1 debido a una eficacia poco probada de la VMNI ante la hipoxemia refractaria, la importancia de la hipoxemia en la gripe y la posibilidad de contagio por aerosoles debido a la VMNI (18). Esta última afirmación queda en entredicho según algunos de los estudios realizados durante la época de la pandemia y el escaso contagio del personal sanitario al tratar enfermos con gripe y necesidad de VMNI.

Los estudios realizados hasta el momento en relación al uso de la VMNI en pacientes con hipoxemia, se basan en poblaciones heterogéneas y con numerosos factores de

Insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con gripe. Papel del soporte respiratorio confusión. Los primeros estudios clínicos realizados que comparan la VMNI con las tasas de intubación orotraqueal recogen a 64 enfermos con IRA hipoxémica grave. De estos, los pacientes que recibieron VMNI, solo un 31% requirió intubación orotraqueal y se observó que presentaban menores tasas de complicaciones infecciosas (86).

En 2014, *Esquinas et al.* publicaron una revisión sobre el papel de la ventilación no invasiva en las infecciones pulmonares de alto riesgo incluyendo dentro de las mismas la neumonía por virus de la gripe subtipo H1N1 así como su riesgo de transmisión al usar estos dispositivos en el personal sanitario. En la revisión se incluyen un total de 22 estudios hasta la fecha en los que se usó la VMNI en gripe. La mayoría de los estudios publicados hasta el momento usaron como interfaz la mascarilla oronasal, con un porcentaje de fracaso en torno a 10-15%. Se usó también la mascarilla facial total o totalface y el helmet, aunque en un menor número de estudios. De aquellos enfermos que fracasaron con VMNI, la mayoría presentaban fracaso hemodinámico o fracaso multiorgánico. Ningún estudio demostró el contagio a personal sanitario a través de los dispositivos de VMNI (18).

En 2015, *Ferrer M.* y *Torres A.* publicaron otra revisión acerca de la VMNI en los pacientes con fracaso respiratorio teniendo en cuenta la patología causante de la misma. En pacientes en los que el fracaso respiratorio agudo es de nueva instauración, la respuesta a la VMNI es pobre y de peor pronóstico que en los casos en los que ya existe una patología previa que origine fracaso respiratorio. Apoyan que en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a virus de la gripe H1N1 en los que la causa de IRA sea un SDRA la VMNI debe ser usada con cautela. El uso de la VMNI y la infección por el virus H1N1 se asocia con mayores tasas de fracaso y mayor mortalidad (86).

En la serie analizada por *Ferri et al.*, de los 1726 enfermos que precisaron ventilación, 962 (55,7%) precisaron ser intubados de forma inicial y 764 (44,3%) necesitaron VMNI. La VMNI fracasó en esta serie en 60,7% pacientes, relacionándose la mortalidad con una mayor edad, género masculino, mayores valores de los índices APACHE II y SOFA,

Tratamiento

shock, fracaso renal agudo, comorbilidades o VMNI y estancia hospitalaria más prolongada (87).

En 2016, se publicó un estudio observacional que tenía por objetivo evaluar cuál era el grupo de pacientes con SDRA que se podrían beneficiar de la VMNI. En él, se recogen los pacientes afectados por SDRA y sometidos a VMNI de forma consecutiva durante 3 años, recogiendo un total de 170 enfermos. La respuesta a la VMNI fue valorada a través de la mejoría subjetiva, exploración física, radiografía de tórax y mejoría de la oxigenación arterial medida por $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Definen el fracaso de la VMNI como la necesidad de la intubación orotraqueal. De los 170 enfermos ingresados, 96 precisaron apoyo ventilatorio con VMNI de forma inicial, fracasando 42 (43,8%) enfermos. La tasas de fracaso eran mayores en SDRA moderado (73%) y grave (83,3%). En el análisis multivariante, la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y la gravedad del SDRA se relacionaron de forma independiente con el fracaso de VMNI. Entre los pacientes en los que la VMNI fracasó, la tasa de mortalidad fue de 69%. Teniendo en cuenta la gravedad de SDRA, la tasa de mortalidad hospitalaria en los pacientes que fracasó la VMNI fue de 70% en los SDRA leves, 66,7% en los moderados y 80% en los graves (88).

En el estudio realizado por *Bai et al.*, 24 pacientes sometidos a VMNI, se observó un éxito de la misma en 13 (54,2%) pacientes, mientras que en 11 (45,8%) la terapia fracasó. Aquellos pacientes que finalmente fueron intubados presentaron mayores índices de APACHE II al ingreso (23).

En un estudio multicéntrico se identificaron los factores de riesgo que se relacionaron con el fracaso de la VMNI, que fueron la presencia de un mayor índice de gravedad y mayor deterioro del intercambio gaseoso (89).

En otro estudio multicéntrico se incluyeron 685 enfermos ingresados en UCI y gripe H1N1 confirmada, de los cuales 177 (26%) enfermos recibieron tratamiento con VMNI. El éxito del mismo se presentó en el 41% de los pacientes y presentó correlación negativa con la extensión de los infiltrados pulmonares objetivados en la radiografía de

Insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con gripe. Papel del soporte respiratorio tórax y del soporte hemodinámico; además el uso de la VMNI se relacionó con una menor estancia hospitalaria (90).

En otro trabajo realizado por el grupo de trabajo de infecciosas de la SEMYCIUC el fracaso de la VMNI en pacientes con gripe fue del 28%. En este estudio objetivaron que la mejoría progresiva del intercambio gaseoso, la mejoría de la situación clínica del paciente medida por la frecuencia respiratoria y cardiaca y la presencia de disfunción monorgánica fueron los factores que se relacionaron con un mayor éxito de la VMNI (91).

Los pacientes que recibieron ventilación mecánica, según el registro de la SEMICYUC fueron un total de 80,3%, recibiendo el 35% VMNI de forma inicial y fracasando la misma en un 50% de enfermos (92).

Nicolini et al. publicaron un estudio en el que incluyeron a pacientes con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a gripe H1N1. Concluyeron que aquellos pacientes que presentan un valor en el índice SAPS II > 29 y una $PaO_2/FiO_2 \leq 127$ al ingreso y una $PaO_2/FiO_2 \leq 149$ después de 1 hora de VMNI se asociaron de forma independiente con la necesidad de intubación orotraqueal y con fracaso del mismo (89).

Rodríguez et al. publicaron un estudio multicéntrico y retrospectivo en la que describieron los factores de riesgo relacionados con el fracaso de la VMNI. Se incluyeron un total de 1898 enfermos de los cuales en un 56,8% la VMNI fracasó. Los factores relacionados con el fracaso fueron: mayor puntuación en el índice APACHE II, mayor disfunción multiorgánica medida por puntuación SOFA y mayor número de infiltrados en la radiografía de tórax; de todos ellos el índice SOFA fue el que condicionaba más el pronóstico. Así, aquellos pacientes que obtuvieron una puntuación del índice SOFA menor de 5, presentar EPOC o infiltrados pulmonares en menos de 2 cuadrantes de la radiografía se asoció con menores tasas de fracaso. En contraposición los pacientes que presentaron un índice SOFA mayor de 5 presentaban mayor riesgo de fracaso de VMNI; en particular los pacientes que presentaron una

Tratamiento

puntuación en el índice SOFA mayor de 5 junto a la presencia de infiltrados en más de 2 cuadrantes en la radiografía de tórax la tasa de fracaso de la VMNI fue del 80%, por lo que en este subgrupo de enfermos se concluyó que no resultaba beneficioso el inicio de VMNI (93).

Al comparar los pacientes ingresados en UCI que recibieron VMNI en neumonía comunitaria y en neumonía secundaria a gripe, *Bertolini et al.* no evidenciaron diferencias de mortalidad en ambos grupos (94).

Otro estudio relacionó el éxito de la VMNI se relacionó con niveles de APACHE II y SOFA más bajos, estabilidad hemodinámica y ausencia de fracaso renal (95).

En el estudio realizado por *Nicolini et al.*, predecían el éxito de la intubación la mayor puntuación en el SAPS II y menor índice de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ al ingreso (89). Se relacionó el éxito de la VMNI con puntuaciones más bajas de APACHE II y SOFA menor de 8, así como la ausencia de fracaso renal, deterioro hemodinámico referido a la necesidad de tratamiento con noradrenalina y menos de dos condensaciones en la radiografía de tórax. En los enfermos en los que la VMNI resultó exitosa, precisaron menos tiempo de VMNI, menor estancia hospitalaria y menor tiempo de estancia en UCI (90).

La eficacia de la VMNI, en aquellos centros con experiencia, se atribuyó a VMNI precoz medida por $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor de 300 mm Hg y a la rápida mejoría en el intercambio gaseoso tras la primera hora de ventilación. El tiempo de inicio de tratamiento en la VMNI es crucial para el éxito de la VMNI (89).

Al comparar aquellos enfermos que necesitaron intubación endotraqueal al ingreso y aquellos en los que fracasó la VMNI y fueron intubados, en el estudio de *Masclans et al.*, no existieron diferencias en las tasas de neumonía asociada a ventilación mecánica ni en las tasas de mortalidad entre ambos grupos (90).

Insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con gripe. Papel del soporte respiratorio

En el estudio realizado por *Timenetsky et al.*, se aplicó VMNI a 24 enfermos, únicamente fracasó en 3, explicando el éxito de la terapia debido al tratamiento precoz de la hipoxia y menor índice de SAPS II. Ningún enfermo de los que se incluyó en el estudio presentó fracaso multiorgánico. Como modos ventilatorios, se usó tanto BIPAP (Bilevel Positive Airway Pressure) como CPAP (Continuous Positive Airway Pressure). La media de IPAP (Inspiratory Positive Airway Pressure) usada fue de $18,4 \pm 2,4$ cmH₂O, la media de EPAP (Expiratory Positive Airway Pressure) fue de $6 \pm 0,9$ cmH₂O mientras que en el modo CPAP la media de presión continua empleada fue de $12,5 \pm 2,6$ cmH₂O. La tasa de éxito se relacionó de forma similar al resto de estudios con el número de cuadrantes afectados en la radiografía de tórax, la puntuación SAPS II al ingreso y la PaO₂/FiO₂ a la hora de iniciada la VMNI; el éxito de la VMNI se relacionó con una menor estancia hospitalaria (96).

No existen diferencias en el éxito de la técnica en función del modo de VMNI o el tipo de ventilador usado (89).

1.12.3. Papel de oxigenoterapia de alto flujo

Si el papel de la VMNI en la insuficiencia respiratoria aguda es controvertido, el papel con la cánula nasal de alto flujo lo es más aún. No existen estudios definitivos a favor de su uso en adultos y todos los argumentos a favor que este modo de oxigenación posee, se deben a mecanismos fisiopatológicos que no han podido ser demostrados en muchos casos. La cánula nasal de alto flujo mejora la oxigenación por medio de aporte de oxígeno, reducción del espacio muerto asociado a un aumento de PEEP y del Vt. En base a esto, los pacientes con insuficiencia respiratoria podrían beneficiarse de la terapia, manifestada como una mejoría en la oxigenación y del trabajo respiratorio.

En un estudio “*post hoc*” realizado por *Rello et al.*, tenía como objetivo evaluar la efectividad de la cánula nasal de alto flujo en los pacientes con gripe tipo H1N1. Se inició la terapia en aquellos con fracaso respiratorio definido por presentar SatO₂ menor de 92%. De los 20 pacientes en los que se necesitó el alto flujo para mantener

Tratamiento

las saturaciones, la terapia resultó exitosa en 9 (45%). La mediana de flujo empleada fue 30 l/min con FiO_2 de 1 y mediana de horas de terapia de 18. Recibieron alto flujo los pacientes más jóvenes, con menor número de órganos afectados y menor gravedad medida por APACHE II y SOFA. A las 6 horas de recibir el alto flujo, los pacientes que fracasaron presentaron menor índice de PaO_2/FiO_2 y mayor necesidad de flujo de oxígeno, así como en aquellos pacientes que presentaron shock definido como la necesidad de vasopresores. La terapia resultó exitosa en los pacientes con EPOC y en todos los pacientes en los que la terapia de alto flujo resultó exitosa pudieron ser dados de alta de UCI. La intolerancia a la terapia nunca supuso la retirada de la misma (97).

1.12.4. Terapias de rescate: ventilación en decúbito prono

Las maniobras de reclutamiento pulmonar, entre las que se encuentra el decúbito prono forman parte del tratamiento de la hipoxemia refractaria. Su principal problema es la variabilidad de respuesta entre los enfermos, variando en función del tipo de lesión, la fase evolutiva, la severidad de la lesión, la capacidad pulmonar previa del paciente y si se aplicó alguna maniobra de reclutamiento previamente. En la población afecta de gripe complicada con SDRA, existen pocos estudios de los que se puedan extraer conclusiones sobre el manejo respiratorio de estos pacientes (11). En cuanto a la ventilación en decúbito prono, en los pacientes con SDRA grave existe evidencia suficiente como para recomendar su uso, pues mejora la oxigenación, disminuye la mortalidad de forma significativa y no aumenta las complicaciones graves.

La ventilación en decúbito prono ha mostrado disminuir la mortalidad en los enfermos con SDRA moderado y grave, especialmente si se aplica de forma precoz. Las diferencias en el gradiente alveolo-arterial respecto a los niveles de $PaCO_2$, se ha considerado un marcador pronóstico. Al empeorar el shunt, la gravedad de la enfermedad aumenta.

Insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con gripe. Papel del soporte respiratorio

En un estudio retrospectivo de los enfermos con SDRA en UCI de tercer nivel se analizaron un total de 12 enfermos a los que se les aplicó decúbito prono entre enero y marzo de 2017, con una tasa de supervivencia de 33,3%. La media de la posición en prono era de 6 horas en 31,3%. Este estudio apoya que los enfermos con peor evolución se caracterizan por presentar shunts mayores y una diferencia de PaCO₂ mayor tanto previo como posterior al prono, reflejando una mayor gravedad de la enfermedad (36).

En aquellos estudios en los que se describen las maniobras de reclutamiento, presentan pocos efectos beneficiosos, como en los casos descritos por *Graselli et al.*, en la que a los 7 pacientes a los que se les aplicó maniobras de reclutamiento, sólo en uno presentaron un efecto favorable mientras que el decúbito prono se aplicó en 5 pacientes, mejorando los parámetros respiratorios en dos casos (98).

1.13. PRONÓSTICO

Como se ha comentado en los apartados anteriores, el uso de antivirales durante la pandemia se basó en la experiencia acumulada durante la gripe estacional, en la que quedó patente que el uso de antivirales de forma precoz, dentro de las primeras 48 horas de inicio de los síntomas, podía reducir la gravedad, la duración del cuadro y el riesgo de complicaciones (11). Los estudios realizados hasta la fecha en el caso de la gripe pandémica también demostraron una mejoría en el pronóstico en el caso de iniciarse tratamiento antiviral precoz. *Jain et al.*, observaron que la única variable asociada de forma independiente con la mortalidad fue la administración de oseltamivir dentro de las primeras 48 horas (102). *Hiba et al.*, estudiaron a 506 pacientes hospitalizados y encontraron que el tratamiento precoz se asoció con menor incidencia de complicaciones y una menor mortalidad hospitalaria (100). *Higuera Iglesias et al.*, en un estudio realizado en México, analizaron el curso clínico de la enfermedad en los que se administró oseltamivir durante la pandemia (101). Estos autores hallaron que tanto la probabilidad de desarrollar neumonía como la de sufrir una neumonía grave se incrementó con el retraso en el inicio de antiviral. *Yu et al.*, observaron que en 1291 pacientes hospitalizados aunque no críticos, el tratamiento precoz se asoció con un menor desarrollo de infiltrados radiológicos y con la reducción del tiempo de eliminación del virus (102). En el estudio prospectivo realizado por el grupo de trabajo de la SEMICYUC, se evaluó el impacto de tratamiento precoz en los pacientes que habían recibido ventilación mecánica invasiva y tratamiento antiviral efectivo, el tratamiento precoz con oseltamivir consiguió una NNT de 8 para conseguir salvar una vida. Sin embargo, el mismo estudio realizado en pacientes menos graves en los que no habían recibido ventilación mecánica era difícil de valorar (11).

En un estudio prospectivo, se intentó estudiar el impacto del retraso diagnóstico en el caso de la neumonía asociada a gripe A. Durante este estudio, se dividió a los enfermos con gripe A confirmada, con diagnóstico precoz, cuando este se establecía durante los primeros dos días de estancia hospitalaria, y tardío cuando el diagnóstico era entre los 3 y los 7 días de estancia. El diagnóstico tardío de la gripe se relacionó con

edad, período estacional inicial, días de estancia previo al ingreso en UCI, una mayor necesidad de ventilación mecánica y terapias de reemplazo renal. La mortalidad en UCI se relacionó de forma significativa con el diagnóstico tardío (26,9% vs 17,1%; $p < 0,001$) (22).

Esta afirmación también se apoya de los resultados comunicados en UCI españolas. En un estudio prospectivo y observacional en el que se incluyeron todos los enfermos afectados por gripe de 2011 a 2015, se observó que el diagnóstico tardío de neumonía viral, el realizado a partir de 3 días desde su ingreso, se relacionó con un aumento de la mortalidad así como las necesidades de ventilación mecánica o de terapia de reemplazo renal (103).

En otra serie se objetivó que el ingreso precoz en UCI era un factor protector. En dicho estudio se incluyeron un total de 425 enfermos con edad media de 57 años e índices de APACHE II y SOFA de 21 y 8 respectivamente. Las variables independientes de mortalidad fueron APACHE II (25 (19-33) vs 19 (11-26) $p = 0,03$) e índice de SOFA (12(8-14) vs 8 (5-10); $p = 0,003$) así como el retraso en el ingreso en UCI (104). Las enfermedades renales crónicas (OR 10,28; IC 95% 2,25-46,96) y las enfermedades oncológicas (OR 6,8 IC 95;% 1,59-29,11) fueron factores independientes de mortalidad.

En un metaanálisis publicado en 2017 por *Coleman et al.*, se evaluaron los factores de riesgo que determinan una peor evolución de los enfermos con gripe confirmada. Además, se analizó la variabilidad de los resultados dependiendo del nivel de desarrollo del país de residencia del paciente. Se concluyó que la función hepática alterada, el asma o el deterioro neurológico son factores de riesgo independientes para una mala evolución de la gripe, no observando diferencias estadísticas en función de los ingresos económicos del país. Aquellos enfermos que presentaron una o más comorbilidades presentaron el doble de riesgo de ingreso que aquellos enfermos sin comorbilidades (105).

Pronóstico

Respecto al serotipo de gripe y su impacto en la evolución, se realizó un estudio retrospectivo en Hospital de la Paz de Madrid donde se comparó a los pacientes infectados con el virus H1N1 durante los años 2009-2010 con los pacientes afectados por la misma cepa durante los años 2011-2014. El grupo de 2011-2014 fue de mayor edad que el grupo de 2009 y 2010, presentando éste estancias más prolongadas, así como más días de VM, aunque estas diferencias no fueran estadísticamente significativas. No se encontraron diferencias en la mortalidad o la evolución clínica y tampoco en las escalas de gravedad. Los datos de este estudio apoyaron que los pacientes ingresados en UCI tras la epidemia de 2009, son de mayor edad, tienen más comorbilidades que los que ingresaron en el primer brote (106).

En un estudio realizado en el Hospital de Cruces de Bilbao se evaluó el impacto de la infección del virus de la gripe A (H1N1) pdm09 respecto a infección por otros virus de la gripe en enfermos graves. Para ello, el Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la SEMICYUC realizó un estudio prospectivo de los pacientes durante el periodo de noviembre de 2013 a abril de 2014. Se incluyeron todos los enfermos con infección por virus de la gripe ingresados en las 121 UCI españolas. En total, se registraron 1106 enfermos con infección confirmada por gripe. El 80,5% de los pacientes presentaban infección por el virus de la gripe A (H1N1) pdm09, el 17,8% virus de la gripe A estacional y el 1,8% otros virus de la gripe. El APACHE II y el SOFA no mostró diferencias entre los grupos al igual que la estancia hospitalaria y en UCI (107).

En España durante la pandemia 2009-2010, se estimó la tasa de letalidad global en 0,43 defunciones por 1000 casos. En los registros españoles, la mortalidad de los pacientes ingresados en intensivos es del 22-25%, observándose un aumento de la misma con la edad: 12,8% en menores de 15 años, 22,3% entre 15 y 64 años y 32,3% en mayores de 64 años (11).

La media de estancia hospitalaria fue de 7 ± 2 días para los enfermos con H1N1 confirmada microbiológicamente (6).

Se evaluó la calidad de vida y los resultados fisiológicos de los enfermos afectados por gripe H1N1 tratados con ECMO. Dicha evaluación se realizó mediante encuestas. Se analizaron síntomas como la ansiedad postraumática o la depresión hospitalaria. Al ingreso en UCI, la mediana de SAPS II era de 59, PaO₂/FiO₂ de 64 mm Hg. Se mantuvo la ECMO y la VM durante 25 días y 34 días respectivamente. Tras 35 meses de alta de UCI, se evaluaron a los enfermos siendo los resultados acerca de la calidad de vida favorables: 8 de los 10 enfermos que previamente trabajaban volvía a trabajar, 7 de ellos practicaban deporte, 9 enfermos no presentaba disnea posteriormente y únicamente 2 enfermos (5%) mostraba sintomatología como la ansiedad o la depresión (108).

1.14. PREVENCIÓN. VACUNAS

La vacuna de la gripe es probablemente la forma más efectiva de protección frente a la enfermedad, reduciendo la tasa de ingreso hospitalario. No queda claro, si la vacunación disminuye las complicaciones graves de la gripe (109).

Es una medida de prevención fundamental y en la actualidad se recomienda no sólo en población de alto riesgo, con comorbilidades o expuestos al virus (como podrían ser sanitarios) sino a la población general mayores de 6 meses de edad. De esta forma se previene la posible infección y se fortalece la inmunidad (7).

En los países desarrollados se recomienda la vacunación contra la gripe en: niños de 6-59 meses, en adultos en el caso de enfermedades crónicas como la EPOC, la enfermedad renal crónica, hepática, neurológica o enfermedades metabólicas. También se recomienda a la población fértil embarazada o que crea que vaya a estar embarazada en los próximos meses (105).

Debido a la capacidad de mutación del virus de la gripe, las vacunas son modificadas anualmente según las recomendaciones de la OMS respecto a la gripe del año anterior.

La eficacia objetiva de la vacuna es de un 58% (IC 95% 26-77%) para prevención de enfermedad grave acompañado de síndrome gripal. A altas dosis es más eficaz en prevenir gripe. Se encontró una reducción significativa, aproximadamente del 35% de la enfermedad al recibir vacunas a elevadas dosis vs dosis estándar en el período de 2012-2013, pero no en período de 2013-2014 (110).

La eficacia de la vacuna en la prevención de la infección por el virus de la gripe confirmada en el laboratorio es del 70-90%. En Europa, la eficacia de la vacuna durante la temporada de 2010-2011 tuvo cifras de eficacia moderada. En Estados Unidos, se observó que la vacunación en mayores de 65 años tuvo un impacto en la patología respiratoria, reduciendo un 29-32% los ingresos hospitalarios por neumonía o gripe así

como la morbilidad cardíaca y cerebrovascular, disminuyendo el riesgo global de muerte por todas las causas a la mitad (48-50%) (11).

En el caso de la pandemia de 2009, la vacuna resultó inefectiva ya que las primeras vacunas no estuvieron disponibles hasta octubre de 2009, sólo unas semanas antes de la segunda ola de casos originados por la pandemia, resultando la vacunación y la prevención de la gripe A tardía. Las series de casos objetivaron una reducción de un 59% de los pacientes ingresados en UCI y aquellos que ingresaban si estaban vacunados, presentaron estancias más cortas, con una diferencia de 3,8 días así como menos días de VM (111).

En la vacunación se recomienda la vacuna con virus vivos inactivados tanto en su forma trivalente como tetravalente. Las vacunas existentes en el mercado pueden ser con virus vivos inactivados o atenuados.

1.14.1 Vacunas con virus de la gripe inactivados

La vacuna inactivada trivalente o tetravalente contiene antígenos de dos tipos de gripe A (descendientes de la gripe tipo H1N1 y de H3N2 circulante) y de uno de los dos tipos de gripe B (Yagamata o Victoria). La respuesta a este tipo de vacuna puede ser subóptima especialmente en los casos en que la gripe circulante difiera ampliamente de la vacuna. Para intentar disminuir esta respuesta subóptima, se intenta buscar antígenos tipo H con reactividad cruzada frente al virus (7).

La composición de la vacuna ha variado para reflejar la continua evolución de los virus de la gripe, incluyendo desde 1977 la mayor parte de las cepas de la gripe A y B.

En el 2004, confluyen dos estirpes del virus de la gripe B (estirpe Victoria y Yagamata), incluyéndose en las vacunas más recientes, por lo que las vacunas actuales son tetravalentes.

Prevención. Vacunas

Tras la vacuna, en un 90% de los adultos se puede observar un aumento de los anticuerpos frente a H. Los anticuerpos alcanzan su concentración máxima en el suero a los 2 o 4 meses de la vacunación.

Durante años, la vacuna de la gripe se ha administrado sin adyuvantes. Sin embargo, está claro que sobre todo en los pacientes de más alto riesgo como ancianos y niños la vacuna no es eficaz 100%. De ahí a que, en la actualidad, los adyuvantes hayan suscitado mayor interés con el fin de potenciar al papel protector de las vacunas.

Los efectos adversos más frecuentes de la vacuna son la molestia a la palpación en el lugar de inyección y el dolor. La mayoría de las reacciones en la zona de inyección son leves y rara vez intervienen en la realización de actividades cotidianas. También puede originar reacciones de hipersensibilidad inmediata como habones, sibilancias, angioedema o shock anafiláctico, contraindicándose la vacuna para temporadas posteriores.

En otras ocasiones, la vacuna puede desarrollar complicaciones poco frecuentes como son el síndrome de *Guillain-Barré*, el síndrome oculorrespiratorio (ojos rojos, edema facial y síntomas respiratorios que ocurren entre 2 y 24 horas tras la vacunación).

Los estudios aleatorizados sobre la eficacia de la vacuna trivalente en gripe de adultos han demostrado una amplia gama de eficacias, del 40 al 80%, con cifras menores normalmente en los años con una incongruencia antigénica aparente. La eficacia para prevenir la gripe A demostrada en cultivo de adultos fue de 76% para el H1N1 y del 74% para el H3N2 en un ensayo controlado en el que se compararon vacunas de virus vivos con inactivados (2).

1.14.2. Vacuna de la gripe con virus vivos atenuados

Contiene virus vivos de la gripe adaptados al frío que están autorizados para su uso en enfermos con edades comprendidas entre los 2 y los 49 años. Se generan con las

cadena circulante que llevan información tanto de la glicoproteína H como de N circulantes de ese momento epidémico, originando una respuesta inmune más potente a través de la generación de IgA, IgG y células T memoria (7).

La principal ventaja de este tipo de vacuna reside en la respuesta inmunológica que genera en mucosas así como su capacidad de administrarse a nivel nasal. Su tolerancia ha sido buena en adultos, presentando únicamente síntomas nasales leves (rinorrea, congestión o rinitis) o dolor faríngeo.

Esta vacuna es segura en niños y al ser oral la población infantil la tolera de forma adecuada. En niños menores de 8 años se han observado efectos secundarios con una frecuencia variable, siendo las más frecuentes la aparición de febrícula, rinorrea y síntomas abdominales en los 7 días posteriores a la vacunación en comparación con el grupo placebo.

Este tipo de vacuna, genera más respuesta inmunológica a nivel de IgA al ser administrada a través de la mucosa nasal. En el primer año de estudio se observó que la eficacia contra la gripe confirmada por cultivo fue de un 95% para la gripe de tipo A H3N2 y de un 91% para la gripe de tipo B. La eficacia global de la vacuna frente a la gripe confirmada mediante cultivo, resultó ser de un 85 a un 89% en primer y segundo año, respectivamente.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

Los pacientes críticos afectados de gripe forman un grupo muy heterogéneo con una amplia variabilidad de síntomas y gravedad. La hipótesis de nuestro trabajo consiste en que la aplicación de terapias con dispositivos no invasivos, con poca evidencia para su uso en la actualidad, podría favorecer la recuperación, prevenir complicaciones y mejorar la morbimortalidad.

2.2. OBJETIVOS

Los objetivos planteados en nuestro trabajo serían:

- Establecer la prevalencia de los pacientes afectados por gripe que ingresan en UCI, así como su gravedad y la necesidad de soporte orgánico de los mismos.
- Analizar las características sociodemográficas, clínicas, analíticas y de imagen de los pacientes ingresados con diagnóstico de gripe en una Unidad de Cuidados Intensivos.
- Evaluar las complicaciones y el pronóstico de los pacientes afectos de gripe durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos
- Valorar la efectividad de los tratamientos antivirales, de las terapias de soporte ventilatorio (VM, VMNI y cánulas nasales de alto flujo) y terapias de rescate, como la ventilación en decúbito prono.
- Determinar los microorganismos que coexisten más frecuentemente en la neumonía secundaria.
- Valorar las diferencias entre la neumonía por gripe y la neumonía complicada en cuanto a tratamiento, terapias de soporte respiratorio y mortalidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio, observacional y retrospectivo, ha sido realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos de Hospital General Universitario José María Morales Meseguer de Murcia en el período de tiempo comprendido entre octubre de 2009 y abril de 2017.

La UCI de este centro hospitalario, de nivel II, adscrito al Servicio Murciano de Salud tiene capacidad para 18 camas donde se atienden a paciente críticos en el ámbito de la patología médico-quirúrgica, coronaria y traumatológica.

Se seleccionaron a todos aquellos pacientes afectados por gripe que ingresan en la unidad de cuidados intensivos durante el período pandémico o estacional, que por estar en el hemisferio norte resultó ser de octubre a abril.

3.1. SELECCIÓN DE PACIENTES

Durante el período de reclutamiento, se recogen un total de 111 enfermos ingresados de forma consecutiva en la Unidad de Cuidados Intensivos, todos ellos con test microbiológicos positivos para gripe.

3.1.1. Criterios de inclusión

- Enfermos que consultaron por patología de origen respiratorio con test microbiológicos positivos para gripe.
- Enfermos que ingresan con motivo de otras patologías que al presentar cuadro febril o sintomatología respiratoria y encontrarse durante período epidémico, se les practicaron pruebas diagnósticas de gripe que resultaron positivas.
- Enfermos ingresados por otro tipo de patologías de origen viral, que al estar en período epidémico se realiza los test diagnósticos que resultan positivos.

3.1.2. Criterios de exclusión

Material y métodos

- Se excluyen los pacientes con diagnóstico de gripe que fueron dados de alta por traslado, en las primeras 24 horas, a otros centros hospitalarios.
- Pacientes con necesidad de ingreso en UCI y tras ser valorado por médico intensivista rechazaron tratamiento en la Unidad.

3.1.3. Protocolo de ingreso en UCI

A todos los pacientes que ingresan en UCI se les realiza un protocolo de acogida que consta de los siguientes puntos:

1. Monitorización de constantes: medición de frecuencia cardiaca (FC), FR, tensión arterial, toma de temperatura y diuresis.
2. Analítica general: con bioquímica, hemograma, coagulación y gasometría venosa. En caso de que se sospechara de sobreinfección bacteriana se solicitaba PCT. Al igual que si existía sospecha de descompensación cardiaca se solicitaba porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-proBNP).
3. Radiografía de tórax.
4. ECG.
5. Muestras microbiológicas: Hemocultivos, urocultivos, esputo o BAS en función de si el paciente estaba o no sometido a ventilación mecánica, exudado nasofaríngeo para virus respiratorios y antígeno de legionella y neumococo en orina. Para la toma de muestras se seguía las recomendaciones actuales, y todas se llevaron a cabo bajo condiciones de esterilidad:
 - En el caso de los hemocultivos, fueron tomados a través de venopunción, siendo el número de 2 pares consecutivos extraídos de diferentes puntos. Se recomendó para ello la extracción de al menos 20 mililitros y se rotularon los frascos con la identificación del enfermo.
 - La realización del exudado nasofaríngeo, se hizo según los protocolos descritos en el documento consenso de la sociedad española de

Análisis de los Pacientes con Gripe en la Unidad de Cuidados Intensivos

medicina intensiva (SEMICYUC) (11). Para ello se tomaron muestras mediante torunda a nivel nasofaringe por la auxiliar de enfermería encargada del enfermo.

- Urocultivo: Se extraerá en la mayoría de las ocasiones a través de sonda vesical debiendo obtenerse un volumen de 5-10 ml. De la misma forma se solicitaron antígenos de legionella y neumococo.
- BAS: Se debe tomar a través de aspiraciones endotraqueales bajo condiciones de esterilidad.

Tras la realización de las pruebas iniciales, se realizaban distintos estudios complementarios si el paciente lo requería.

Si se sospechaba la existencia de derrame pleural, se procedía a realización de ecografía torácica y en caso de ser necesario se procedía a realización de toracocentesis diagnóstica con la solicitud de: pH, glucosa, proteínas, LDH, ADA, recuento celular y cultivos de líquido pleural. Se realizaba una diferenciación entre exudado y trasudado pleural con los criterios de Light y el gradiente de albúmina, considerando como exudados la presencia de: proteínas pleural/proteínas suero mayor de 0,5; LDH pleural/LDH suero $> 0,6$ ó LDH pleural mayor de 2/3 del límite superior existente en laboratorio, gradiente de albúmina entre albúmina sérica y albúmina pleural menor de 1,2.

Si los resultados de líquido pleural eran compatibles con empiema o exudado pleural paraneumónico complicado, definido como presencia de tabicaciones pleurales detectadas por ecografía, aspiración de material compatible con pus o pH menor de 7,20, se procedía a su drenaje mediante la colocación de tubo de tórax.

En caso de ecografía torácica sin clara presencia de derrame pleural a pesar de la radiografía torácica o bien la presencia de radiografía de tórax normal con clínica dudosa para infección respiratoria, se procedía a la realización de TC de tórax o angio-TC.

Material y métodos

Respecto al tratamiento de soporte que recibía el enfermo al ingreso en la unidad, se podría dividir en función del fracaso orgánico en:

- a) Soporte hemodinámico: Al ingreso, se canalizó vía central de acceso periférico o yugular o subclavia en función de las alteraciones analíticas existentes y a elección de facultativo responsable. La canalización de la vía central se realizó bajo control ecográfico. Si el paciente presentaba shock, se realizaba una reanimación inicial con cristaloides de 30 ml/kg según las recomendaciones de la *Surviving Sepsis Campaign* (112). Si a pesar de ello, persistía la hipotensión o presentaba datos de hipoperfusión (bajo gasto urinario, elevación de lactato, hipotensión o saturación venosa central menor de 70%), se iniciaban drogas vasoactivas, fundamentalmente, noradrenalina. A la vez, se procedía a la monitorización hemodinámica y/o gasométrica del enfermo mediante ecocardiografía transtorácica o monitorización continua hemodinámica (Vigileo® o Picco®). Si el paciente, presentaba bajo gasto cardiaco definido como índice cardiaco menor de 3 l/min/m², se asociaba al tratamiento dobutamina. Si se optaba por monitorización continua hemodinámica, se procedía a canalización de arteria preferiblemente radial y en caso de no ser posible u optarse para la monitorización el sistema Picco®, se procedía a canalización de arteria femoral. La elección del tipo de monitorización hemodinámica quedaba a criterio del facultativo responsable.

- b) Soporte respiratorio, en función de la taquipnea, hipoxia o hipercapnia del enfermo precisaron un tipo u otro de soporte:
 - Oxigenoterapia convencional: Desde gafas nasales a mascarilla reservorio. Se inició en paciente con hipoxia sin trabajo respiratorio. El flujo de oxígeno se modificó en función de la SatO₂ medida por pulsioximetría indirecta, aumentando dicho flujo si el paciente mantenía menos de 94% de saturación a excepción de los pacientes con

patología respiratoria crónica en los que se permitía saturaciones de oxígeno de hasta 88%.

- Oxigenoterapia de alto flujo con humidificación activa mediante cánula nasal. Se iniciaba en los siguientes casos:
 - Paciente con hipoxia refractaria a tratamiento con oxigenoterapia convencional sin uso de la musculatura accesoria o sin taquipnea definida como FR mayor de 25-29 rpm en patologías hipoxémicas.
 - Paciente con altas necesidades de flujo de oxígeno, para mantener SatO₂ superior a 95% medido por pulsioximetría indirecta.

Como dispositivo de alto flujo, usamos Optiflow® de Fisher & Paykel®. Se explicó en el inicio de la terapia al enfermo en qué consistía el dispositivo que íbamos a usar, comenzando siempre con flujos bajos y aumentando los mismos de forma progresiva en función de la tolerancia y la clínica del enfermo. Como interfaz, se usaron siempre las cánulas nasales. Se inició a valores de 40 litros por minuto y FiO₂ de 50%, aumentando de 10 en 10 en función de la clínica y de los valores de SatO₂ medidos por pulsioximetría. En ningún caso se alcanzaron valores de litro por minuto (lpm) mayores de 60 lpm o FiO₂ mayores de 70%, que indicaban hipoxemia severa del enfermo y la necesidad de cambiar de dispositivo.

- Ventilación mecánica no invasiva. Se iniciaba en caso de:
 - Enfermos que presentaran al ingreso uso de la musculatura accesoria (músculos esternocleidomastoideo, intercostales o presencia de respiración abdominal) y/o por la existencia de FR mayor de 24 rpm en etiologías hipoventilatorias y más de 29 rpm en hipoxémicas.
 - Retención aguda o crónica agudizada de PaCO₂ (mayor de 45 mmHg) con pH bajo (menor de 7,35).

Material y métodos

- Hipoxemia definida por $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor de 250 y que no respondía a oxigenoterapia convencional.

El tipo de interfaz a usar se realizó en función de la fisionomía, las características clínicas del enfermo y la tolerancia del enfermo a la misma. Generalmente, se inició la mascarilla oronasal siendo sustituidas por otro tipo de mascarillas (como la total face, tipo helmet o nasal) en función del fracaso respiratorio así como de la tolerancia o las lesiones cutáneas que presentara. Se usaron para minimizar el grado de lesiones cutáneas apósitos hidrocoloides.

El modo ventilatorio usado más frecuentemente fue el modo BiPAP, siendo muy pocos los casos en los que se usó el modo CPAP. La ventilación fue iniciada en modo espontáneo/timed con una FR mínima de 12 rpm. La presión positiva en la vía aérea (IPAP) fue iniciada a 12 cmH_2O . Los niveles de IPAP fueron elevándose de 2 a 3 cmH_2O cada 2 ó 3 horas, según la tolerancia hasta alcanzar un V_t de 7 ml/kg de peso ideal o un valor que permitiera pH mayor de 7,3 sin exceder los 30 cmH_2O . La presión positiva en la vía aérea (EPAP) fue iniciada a 5 cmH_2O elevándose si fuera necesario. El objetivo del nivel de la EPAP era contrarrestar la presión positiva al final de la espiración intrínseca o la hipoxemia. La FiO_2 de la VMNI se ajustó en función de valores de pulsioximetría indirecta, con el objetivo de mantener SatO_2 del 92%.

El tipo de ventilador utilizado ha dependido de la disponibilidad de los mismos. En concreto disponemos de: Vision Philips Respironics®, V-60 Philips Respironics®, Carina Dräger®.

- Ventilación mecánica invasiva. Se procedió a la intubación y conexión a ventilación mecánica en las siguientes circunstancias, siempre y cuando no existiera orden de no intubación:
 - Fracaso de la ventilación mecánica no invasiva o de oxigenoterapia de alto flujo, definiéndose fracaso de la ventilación mecánica como no presentar una respuesta satisfactoria gasométrica o clínica a la VMNI.

Análisis de los Pacientes con Gripe en la Unidad de Cuidados Intensivos

- Riesgo inminente de parada cardiorrespiratoria (PC).
- FR persistentemente elevada de ≥ 40 rpm pese a la optimización de la interfaz y de la ventilación.
- Fracaso en la mejoría del intercambio gaseoso dentro de las primeras 4-6 horas de la terapia ventilatoria (descenso entre 0,05-0,1 del valor previo de pH en relación con un incremento de PaCO₂ o descenso entre 30-50 puntos de la ratio de PaO₂/FiO₂ de su nivel basal al inicio de la terapia).
- Ausencia de mejoría neurológica o Glasgow menor de 8 puntos.
- Deterioro hemodinámico pese a una adecuada fluidoterapia y dosis bajas de vasopresores.
- Aparición de arritmias ventriculares malignas no controladas por drogas.
- Imposibilidad para manejar las secreciones bronquiales de forma adecuada.
- Necesidad de cirugía urgente que precisara intubación endotraqueal.
- Intolerancia a la terapia ventilatoria pese a dosis intermitentes de sedantes a baja dosis.
- Aparición de coma debido a causa estructural.

La ventilación invasiva se realizó mediante tubo endotraqueal y los ventiladores usados fueron de diferentes marcas (Servo-i de Maquet®, Evita de Dräger®, Engstrom de General Electric ®, Puritan and Bennet®).

- c) Soporte renal: En aquellos enfermos que, tras estabilización hemodinámica, continuaban presentando un gasto urinario por debajo de los 0,5 ml/kg/hora, se pautó furosemida en bolo intravenoso o bien en perfusión continua a dosis entre 5 mg/hora y 20 mg/hora. Si a pesar, de tratamiento con furosemida, el enfermo presentaba anuria, oliguria o persistencia de acidosis metabólica, se iniciaban terapias de remplazo renal de tipo continuo mediante hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC).

Material y métodos

La HDFVVC se realizó por medio de la canalización de vía venosa femoral bajo control ecográfico (catéter de 250 mm y con punta en cañón de escopeta). En aquellos enfermos en los que no fue posible la canalización de la misma, se procedió a la canalización de vía yugular bajo control ecográfico.

El sistema de HDFVVC usado fue Primaflex de Hospal® o Fresenius®, recibiendo más o menos dosis convectivas o de diálisis en función de la hemodinámica y situación de shock del enfermo.

d) Tratamiento antibiótico:

- En neumonía comunitaria recibieron tratamiento antibiótico inicial con cefalosporinas de 3ª generación, principalmente ceftriaxona, asociado a fluoroquinolonas o claritromicina. En todos los enfermos se inició tratamiento antiviral con oseltamivir, hasta recibir los exudados nasofaríngeos. Al recibir el exudado nasofaríngeo si este resultaba positivo se continuaba con el tratamiento a dosis de 75 miligramos cada 12 horas durante 7 días y en caso de resultar negativo se retiraba el oseltamivir, excepto en el caso de enfermos con factores de riesgo como inmunodeprimidos o enfermos con fracaso multiorgánico. En este grupo de enfermos se esperaba a la PCR para la retirada de tratamiento antiviral.
- En caso de que la neumonía fuera asociada a cuidados sanitarios o bien se tratara de enfermos con riesgo de presentar microorganismos resistentes a tratamiento se iniciaba tratamiento con beta-lactámico activo frente a *Pseudomonas aeruginosa* (meropenem, piperacilina-tazobactam, ceftazidima, aztreonam) y un segundo antibiótico activo frente al mismo microorganismo (amikacina, ciprofloxacino) acompañado de vancomicina o linezolid, en función del riesgo de infección por *Staphylococcus aureus meticilin resistente*.
- En aquellos casos que se tenía diagnóstico de sospecha compatible con gripe se inició oseltamivir de forma empírica inicial. Una vez recibida las pruebas microbiológicas para gripe, si estas resultaron positivas se continuó con el tratamiento antiviral durante 7 días. En caso de ser negativas, se suspendió el tratamiento, no incluyéndose dichos enfermos en el estudio.

Pacientes ingresados debido a otras patologías

En aquellos pacientes que ingresaron por otras patologías, recibieron tratamiento específico para la patología inicial:

1. Encefalitis: Recibieron tratamiento antibiótico y antiviral empírico de forma inicial: ceftriaxona más vancomicina y ampicilina (si presentaba factores de riesgo como la inmunosupresión o ser mayor de 65 años) y aciclovir.
2. Cardiopatía isquémica (SCASEST y SCACEST): Recibieron tratamiento con antiagregación, anticoagulación, IECAS o betabloqueantes si así lo requerían.
3. Pericarditis: Tratamiento con AINES.

Todos los pacientes recibieron tratamiento, además, con oseltamivir tras toma de cultivos al igual que aquellos enfermos ingresados por patología inicial de origen respiratorio.

3.1.4. Evolución del enfermo en UCI

Durante su estancia en UCI, se fueron retirando las medidas de soporte en función de su situación hemodinámica y respiratoria.

Si el enfermo presenta estabilidad hemodinámica definida como el mantenimiento de presión arterial media adecuada para mantener gasto urinario normal y no generar hipoperfusión tisular (definido como elevación de las cifras de ácido láctico o disminución de la saturación venosa central etc.), se comienza con descenso de noradrenalina a ritmo de 0,05 microgramos por kilo y minuto hasta suspender.

Respecto a la antibioterapia empírica se esperó a recibir resultados microbiológicos con el objetivo de desescalar, pasando a tratamiento antibiótico dirigido en función de antibiograma. Respecto a la duración de la terapia antibiótica, se mantuvo durante 14 días en la mayoría de casos.

Material y métodos

Si el paciente durante su estancia presentaba sospecha de nueva complicación infecciosa (bacteriemia, infección urinaria o neumonía asociada a ventilación mecánica) se tomaban nuevamente cultivos: hemocultivo, urocultivo y cultivo del BAS. Se valoraba, así mismo, datos que sugirieran como origen del síndrome febril la bacteriemia por catéter: eritema, mal aspecto de punto de punción o el mal funcionamiento de las luces, procediendo a su recambio si el facultativo responsable lo consideraba necesario. Tras la toma de cultivos, se adoptaron dos tipos de actitudes:

- Si el paciente no presentaba inestabilidad hemodinámica con el síndrome febril, se valoraba de forma diaria el inicio de terapia antibiótica de amplio espectro en función de los parámetros analíticos indirectos como presencia de leucocitosis con desviación izquierda o PCT elevada. Al iniciar la terapia antibiótica de amplio espectro se iniciaba betalactámicos antipseudomónicos (piperacilina-tazobactam o carbapenem) acompañado de teicoplanina, vacomicina o linezolid. Al recibir los resultados microbiológicos tomados en el momento de la fiebre, se desescaló la terapia antibiótica a tratamiento antibiótico dirigido.
- Si el paciente con el síndrome febril presentaba inestabilidad hemodinámica o criterios de gravedad como para el inicio de tratamiento antibiótico de forma urgente, se iniciaba tratamiento antibiótico de amplio espectro con betalactámicos antipseudomónicos (piperacilina-tazobactam o carbapenem) acompañado de teicoplanina, vacomicina o linezolid. Al recibir los resultados microbiológicos tomados en el momento de la fiebre, se desescaló la terapia antibiótica a tratamiento antibiótico dirigido.

La sedoanalgesia que recibía el enfermo durante su estancia en UCI quedaba a criterio del facultativo responsable del enfermo siendo los más frecuentemente usados:

- Midazolam a dosis de 0,1 mg/kg/hora.
- Propofol a dosis de 5 -10 µg/kg/minuto.
- Morfina de 2-4 mg/hora en infusión continua.

- Fentanilo en infusión continua de 25-35 µg/kg/hora.

Se aumentaba o disminuía la sedoanalgesia, en función de la situación clínica del enfermo. Se valoraba la sedación y analgesia mediante la escala RASS (Tabla 8) (113).

Asociado a la sedación y analgesia, en algunos casos fue necesario el uso de relajantes musculares, besilato de cisatracurio a dosis de 1-3 µg/Kg/min. Los relajantes musculares se usaron en:

- Pacientes con dificultad para la ventilación y gran cantidad de asincronías durante las primeras 24 horas de ventilación mecánica.
- Pacientes con deterioro del intercambio gaseoso, con PaO₂/FiO₂ <150 a pesar de PEEP o FiO₂ elevadas.
- Pacientes en los que fue necesario la ventilación en decúbito prono.

Puntos	Término	Descripción
4	Agresivo	Abiertamente combativo, violento, peligro para el personal
3	Muy agitado	Se quita el tubo o catéteres
2	Agitado	Frecuentes movimientos sin propósito. Lucha con respirador
1	Intranquilo	Ansioso pero movimientos no agresivos
0	Alerta y tranquilo	
-1	Somnoliento	No completamente alerta, despertar mantenido
-2	Sedación ligera	Se despierta brevemente, contacta con los ojos a la llamada (<10 segundos)
-3	Sedación moderada	Movimiento o apertura de ojos a la llamada
-4	Sedación profunda	No responde a la llamada pero se mueve o abre los ojos a la estimulación física
-5	No despierta	No responde a la llamada

Tabla 8: Escala RASS para valorar sedación y analgesia en UCI (113).

Para el inicio del destete de la ventilación mecánica, se usaron los siguientes criterios independientemente de si se trataba de ventilación de tipo no invasivo o invasivo:

- Evidencia clínica de resolución o mejoría de la enfermedad subyacente.
- Corrección de hipoxemia arterial con PaO₂ >60 mmHg con FiO₂ menor de 40% y PEEP menor de 5. En el caso de la VMNI, se tenían en cuenta IPAP y EPAP, comenzando las desconexiones de la misma con IPAP menor de 14 y

Material y métodos

EPAP menor de 6 cmH₂O. Si se optó por el Optiflow® se comenzaron las desconexiones, pasando a oxigenoterapia convencional con 40 lpm y FiO₂ <50%.

- Resolución o mejoría de la patología subyacente que ocasionó la intubación orotraqueal del enfermo.
- Ausencia de fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) o hipotermia ($< 35^{\circ}\text{C}$).
- Hemoglobina sanguínea de más de 8 gramos por litro.
- Estabilidad hemodinámica.
- Nivel de conciencia conservado.

Si se cumplían los criterios anteriores, se intentaba pruebas de respiración espontánea, mediante prueba con tubo en T diaria o bien oxigenoterapia convencional mediante mascarilla Venturi, vigilándose de forma estrecha al paciente para objetivar la presencia de algunos de los síntomas o signos de intolerancia que indicaban la necesidad de conectar nuevamente al enfermo a los modos controlados de ventilación mecánica:

- FR > 35 rpm.
- SatO₂ por pulsioximetría <90% con FiO₂ >40%.
- FC >140 o <50 latidos por minuto.
- Presión arterial sistólica >200 mmHg o <70 mmHg.
- Disminución del nivel de conciencia, agitación o diaforesis.
- Signos clínicos sugestivos de fatiga muscular respiratoria y/o aumento del trabajo respiratorio como uso de la musculatura accesoria, movimiento paradójico del abdomen o retracción de los espacios intercostales.

En el caso de enfermos con VMNI en los que no era posible la desconexión con oxigenoterapia convencional, el destete se realizó con cánulas nasales de alto flujo con niveles de litros de oxígeno y FiO₂ en función de la situación clínica del enfermo objetivada por SatO₂ medida por pulsioximetría indirecta, uso de la musculatura accesoria o taquipnea. Posteriormente se retiraban las cánulas nasales de alto flujo según los criterios descritos anteriormente.

La ausencia, en un máximo de 2 horas, de todos los signos de intolerancia referidos previamente conducía a la extubación del paciente y a la administración de oxígeno a través de oxigenoterapia convencional, en general, con mascarilla de tipo Venturi.

Si la prueba de oxígeno en T fracasaba, se reiniciaba la ventilación mecánica bien en asistida controlada o en presión soporte, realizándose pruebas diarias de oxígeno en T hasta la extubación del enfermo. En algunas ocasiones, se procedía a la extubación con apoyo de ventilación mecánica no invasiva.

Respecto al soporte renal, si habían recibido tratamiento con perfusión de diuréticos se iba disminuyendo su dosis de forma progresiva hasta su suspensión. Si el paciente había estado en tratamiento con HDFVVC, cuando la función renal se encontraba normalizada, comenzada con diuresis residual y la situación hemodinámica lo permitía se procedía a la suspensión de la terapia. Si en 24 horas el paciente no había recuperado diuresis o bien antes de las 24 horas se observaba deterioro hemodinámico, niveles de urea elevados o hiperpotasemia, se procedía al reinicio de las terapias de HDFVVC.

Además de las medidas de soporte hemodinámico, respiratorio, infeccioso o renal, los enfermos recibieron las medidas habituales de profilaxis del paciente crítico:

- Enoxaparina para la prevención de la enfermedad tromboembólica: Se descartaba su uso en los enfermos con contraindicaciones para el uso de la misma como era la hemorragia o la presencia de trombopenia severa. En dichos enfermos se utilizó como medida de profilaxis para la enfermedad tromboembólicas las medias de compresión neumáticas intermitente.
- Omeprazol para la prevención de la úlcera de estrés.
- Cambios posturales o colchón antiescaras.
- Nutrición: Enteral o parenteral en función de los requerimientos nutricionales y las características clínicas del enfermo.

3.1.5. Protocolo alta de UCI

Material y métodos

Los pacientes fueron dados de alta de UCI a planta en función del diagnóstico en situación de estabilidad hemodinámica, respiratoria y renal; una vez el paciente había sido movilizado y estaba tolerando nutrición.

3.2. VARIABLES ESTUDIADAS

Durante el estudio fueron recogidas variables de carácter demográfico, clínico, analítico y variables relacionadas con la evolución del enfermo. Durante la estancia del enfermo en UCI se registraron de forma horaria, mientras persistía la inestabilidad clínica, variables como: FC, FR, tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD), SatO₂ continua medida por pulsioximetría indirecta, nivel de conciencia según escala de Glasgow, temperatura corporal y diuresis.

Tras conseguir estabilidad hemodinámica y clínica, las constantes fueron recogidas cada 2 horas.

Al ingreso, durante su estancia y al alta, se registraron los siguientes parámetros analíticos: PCT, leucocitos, hemoglobina, plaquetas, actividad de protrombina (AP), tiempo de tromboplastina parcial (PTTA), urea, creatinina. Durante su estancia se registró el peor valor de los valores analíticos anteriormente citados. Igualmente se registraron los valores obtenidos en las gasometrías al ingreso, el peor valor durante la estancia del enfermo y al alta. Registrándose: presión parcial de oxígeno, bicarbonato, presión parcial de dióxido de carbono, pH, exceso de bases o niveles de lactato.

El grado de severidad y fracaso orgánico se estimó mediante el empleo de varias escalas de gravedad, como el APACHE II (114), SAPS II (115), índice SOFA (116) e índice de comorbilidad de *Charlson* (117).

El índice SOFA consiste en un sistema de puntuación que valora el grado de disfunción orgánica: respiratorio, cardiovascular, renal, hepático, hematológico o neurológico (Tabla 9).

Aparato	0	1	2	3	4
Respiratorio					
PaO ₂ /FiO ₂	>400	<400	<300	<200 con VM	< 100 con VM
SatO ₂ /FiO ₂	>301	221-301	142-220	67-141	< 67
Hemodinámico					
TAM (mmHg)	Normal	<70	Dopamina <5 Dobutamina	Dopamina > 5 NA < 0.1	Dopamina > 15 NA >0.1
Renal					
Creatinina (mg/dl)	< 1.2	1.2-1.9	2-3.4	3.5-3.9	Diuresis<200 Diuresis < 500
Hepático					
Bilirrubina (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2-2.59	6-11.9	>12
Hematológico					
Plaquetas	>150000	<150000	<100000	<50000	<20000
Neurológico					
Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6

Tabla 9: Índice SOFA dividido en función de fracaso orgánico (116).

Para la obtención de la puntuación correspondiente al índice SOFA se tuvieron en cuenta los peores resultados durante toda la estancia del enfermo en UCI. Para los cálculos de SAPS II y APACHE II se consideraron los peores resultados obtenidos en las primeras 24 horas de estancia en la unidad.

Se realizaron radiografías de tórax de forma diaria y siempre que se precisara por la situación clínica del enfermo y según indicación del médico. De la radiografía de tórax se recogió el patrón radiológico al ingreso, durante su estancia y al alta, en función de que fuera alveolar, intersticial o patrón mixto al igual que se recogió si presentaba o no derrame pleural. Se dividieron los campos pulmonares en 4 secciones no congruentes con la división anatómica (Figura 4), siguiendo el *score* de Murray para SDRA, recogiendo si afectaba de 1 a 4 campos pulmonares (118).

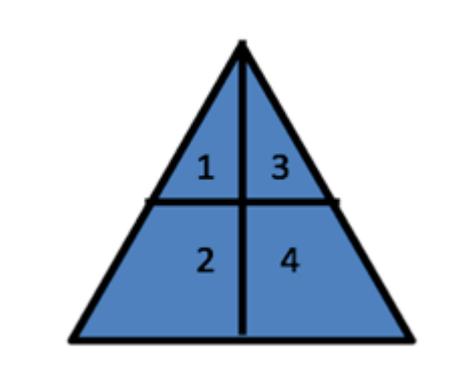


Figura 4. Campos pulmonares definidos por Murray (118).

Respecto a la ventilación mecánica se registró de forma horaria el modo ventilatorio en el que se encontraba el enfermo así como el tiempo total en dicho modo. De las variables registradas se anotaron:

- En caso de cánulas nasales de alto flujo: litros por minuto y FiO_2 .
- Ventilación mecánica no invasiva: IPAP, EPAP, FR, FiO_2 y presión pico.
- Ventilación mecánica invasiva: PEEP, Vt, FR, FiO_2 , presión *plateau* y presión pico.

Además, se registraron aquellas complicaciones relacionadas con la ventilación.

De las muestras tomadas para microbiología, se tuvo en cuenta el exudado nasofaríngeo para el virus de la gripe anotándose el resultado del test rápido y de la PCR así como si se repetía durante la estancia del enfermo en la UCI, la fecha y el resultado del mismo. Se registraron, además, la toma de urocultivos, hemocultivos, BAS, esputo, muestras de líquido cefalorraquídeo y sus resultados.

Respecto al tratamiento se registró los días de antibioterapia y si se modificaba el mismo a lo largo de la evolución del enfermo, registrando los días totales de antibioterapia en UCI durante su estancia. Sucedió igual con el tratamiento con oseltamivir, se anotó dosis y días totales de tratamiento.

Finalmente, se tuvo en cuenta la duración de la estancia y la supervivencia tanto de UCI como en el hospital así como la mortalidad esperada, según el sistema SAPS II.

3.2.1. Definición de las variables estudiadas.

- **Año de ingreso:** Variable cualitativa ordenada. Definida como el año en el que el enfermo ingresa en UCI.
- **Año alta:** Variable cualitativa ordenada. Definida como el año en el que el paciente es dado de alta hospital.
- **Mes ingreso:** Variable cualitativa ordenada. Definida como el mes en que el paciente ingresa en UCI.
- **Mes alta:** Variable cualitativa ordenada. Definida como el mes en el que el paciente es dado de alta de hospital.
- **Procedencia:** Variable categórica definida por las diferentes ubicaciones desde las cuales los enfermos ingresan en UCI:
 - Urgencias.
 - Planta de hospitalización.
 - Otro hospital.
- **Días de ingreso previo:** Variable cuantitativa discreta, definida como los días que el enfermo está ingresado previamente en el hospital antes de su ingreso en UCI.
- **Edad:** Variable cuantitativa continua. Definida como la edad medida en años.
- **Sexo:** Variable categórica dicotómica definida por la condición de masculino o femenina del enfermo que ingresa en UCI.
- **Talla:** Variable cuantitativa continua. Se define como la estatura en cm del enfermo ingresado en UCI.
- **Peso:** Variable cuantitativa continua. Definida como la masa del enfermo ingresado en UCI expresado en Kg.
- **Índice de masa corporal (IMC):** Variable cuantitativa continua. Definida como el peso dividido entre la talla al cuadrado, se expresa en Kg/m^2 .

Material y métodos

- **APACHE II:** Variable cuantitativa discreta. Se define como el valor obtenido al calcular el grado de severidad del paciente durante las primeras 24 horas de estancia en UCI.
- **SAPS II:** Variable cuantitativa discreta. Se define como el valor al calcular el grado de severidad del enfermo en las primeras 24 horas de estancia en UCI.
- **SOFA:** Variable cuantitativa discreta. Se define como el valor obtenido como sumatorio de la afectación de los diferentes sistemas orgánicos incluidos en este índice de fracaso multiorgánico. El índice SOFA analizado ha sido el máximo desarrollado durante su estancia en UCI.

Afectación cardiovascular: Variable categórica definida en el contexto del índice SOFA. Para cada paciente se registró la peor puntuación obtenida para el sistema cardiovascular durante su estancia en UCI.

Afectación hematológica: Variable categórica definida en el contexto del índice SOFA. Para cada paciente se registró la peor puntuación obtenida para el sistema hematológico durante su estancia en UCI.

Afectación hepática: Variable categórica definida en el contexto del índice SOFA. Para cada paciente se registró la peor puntuación obtenida para el sistema hepático durante su estancia en UCI.

Afectación neurológica: Variable categórica definida en el contexto del índice SOFA. Para cada paciente se registró la peor puntuación obtenida para el sistema neurológico durante su estancia en UCI.

Afectación renal: Variable categórica definida en el contexto del índice SOFA. Para cada paciente se registró la peor puntuación obtenida para el sistema renal durante su estancia en UCI.

Afectación respiratoria: Variable categórica definida en el contexto del índice SOFA. Para cada paciente se registró la peor puntuación obtenida para el sistema respiratorio durante su estancia en UCI.

- **Índice de comorbilidad de Charlson:** Variable cuantitativa discreta. Se calcula como el índice clásico valorándose las comorbilidades estudiadas.

- **Sintomatología al ingreso:** Variable cualitativa nominal. Definida por los distintos síntomas iniciales que presenta el enfermo a su ingreso en UCI. Los síntomas al ingreso son:
 - Tos: Expulsar el aire contenido de los pulmones de una forma brusca, violenta y ruidosa, en algunas ocasiones como reflejo a cuerpo extraño.
 - Fiebre: Definida como la temperatura corporal medida cuantitativamente ≥ 38 °C.
 - Disnea: Sensación de falta de aire o ahogo del enfermo.
 - Mal estar general: Sensación referida por el enfermo como decaimiento, dolor o empeoramiento de su situación general.
 - Diarrea: Alteración intestinal que se caracteriza por la mayor frecuencia o fluidez del número de deposiciones.
 - Vómitos: Expulsión violenta a través de la boca del contenido gástrico.
 - Secreciones: Expulsión del contenido segregado por las glándulas mucosas del aparato respiratorio en este caso.
 - Artralgias: Dolores óseos intensos.
 - Cambios en esputo: Modificación en el aspecto de las secreciones respiratorias
 - Dolor torácico: Dolor tipo opresivo y centrotorácica en ocasiones irradiado que no varía con la respiración.
 - Dolor de tipo pleurítico: Dolor en un hemitórax que varía con la respiración aumentando con la inspiración y que a menudo disminuye inclinándose.
- **Días de síntomas:** Variable cuantitativa continua, definida como días desde de duración total desde inicio de la sintomatología.
- **Factores de riesgo:** En este apartado se englobaron las siguientes variables:

Material y métodos

- DM: Variable cualitativa dicotómica. Definida por la presencia o no de diagnóstico de diabetes tipo I o II, en los pacientes incluidos en el estudio.
- HTA: Variable categórica dicotómica, definida por la presencia o no del diagnóstico de HTA en los pacientes ingresados.
- Dislipemia: Variable categórica dicotómica que se define como el diagnóstico de dislipemia en el enfermo ingresado en UCI.
- Asma: Variable categórica dicotómica, definida como el diagnóstico de asma como enfermedad crónica en el enfermo ingresado por gripe. El asma se define como la inflamación crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial con una obstrucción al flujo aéreo total o parcialmente reversible, ya sea por acción medicamentosa o espontáneamente (119).
- Inmunosupresión: Variable categórica dicotómica definida por la existencia o no, de cualquier causa que produzca una disminución de las defensas orgánicas ante la infección, previa al ingreso como son: tratamiento con inmunosupresores, radioterapia, esteroides durante un largo periodo de tiempo o a dosis elevadas, o a una enfermedad capaz de suprimir las defensas (enfermedad hematológica maligna, cáncer de órgano sólido diseminado) no ligado a síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida.
- EPOC: Variable categórica dicotómica. Se define como la presencia o no de enfermedad pulmonar obstructiva crónica definida como aquella enfermedad respiratoria caracterizada por síntomas persistentes y limitación crónica al flujo aéreo, causada principalmente por el tabaco (fumador o exfumador de más 10 años-paquete). Se diagnóstica al realizar una espirometría que permite confirmar el diagnóstico al demostrar un cociente entre el volumen espiratorio

máximo en el primer segundo (FEV_1) y la capacidad vital forzada tras prueba broncodilatadora inferior a 0,7 (120).

- Fumador: Variable categórica dicotómica definida por la presencia o no al ingreso del consumo activo o no del tabaco.
- Vacunación previa: Variable categórica dicotómica, definida como la vacunación durante los meses previos a la adquisición de gripe.
- **Resultado de test rápido:** Variable categórica dicotómica, definida como el resultado positivo o negativo del test rápido de exudado nasofaríngeo medido por colorimetría.
- **Fecha test:** Variable cuantitativa ordenada, definida como la fecha al ingreso en la que el test rápido de la gripe se realiza.
- **PCR gripe:** Variable categórica dicotómica, definida como el resultado de positivo o negativo de gripe al ingreso
- **Repetición test:** Variable categórica dicotómica que se define como la repetición del test rápido de la gripe durante su estancia en UCI siendo el resultado positivo o negativo.
- **Resultado de test rápido repetido:** Variable categórica dicotómica, definida como el resultado positivo o negativo del test rápido de exudado nasofaríngeo medido por colorimetría.
- **Fecha test repetido:** Variable cuantitativa ordenada, definida como la fecha al en la que la repetición del test rápido de la gripe se repite.
- **PCR gripe repetido:** Variable categórica dicotómica, definida como el resultado positivo o negativo de la PCR de gripe.
- **Técnicas diagnóstica:** Variable categórica dicotómica, definida como las pruebas realizadas siendo si o no en función de su realización al ingreso. Las pruebas realizadas son:
 - BAS.
 - Fibrobroncoscopia.
 - Lavado broncoalveolar.
 - TAC.
 - Ecografía torácica.

Material y métodos

- Ecocardiografía.
- Punción lumbar.

Si se realizaba algunas de estas pruebas, en caso de ser patológica se definió como normal o patológica como una variable cualitativa nominal

- **Leucocitos:** Variable cuantitativa continua. Definida como los leucocitos en hemograma al ingreso, medido en $10^9/L$.
 - Al ingreso.
 - Peor valor de leucocitos durante su estancia.
 - Al alta.
- **PCT:** Variable cuantitativa continua. Definida como el valor de procalcitonina, medido en ng/ml en tres momentos de su estancia:
 - Al ingreso.
 - Peor valor de PCT durante su estancia.
 - Al alta.
- **Hemoglobina:** Variable cuantitativa continua. Definida como el valor de hemoglobina del enfermo en UCI, medida en g/l, durante 3 momentos:
 - Al ingreso.
 - Peor hemoglobina durante su estancia.
 - Al alta.
- **Plaquetas:** Variable cuantitativa continua. Definida como el valor de plaquetas al ingreso, medida en $10^9 g/l$, en tres momentos de su estancia:
 - Al ingreso
 - Peor cifra de plaquetas durante su estancia.
 - Al alta.
- **AP ingreso:** Variable cuantitativa continua. Definida como el valor de AP, medida en % en tres momentos de su estancia:
 - Al ingreso.
 - Peor AP durante su estancia.
 - Al alta.
- **PTTA:** Variable cuantitativa continua. Definida como el valor de PTTA durante 3 momentos del paciente, medida en segundos:

Análisis de los Pacientes con Gripe en la Unidad de Cuidados Intensivos

- Al ingreso.
- Peor valor de PTTA durante su estancia en UCI.
- Al alta.
- **Urea:** Variable cuantitativa continua. Definida como las cifras de urea del enfermo, medidas en mg/dl, en tres momentos de su estancia:
 - Al ingreso.
 - Peores cifras de urea durante su estancia en UCI.
 - Al alta.
- **Creatinina:** Variable cuantitativa continua. Definida como las cifras de creatinina del enfermo, medidas en mg/dl, en tres momentos de su estancia:
 - Al ingreso
 - Peores cifras de creatinina durante su estancia
 - Al alta
- **Radiografía de tórax:** En lo referente a ésta se definieron las siguientes variables:
 - Número de cuadrantes: Variable cuantitativa ordenada. Se define como el número de cuadrantes afectados por la condensación en la radiografía de tórax.
 - Alveolar: Variable categórica dicotómica, definida como la presencia de condensación alveolar siendo la respuesta de la misma si o no.
 - Intersticial: Variable categórica dicotómica, definida como la presencia de condensaciones tipo intersticiales siendo la respuesta de la misma si o no.
 - Derrame pleural: Variable categórica dicotómica, definida como la presencia de derrame pleural en la radiografía de tórax siendo las posibles respuestas si o no.
- **Etiología:** Variable cualitativa nominal. Definida por las diferentes causas de descompensación respiratoria o bien la causa asociada a gripe:
 - Neumonía: Aparición de infiltrado pulmonar que persiste pese a la fisioterapia respiratoria acompañado de síndrome febril, cambios en

la expectoración y alteración en la analítica definida como un aumento de los leucocitos plasmáticos, niveles de PCT. Se incluyeron en esta definición tanto la neumonía comunitaria como la de origen nosocomial así como la neumonía viral y la de tipo bacteriano.

- SDRA: Se define como la presencia de insuficiencia respiratoria aguda con inicio sintomatología respiratoria de forma súbita en 1 semana desde el inicio de la misma, opacidades alveolares bilaterales, habiéndose excluido el origen cardiaco de la misma y un intercambio gaseoso menor de 300 mmHg de PaO₂/FiO₂.
- Edema agudo de pulmón cardiogénico: Aparición de infiltrados pulmonares bilaterales debidos a congestión pulmonar acompañado de crepitantes bilaterales en el contexto clínico de una descompensación cardiaca.
- EPOC: Exacerbación aguda de un paciente con insuficiencia respiratoria crónica previamente diagnosticado de EPOC y cuya causa no se engloba en las patologías anteriores.
- Asma: Exacerbación aguda de un paciente con asma previamente diagnosticado y cuya causa de descompensación no se encuentra englobado en las causas anteriores.
- Obesidad mórbida/hipoventilación alveolar: Agudización de la insuficiencia respiratoria crónica en paciente previamente diagnosticado de restricción pulmonar debido a obesidad asociada e hipoventilación.
- Otras causas crónicas: Agudización de la insuficiencia respiratoria crónica en pacientes con fracaso respiratorio crónico de etiologías diversas no englobables en las anteriores.
- Encefalitis: Alteración del estado mental con confusión, fiebre, cefalea o convulsiones acompañado de líquido cefalorraquídeo compatible definido como la presencia de leucocitosis con predominio de mononucleares sin consumo de glucosa y proteínas elevadas.

Análisis de los Pacientes con Gripe en la Unidad de Cuidados Intensivos

- Pericarditis: Presencia de dolor torácico que empeora con la respiración y mejora estando sentado acompañado de cambios electrocardiográficos y/o ecocardiográficos compatibles como son: elevación cóncava generalizada de ST en todas las derivaciones o hiperrefringencia de zonas cardiacas.
- Síndrome coronario agudo: Clínica compatible caracterizada por dolor torácico opresivo irradiado acompañado de cambios ECG característicos como son los cambios en el segmento ST o bien elevación de enzimas de necrosis cardiaca.
- **Resultados microbiología:** Variable cualitativa nominal, definida como los resultados obtenidos de los cultivos de muestras microbiológicas tomadas al ingreso o durante la estancia del enfermo en UCI. Las muestras microbiológicas tomadas fueron:
 - Urocultivo.
 - Antígeno urinario de legionella y neumococo
 - Hemocultivo.
 - Esputo.
 - BAS.
 - Fibrobroncoscopia.
- **Antibiótico al ingreso:** Variable cualitativa nominal, definida como el antibiótico en régimen de tratamiento durante su ingreso.
- **Días de antibioterapia:** Variable cuantitativa continua, definida como los días totales de tratamiento con el antibiótico referido.
- **Corticoides:** Variable categórica dicotómica que se define como la posibilidad de haber recibido tratamiento esteroideo durante su evolución en UCI, siendo posible que recibiera o no dicho tratamiento.
- **Días de corticoides:** Variable cuantitativa continua, definida como los días totales que el enfermo recibió tratamiento esteroideo.
- **Tipo de esteroide:** Variable cualitativa nominal, definida como el tipo de esteroide que recibió el enfermo durante su estancia.

Material y métodos

- **Tratamiento antiviral:** Variable categórica dicotómica, definida como la posibilidad de que el enfermo recibiera tratamiento con oseltamivir siendo la posibilidad si o no.
- **Días de oseltamivir:** Variable cuantitativa continua, definida como los días que el enfermo durante su estancia en UCI recibió tratamiento con oseltamivir.
- **Shock al ingreso:** Variable categórica dicotómica definida como la presencia de hipotensión e hipoperfusión tisular, marcada por la necesidad de usar fármacos vasoactivos.
- **Noradrenalina:** Variable categórica dicotómica, definida como la posibilidad o no de haber recibido tratamiento con noradrenalina durante su estancia.
- **Dosis de noradrenalina:** Variable cuantitativa continua, referida a la dosis máxima que recibe el enfermo durante su estancia en UCI, siendo las dosis variables entre los 0,1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.
- **Días de noradrenalina:** Variable cuantitativa continua, definida como los días de tratamiento totales con noradrenalina durante su estancia en UCI.
- **Dobutamina:** Variable categórica dicotómica, definida como la posibilidad o no de haber recibido dobutamina durante su estancia en UCI.
- **Dosis de dobutamina:** Variable cuantitativa continua, que se refiere a la dosis máxima de dobutamina durante la estancia del enfermo en UCI, siendo la dosis variable entre 5-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.
- **Días de dobutamina:** Variable cuantitativa continua, definida como los días totales que el paciente precisó dobutamina para la mejoría de shock.
- **Relajante muscular:** Variable categórica dicotómica, referida a la posibilidad de haber recibido durante la ventilación relajantes musculares en perfusión. La posibilidad es definida como si o no.
- **Dosis de relajantes:** Variable cuantitativa continua, referida a la dosis máxima de relajantes musculares que recibió el enfermo durante su estancia en UCI.

- **Días de relajantes musculares:** Variable continua ordinal, definida como los días totales en los que el paciente recibe relajación muscular como parte de tratamiento.
- **Tipo de ventilación mecánica:** Variable categórica dicotómica definida como el modo ventilatorio que recibió el enfermo durante su estancia en UCI:
 - VMI
 - VMNI
 - Cánulas nasales de alto flujo
- **Traqueotomía:** Variable categórica dicotómica. Se define como la necesidad de realización de traqueotomía durante el ingreso del enfermo.
- **Modo ventilatorio:** Variable categórica dicotómica, definida como el modo ventilatorio que recibió el paciente al ingreso, su evolución y al alta. Los modos ventilatorios fueron, en función de que recibiera VMI o VMNI:
 - Volumen control regulado por presión.
 - Presión soporte.
 - BiPAP.
 - CPAP.
 - Espontáneo: Se define así si el paciente recibía oxigenoterapia convencional bien con gafas nasales o con mascarilla Venturi.
- **IPAP:** Variable cuantitativa continua, se define como la presión positiva durante la inspiración medida en cmH₂O bajo la VMNI. En el estudio se recogen tres niveles de IPAP:
 - IPAP al ingreso: Nivel de IPAP que recibe el primer día de estancia del enfermo.
 - IPAP peor: Peor niveles de IPAP que recibe el enfermo durante su ingreso en UCI.
 - IPAP alta: En caso de que el enfermo recibiera, VMNI al alta de UCI se registró la presión al alta.
- **EPAP:** Variable cuantitativa continua. Se define como la presión positiva medida en cmH₂O programada al final de la espiración bajo VMNI. En el estudio se registraron, tres niveles de EPAP:

Material y métodos

- EPAP al ingreso: Nivel de EPAP que recibe el primer día de estancia del enfermo.
- EPAP peor: Peor niveles de EPAP que recibe el enfermo durante su ingreso en UCI.
- EPAP alta: En caso de que el enfermo recibiera, VMNI al alta de UCI se registró la presión al alta.
- **FiO₂**: Variable cuantitativa continua, definida como la fracción inspirada de oxígeno en tanto por ciento. Se definen 3 niveles de FiO₂:
 - FiO₂ al ingreso: Nivel de FiO₂ que recibe el primer día de estancia del enfermo.
 - FiO₂ peor: Máxima FiO₂ que recibe el enfermo durante su ingreso en UCI.
 - FiO₂ alta: Nivel de FiO₂ con la que el enfermo es dado de alta de UCI.
- **Presión *plateau***: Variable cuantitativa continua. Definida como la presión registrada en la vía aérea una vez finalizada la inspiración y a flujo cero. Se mide en mmHg. En el estudio se registró la presión *plateau* en dos momentos:
 - Presión *plateau* al ingreso: Presión *plateau* o meseta registrada en el respirador en el primer día de estancia del enfermo.
 - Presión *plateau* peor: Máxima presión *plateau* registrada en el respirador durante la estancia del enfermo en UCI.
- **PEEP**: Variable cuantitativa continua. Definida como la presión más baja durante la fase espiratoria medidas en cmH₂O. Se registra en dos ocasiones:
 - PEEP al ingreso: Es la máxima PEEP que recibe el enfermo al ingreso en VMI.
 - PEEP peor: Es el valor máximo de PEEP que recibe el enfermo durante su estancia en UCI.
- **Vt**: Variable cuantitativa continua que se define como el volumen que recibe el enfermo durante el ciclo inspiratorio, medido en mililitros. Se registró el Vt en dos ocasiones:

Análisis de los Pacientes con Gripe en la Unidad de Cuidados Intensivos

- Vt al ingreso: Vt que recibe el enfermo al ingreso.
- Vt peor: Peor Vt que recibe el enfermo a lo largo de su ingreso en UCI.
- **Litros por minuto:** Variable cuantitativa continua, usada en el caso de que el enfermo reciba cánulas nasales de alto flujo. Se define como los lpm que recibe el enfermo y que son los originaran un efecto PEEP en la vía respiratoria. Se registra en dos momentos:
 - Lpm al ingreso: Lpm que recibe el enfermo al ingreso.
 - Lpm peor: Máximos Lpm que recibe el enfermo durante su estancia en UCI.
- **Días de VMI/VMNI/cánulas nasales de alto flujo:** Variable cuantitativa continua, definida por los días durante los cuales el paciente recibe una de las tres terapias.
- **FR:** Variable cuantitativa discreta, definida por el número de rpm. La medición se realiza en tres momentos:
 - Al ingreso.
 - Máxima FR durante su estancia.
 - Al alta.
- **pH:** Variable cuantitativa continua, definida como el logaritmo decimal de la concentración molar de iones de hidrógeno en sangre arterial. La medición se realizó en tres momentos del estudio:
 - Al ingreso.
 - Peor pH durante la estancia del enfermo en UCI.
 - Al alta.
- **PaCO₂:** Variable cuantitativa continua, definida por los niveles de presión arterial de dióxido de carbono arterial medidos en mmHg. La medición se realiza en tres momentos del estudio:
 - Al ingreso.
 - Peor PCO₂ durante la estancia en UCI.
 - Al alta.

Material y métodos

- **PaO₂/FiO₂:** Variable cuantitativa continua, definida por el cociente resultante de la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno. La medición se realiza en tres momentos:
 - Al ingreso.
 - Evolución, midiendo el peor parámetro.
 - Al alta.
- **Bicarbonato sérico:** Variable cuantitativa continua, definida por el nivel de bicarbonato en suero medida en mEq/L. La medición se realiza en tres momentos del estudio:
 - Al ingreso.
 - Evolución, midiendo el peor parámetro.
 - Al alta.
- **Lactato sérico:** Variable cuantitativa continua, que se define como el nivel de lactato en suero medido en mEq/L. La medición de lactato se realiza en tres momentos:
 - Al ingreso.
 - Durante la evolución, registrando los niveles de lactato más elevados.
 - Al alta.
- **Decúbito prono:** Variable categórica dicotómica definida por si el enfermo recibió o no decúbito prono como medida de reclutamiento. Dentro del decúbito prono se registraron las siguientes variables:
 - PaO₂/FiO₂ antes de decúbito prono: Variable cuantitativa continua, definida por el cociente resultante de la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno registrada en el momento antes de realizar la ventilación en decúbito prono del enfermo.
 - PaO₂/FiO₂ tras decúbito prono: Variable cuantitativa continua, definida por el cociente resultante de la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno registrada en el momento tras ventilación en decúbito prono del enfermo.

Análisis de los Pacientes con Gripe en la Unidad de Cuidados Intensivos

- Horas de decúbito prono: Variable cuantitativa continua, definida como las horas totales en el que el paciente recibió ventilación en decúbito prono.
- Días de decúbito prono: Variable cuantitativa continua, definida como los días totales en el que el paciente recibió ventilación en decúbito prono.
- **Complicaciones:** Variable cualitativa nominal, definida como las complicaciones referentes a la estancia en UCI. Las complicaciones registradas fueron las siguientes:
 - Miocarditis: Inflamación de miocardio cardiaco definido como la presencia de dolor torácico tipo pleurítico acompañado de elevación de troponinas y cambios electrocardiográficos compatibles.
 - Neumotórax: presencia de aire en la cavidad pleural, en general diagnosticado tras ser observado en la radiografía simple de tórax.
 - Derrame pleural: Presencia de líquido en la cavidad pleural, puede ser diagnosticado a través de la radiografía de tórax o de la ecografía torácica.
 - Infección pulmonar: Aparición de infiltrado pulmonar persistente que no se modifica con la fisioterapia respiratoria acompañado de síndrome infeccioso por el que se prescribe antibioterapia. Medición objetiva con la anamnesis, la exploración clínica o las pruebas complementarias.
 - Polineuropatía: Presencia de debilidad muscular secundaria a la estancia en UCI definida mediante hallazgos en el electromiograma.
 - Necesidad de transfusión: La transfusión de concentrados de hematíes, plasma o plaquetas durante su estancia.
- **Orden de no intubación:** Variable categórica definida por la presencia de orden de no intubación dada a un paciente, en el curso de ingreso en la UCI.
- **Motivo de la orden de no intubación:** Variable categórica definida por la presencia de alguna de las siguientes patologías:
 - Enfermedad maligna hematológica.

Material y métodos

- Cáncer de órgano sólido diseminado.
 - SIDA en fase terminal.
 - Insuficiencia cardiaca congestiva en fase terminal.
 - Enfermedad respiratoria crónica en fase terminal.
 - Enfermedad neurológica crónica incapacitante.
 - Discapacidad muscular crónica.
 - Cirrosis avanzada.
 - Múltiples patologías crónicas incapacitantes.
- **Estancia en UCI:** Variable cuantitativa continua, definida como el número de días que el paciente permaneció ingresado en UCI.
 - **Estancia en hospital:** Variable cuantitativa continua, definida como el número de días que el paciente permaneció ingresado en el hospital.
 - **Reingreso:** Variable categórica. Definida como la necesidad de un nuevo ingreso, debido a insuficiencia respiratorio, en la UCI tras ser dado de alta a planta y previo al alta hospitalaria.
 - **Evolución en UCI:** Variable categórica dicotómica, definida por el estado al alta de UCI:
 - Vivo.
 - Muerto.
 - **Mortalidad hospitalaria:** Variable categórica dicotómica, definida por el estado al alta de hospital:
 - Vivo.
 - Muerto.

Las variables analizadas fueron recogidas de forma retrospectiva, siguiendo un protocolo de recogida mediante cuadernillo de datos.

3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se expresan, según su distribución normal o no normal, como medias \pm desviación estándar, rango, mediana y primer y tercer cuartil. Las variables

categorías se expresan como frecuencias absolutas y relativas.

El análisis de la relación entre dos variables categóricas se realizó mediante la prueba Ji^2 de *Pearson* o el test exacto de *Fisher*, y el test Ji^2 de tendencia lineal si al menos una de las variables estaba ordenada, y presentaba más de dos opciones.

La prueba de *Kolmogorov-Smirnov* fue utilizada para identificar variables con distribución normal. Si era así, la comparación entre una variable cualitativa de 2 opciones y una cuantitativa se realizaba mediante la prueba de la T de *Student* para datos independientes. Así mismo, era aplicada una prueba de comparación de medias apareadas para comparar las variables de los pacientes antes y después de aplicar la terapia ventilatoria. Las variables sin distribución normal fueron comparadas utilizando pruebas no paramétricas: prueba U de *Mann-Whitney* para datos independientes y *Wilcoxon* para datos apareados.

Todos los análisis se realizaron mediante contraste bilateral, y se consideraron como significativos los valores de $p \leq 0,05$.

Por último, las variables que en el modelo univariante resultaron significativas, así como las consideradas fundamentales, o aquellas que habían sido detectadas en estudios previos como predictores independientes, tanto para el resultado de la terapia no invasiva, así como para la evolución hospitalaria de los pacientes, fueron incluidas en un modelo de regresión logística. De esta forma, fueron calculados las OR con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete informático SPSS versión 22.0 para *Windows* (SPSS; Chicago, IL).

RESULTADOS

4.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

4.1.1. Pacientes estudiados

Durante el periodo estudiado, han sido ingresados en UCI 9.438 pacientes. Los años con mayor número de ingresos fueron el 2010 y el 2013 con 1084 y 1089 pacientes, respectivamente. Los pacientes analizados con gripe han sido 111 casos.

4.1.2. Fecha de ingreso

La distribución de los pacientes ingresados en relación con el año y mes de ingreso está representada en la Tabla 10. El año con mayor número de ingresos fue el 2016 con 30 casos (27%) y el que menos el 2010 con 3 (2,7%). En relación con el mes de ingreso, el de mayor número de pacientes fue febrero con 37 (33,3%), seguido de marzo con 28 (25,2%) y enero con 25 (22,5%).

	Ingresos UCI		Ingresos Gripe		Prevalencia
	n	%	n	%	%
Año					
2009	969	4.9	16	14.4	1.6
2010	1084	4.6	3	2.7	0.2
2011	1042	4.4	4	3.6	0.3
2012	1047	4.4	15	13.5	1.4
2013	1089	4.6	4	3.6	0.3
2014	1076	4.6	22	19.8	2
2015	1042	4.4	6	5.4	0.5
2016	1061	4.5	30	27	2.8
2017	1028	4.4	11	9.9	1
Total	9438		111		

Mes de ingreso	
	n %
Enero	25 22.5
Febrero	37 33.3
Marzo	28 25.2
Abril	5 4.5
Octubre	1 0.9
Noviembre	9 8.1
Diciembre	6 5.4

Tabla 10: Distribución de los pacientes según el año y mes de estudio. La distribución por años se compara con el total de ingresos en UCI.

4.1.3. Procedencia de los pacientes

Los pacientes ingresados en UCI procedían en su mayoría de Urgencias (63 casos, 56,8%) seguido de otros hospitales (19, 17%) pacientes, y de planta de Medicina

Resultados

Interna (14, 12,6%). Del área de Neumología ingresaron 7 (6,3%) casos, así como de Infecciosas de la que procedían 2 pacientes (1,8%). Únicamente hubo un caso que procedía de planta de Urología, Traumatología, Oncología y Otorrinolaringología.

Los pacientes procedentes de planta permanecieron en ella 1 día de mediana (1Q = 0 y 3Q = 2 días).

4.1.4. Características demográficas: Edad, género, IMC y nivel de gravedad

La edad media de los pacientes estudiados era de $57,8 \pm 17,6$ años, mediana de 57 (1Q = 44 y 3Q = 73 años). Predominaba el género masculino con 66 varones (59,5%) y 45 mujeres (40,5%). El índice de masa corporal medio de los enfermos fue de $28,7 \pm 6,5$ Kg/m², mediana de 27,6 (1Q = 24 y 3Q = 33). El nivel de gravedad medido en las primeras 24 horas de estancia en UCI fue analizado mediante los índices APACHE II y SAPS II. El valor medio de índice de APACHE II fue de $18,5 \pm 10,7$, mediana de 17 (1Q = 11 y 3Q = 24). El valor medio del índice SAPS II fue de $36,8 \pm 16,8$, mediana de 32 (1Q = 25 y 3Q = 49). El índice CHARLSON presentó una mediana de 1 (1Q = 0 y 3Q = 3).

4.1.5. Comorbilidades

De entre las comorbilidades, la DM fue el factor de riesgo más frecuente, presente en 33 enfermos (29,7%) seguido de la EPOC con 26 casos (23,4%). 10 enfermos (9,0%) ingresados presentaron algún tipo de inmunosupresión, seguido de asma presente en 6 (5,4%). 9 (8,1%) enfermos presentaron neoplasia, 3 de órganos sólido no diseminado y 6 enfermedades hematológicas. Durante el periodo prepandémico recibieron la vacuna antigripal 25 pacientes (23,4%).

4.1.6. Motivo de ingreso en UCI

La patología que motiva el ingreso en UCI fue la respiratoria con un total de 96 pacientes (86,5%), seguido de patología cardiaca en 12 casos (10,8%) y de 3 enfermos

(2,7%) por causa neurológica. Todos los pacientes con patología respiratoria presentaban insuficiencia respiratoria aguda, 75 (67,6%) presentaban neumonía y el resto, 36 (32,4%) insuficiencia respiratoria no neumónica. De los pacientes cardiológicos, hubo 6 (5,4%) casos de síndrome coronario agudo y 1 (0,9%) caso de bloqueo cardiaco. Tres (2,7%) pacientes presentaron clínica neurológica, de los cuales dos casos fueron diagnosticados de encefalitis y uno de estatus convulsivo.

4.1.7. Sintomatología

Los pacientes consultaron en nuestro hospital con $4,5 \pm 3,5$ días desde el inicio de los síntomas. La sintomatología predominante más frecuente, en la primera consulta médica, fue la tos, estando presente en 73 pacientes (65,8%) seguido de la fiebre en 24 (21,6%). El resto de enfermos presentaron como sintomatología predominante la disnea, presente en 8 (7,2%) o malestar general en 6 (5,4%).

En la mayoría de las ocasiones la sintomatología no viene representada por un único síntoma sino por la confluencia de varios de ellos que se superponen entre sí. La distribución de la sintomatología viene reflejada en la Tabla 11.

Síntomas		
	n	%
Tos	73	65,8
Fiebre	69	62,2
Disnea	60	54,1
Mal estar general	28	25,2
Secreciones	24	21,6
Dolor torácico	8	7,2
Artralgias	6	5,4
Cambio esputo	5	4,5
Vómitos	5	4,5
Diarrea	4	3,6
Dolor pleurítico	3	2,7

Tabla 11: Distribución de la sintomatología que presentaban los enfermos.

Resultados

4.1.8. Técnicas diagnósticas de infección virus gripe

La determinación inmunológica realizada mediante prueba de detección rápida, técnica de enzimo-inmunoanálisis (ELISA), mostró positividad en 41 pacientes (36,9%), siendo el resto negativos. Todas las determinaciones de PCR realizadas en los pacientes analizados fueron positivas. La determinación de las PCR confirmó la presencia de virus de la gripe A en 107 pacientes (96,4%) y 4 (3,6%) casos de gripe B.

4.1.9. Pruebas de imagen: radiografía de tórax, TC y ecografía torácica

La primera prueba de imagen solicitada fue la radiografía de tórax. Al ingreso, 27 (24,3%) radiografías de tórax resultaron normales y 84 (75,7%) mostraron patrones radiológicos patológicos.

La Tabla 12, muestra los patrones radiológicos, presencia de derrame pleural y su afectación por cuadrantes a lo largo de su evolución.

	Rx al ingreso		Rx peor		Rx alta	
	n	%	n	%	n	%
Cuadrantes						
Normal	27	24.3	5	4.5	25	22.5
1	14	12.6	10	9	13	11.7
2	29	26.1	26	23.4	29	26.1
3	5	4.5	8	7.2	2	1.8
4	36	32.4	45	40.5	36	32.4
Patrón						
Normal	27	24.3	5	4.5	24	21.6
Alveolar	70	63.1	75	67.6	64	57.7
Intersticial	9	8.1	8	7.2	14	12.6
Alveolo-intersticial	5	4.5	6	5.4	3	2.7
Derrame						
No presenta	80	72.1	48	43.2	79	71.2
Derrame pleural unilateral	24	21.6	31	27.9	21	18.9
Derrame pleural bilateral	5	4.5	14	12.6	5	4.5
Empiema	2	1.8	1	0.9	0	0

Tabla 12: Distribución de patrones radiológicos durante la evolución en UCI.

De la afectación por cuadrantes lo más frecuente fue la afectación de los 4, presente en 36 enfermos (32,4%), seguido de 2 que afectó a 29 (26,1%).

Con la radiografía de tórax se objetivó la presencia de derrame pleural unilateral en 24 enfermos (21,6%) y bilateral en 5 casos (4,5%). En aquellos en los que se realizó toracocentesis, el derrame pleural presentó características de empiema en 2 enfermos (1,8%).

A las 48 horas presentaron empeoramiento radiológico 25 enfermos (22,5%) fundamentalmente en relación con sobrecarga hídrica.

Durante la evolución, la afectación casi total de la radiografía de tórax apareció en 45 pacientes (40,5%), seguido de la afectación de 2 cuadrantes en 26 enfermos (23,4%). 31 casos (27,9%), presentaron derrame unilateral y 14 bilateral (12,6%).

De los pacientes ingresados con insuficiencia respiratoria aguda (96 casos en total), 19 (19,8%) presentaron una radiografía sin afectación parenquimatosa pulmonar y 77 (80,2%) con un patrón patológico, siendo el más frecuente el alveolar (64 casos, 66,7%). Veinte enfermos (20,8%) presentaron un empeoramiento radiológico a las 48 horas.

La Tabla 13 refleja los patrones radiológicos así como su evolución radiológica a lo largo de su estancia en UCI en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda.

Resultados

	Rx al ingreso		Rx peor		Rx alta	
	n	%	n	%	n	%
Cuadrantes						
Normal	19	19.8	3	3.1	17	17.7
1	12	12.5	9	9.4	11	11.5
2	27	28.1	23	24	28	29.2
3	5	4.5	6	6.3	2	2.1
4	33	34.4	41	42.7	33	34.4
Patrón						
Normal	19	19.8	3	3.1	16	16.7
Alveolar	64	66.7	66	68.8	60	62.5
Intersticial	8	8.3	7	7.3	12	12.5
Alveolo-intersticial	5	4.6	6	6.3	3	3.1
Derrame						
No presenta	68	70.8	41	42.7	67	69.8
Derrame pleural unilateral	23	24	30	31.3	19	19.8
Derrame pleural bilateral	3	3.1	10	10.4	5	5.2
Empiema	2	1.9	1	0.9	0	0

Tabla 13: Distribución de los patrones radiológicos en enfermos con insuficiencia respiratoria aguda.

En 10 pacientes (9%) se realizó TC, en 6 (5,4%) en el momento del ingreso en UCI y 4 (3,6%) debido a la ausencia de respuesta al tratamiento inicial. En 5 casos (4,5%), la TC mostraba infiltrados pulmonares bilaterales, en 2 casos (1,8%) condensación única acompañada de derrame pleural, y un único caso que mostró derrame unilateral, otro bilateral y otro con un infiltrado que ocupa únicamente un campo pulmonar de forma aislada.

Se realizó ecografía pulmonar para confirmar la presencia de derrame pleural y guiar así la realización de toracocentesis en 9 casos (8,1%), observándose con esta técnica derrame unilateral en 5 (4,5%) y bilateral en 2 (1,8%). Se descartó la presencia de derrame en dos pacientes.

La ecocardiografía fue realizada en 14 enfermos (12,6%), de los cuales 9 (8,1%) resultaron tener ecocardiografías compatibles con la normalidad, 3 (2,7%) una fracción de eyección de ventrículo izquierdo baja, y en un caso estenosis aórtica moderada con hallazgos de derrame pericárdico compatible con taponamiento cardiaco. La pericardiocentesis del derrame mostró un líquido de aspecto hemorrágico.

4.1.10. Parámetros analíticos

Las medianas de los niveles de PCT fue bajo tanto al ingreso como en el peor nivel determinado. De los 43 pacientes a los que se les realizó PCT, 10 (33,2%) presentaron niveles por encima de 2 ng/ml al ingreso. La mediana del valor de los componentes celulares de la sangre así como la determinación de los parámetros bioquímicos mostraron valores próximos a la normalidad.

La Tabla 14 muestra los valores analíticos al ingreso, durante su evolución y al alta del enfermo de UCI:

	Ingreso	Peor	Alta.
PCT (ng/ml)	0.4 (0.2-1.6)	0.4 (0.1-2.3)	0.3 (0.1-1)
Pacientes con PCT > 2 (ng/ml)	10 (33.2)	3 (33.3)	0
Leucocitos (cifra/l)	8700 (6300-13400)	10700 (5800-16500)	8700 (6020-12600)
Hb (g/l)	12.5 (11-14.2)	10.5 (8.7-12.2)	10.5 (9.5-11.9)
Plaquetas (Cifra/l)	194000 (140000-310000)	164000 (110000-254000)	224000 (153000-337000)
AP (%)	89 (70-100)	82 (62-98)	88 (76-100)
PTTA (seg)	31.7 (27.4-35.1)	32 (28.5-36)	30 (26.5-34)
Urea (mg/dl)	47 (29-79)	53.5 (31-88.7)	36 (24-58)
Cr (mg/dl)	0.9 (0.6-1.5)	0.8 (0.6-1.3)	0.6 (0.4-0.9)

Tabla 14: Los valores se expresan como mediana (1Q y 3Q), excepto los valores de PCT mayores de 2 que se expresan como número de pacientes y el % de los mismos Acrónimos: PCT: procalcitonina; Hb: hemoglobina; AP: actividad de protrombina; PTTA: tiempo de tromboplastina parcial activado; Cr: creatinina.

Resultados

El pH no sufrió variaciones durante el ingreso mientras que los niveles de PaO₂ y de PaCO₂ sí mostraron variaciones significativas.

La Tabla 15 refleja las variaciones gasométricas de los enfermos a lo largo de su estancia en UCI:

	Ingreso	Peor.	Alta.
pH	7.32 ± 0.13	7.30 ± 0.12	7.38 ± 0.09
PaO₂	88.5 ± 53.7	67.7 ± 37.1	51.3 ± 26.4
FiO₂	56.7 ± 25.75	52.1 ± 23.47	27.1 ± 18
PCO₂	48.7 ± 21	56.2 ± 36.2	46.4 ± 16.0
HCO₃	23.9 ± 5.1	25.8 ± 6.0	27.9 ± 6.5
Exceso de bases	-1.2 ± 5.1	-0.4 ± 6.1	2.6 ± 5.8
Lactato	1.9 ± 1.4	1.6 ± 1.5	1.6 ± 2.2

Tabla 15: Se expresan los valores como la media ± desviaciones estándar. Acrónimos: PaO₂: presión parcial de oxígeno arterial; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; PaCO₂: presión parcial de dióxido de carbono arterial; HCO₃: bicarbonato.

4.1.11. Microbiología

Veintiún pacientes (19,8%) ingresaron con infección concomitante, neumonía sobreinfectada o neumonía viral secundaria. La infección concomitante más frecuente fue el producido por *Streptococcus pneumoniae* en 18 casos (85,7%), seguido de *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes* y *Pneumocystis jirovecii* con un único caso.

El *Streptococcus pneumoniae* se aisló con más frecuencia en la prueba de detección rápida en orina con 18 casos (85,7%) seguido de los hemocultivos con 5 (83,3%).

La Tabla 16 muestra la distribución de los microorganismos en relación con infección concomitante que presentan los enfermos.

Infección concomitante		
	n	%
LBA		
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	1	4.8
Antígeno orina		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	18	85.7
Hemocultivos		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	83.3
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	16.7
BAS		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	9.5
Líquido pleural		
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	4.8

Tabla 16: Resultados microbiológicos referidos a infección concomitante. Únicamente se expresan los resultados positivos.

Catorce enfermos presentaron infección nosocomial. El microorganismo más frecuentemente aislado fue *Staphylococcus coagulasa negativo* en los hemocultivos de 4 (28,6%) enfermos, seguido de *Pseudomonas aeruginosa* en 3 (21,4%) aislados en el aspirado traqueal.

La Tabla 17 muestra la distribución de los microorganismos en aquellos enfermos con infección nosocomial.

Resultados

Infección nosocomial		
	n	%
Urocultivo		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	21.4
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	21.4
<i>Escherichia coli</i>	2	14.3
Hemocultivos		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	7.1
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	4	28.6
BAS		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	21.4
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	7.1
<i>Klebsella pneumoniae</i>	1	7.1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	7.1
Coprocultivo		
<i>Clostridium difficile</i>	1	7.1
Catéter		
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	1	7.1

Tabla 17: Distribución de los microorganismos causantes de infección nosocomial. Únicamente se expresan aquellos con resultado positivo.

4.1.12. Tratamiento antiviral

El tratamiento antiviral con oseltamivir fue indicado en 102 enfermos (91,9%). La dosis recibida del fármaco fue de 75 mg cada 12 horas en 88 enfermos (79,3%) y de 150 mg cada 12 horas en 14 (12,6%).

Noventa y dos enfermos (82,9%), recibieron tratamiento antiviral al ingreso, en los 9 pacientes restantes el antiviral se añadió durante la evolución de los pacientes. Se administró durante una media de $6,6 \pm 2,6$, rango 1 y 15 y mediana de 7 días (1Q = 5 y 3Q = 7).

Nueve (8,1%) enfermos no recibieron fármacos antivirales durante su estancia: 5 debido a clínica infecciosa poca sugestiva junto con el retraso del resultado de la PCR, habiendo sido la prueba rápida de detección vírica negativa previamente, 2 por presentar más de 7 días de sintomatología y otros 2 casos por exitus muy precoz.

La duración del tratamiento antiviral fue variable (Tabla 18), siendo la más frecuente 7 días (n = 33 (29,7%)), seguido de aquellos que recibieron 5 días (n = 26 (23,4%)).

Días de tratamiento		
	n	%
1	1	0.9
2	5	4.5
3	4	3.6
4	4	3.6
5	26	23.4
6	4	3.6
7	33	29.7
8	8	7.2
9	4	3.6
10	7	6.3
11	1	0.9
12	1	0.9
13	1	0.9
14	1	0.9
15	2	1.8

Tabla 18: Días de tratamiento con oseltamivir. La n expresa el número total de enfermos.

4.1.13. Antimicrobianos

El antibiótico que se utilizó con mayor frecuencia fue la ceftriaxona (n = 73 pacientes (65.8%)) seguido de levofloxacino (n = 11 (9.9%)) y piperacilina-tazobactam (n = 10 (9.0%)). Esta primera línea de tratamiento se mantuvo durante una mediana de 7 días (1Q = 4 y 3Q = 7). La distribución de los antimicrobianos usados al ingreso se muestra en la Tabla 19.

Resultados

Antibiótico		
	n	%
Ceftriaxona	73	65.8
Piperacilina-tazobactam	10	9
Meropenem	5	4.5
Aztreonam	3	2.7
Levofloxacino	11	9.9
Amoxicilina-clavulánico	4	3.6
Cefepime	3	2.7
Ceftazidima	1	0.9
Aciclovir	1	0.9

Tabla 19: Antimicrobianos usados al ingreso.

En asociación a los anteriores los enfermos recibieron un segundo antibiótico, siendo el más frecuente la claritromicina en 40 casos (36%) seguido del levofloxacino en 35 (31.5%). Este segundo antibiótico se usó durante una mediana de 7 días (1Q = 5 y 3Q = 12). La distribución de los antibióticos usados al ingreso en asociación a los primeros se muestra en la Tabla 20.

Antibiótico		
	n	%
Levofloxacino	35	31.5
Claritromicina	40	36
Linezolid	4	3.6
Vancomicina	2	1.8
Meropenem	2	1.8
Azitromicina	2	1.8
Ciprofloxacino	3	2.7
Amikacina	2	1.8
Teicoplanina	1	0.9
Piperacilina-tazobactam	1	0.9

Tabla 20: Antibióticos usados al ingreso en asociación a los anteriores.

Análisis de los Pacientes con Gripe en la Unidad de Cuidados Intensivos

Durante la evolución en UCI, bien por sospecha de infección o por mala evolución se añadieron otras líneas de terapia antimicrobiana. El más frecuentemente usado fue la piperacilina-tazobactam en 16 pacientes (14.4%). Las Tablas 21 y 22 muestran la distribución de los antimicrobianos usados durante la evolución de los enfermos.

Antibiótico		
	n	%
Meropenem	4	3.6
Piperacilina-tazobactam	16	14.4
Vancomicina	2	1.8
Voriconazol	2	1.8
Levofloxacino	6	5.4
Fluconazol	1	0.9
Ceftazidima	1	0.9
Cotrimoxazol	1	0.9
Linezolid	4	3.6
Ceftriaxona	2	1.8
Imipenem	1	0.9
Cloxacilina	1	0.9

Tabla 21: Antibióticos usados por sospecha de nueva infección o mala evolución del enfermo.

Antibiótico		
	n	%
Linezolid	4	3.6
Vancomicina	5	4.5
Teicoplanina	8	7.2
Ceftazidima	2	1.8
Amikacina	4	3.6
Claritromicina	1	0.9
Ciprofloxacino	1	0.9
Trimetropin-sulfametoxazol	1	0.9

Tabla 22: Antibióticos usados en asociación a los anteriores debido a sospecha de infección o mala evolución del enfermo.

4.1.14. Tratamiento coadyuvante: esteroides, drogas vasoactivas y relajantes musculares

Resultados

Cuarenta y seis enfermos (41.4%) recibieron tratamiento esteroideo, siendo la causa más frecuente de indicación la presencia de EPOC e insuficiencia respiratoria. La Tabla 23 muestra la distribución de los pacientes en función del motivo por el cual recibieran corticoides.

Causa	n	%
EPOC	17	15.3
IRA	14	12.6
Shock	5	4.5
Asma	3	2.7
Formar parte de ECA	2	1.8
Deterioro neurológico	1	0.9
Mieloma múltiple	1	0.9
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	1	0.9
Tratamiento crónico previo	1	0.9

Tabla 23: Distribución del número de enfermos en función de la causa por la cual recibieron tratamiento esteroideo.

El tipo de esteroide usado con más frecuencia fue la metilprednisolona en 35 enfermos (31.5%) seguido de la hidrocortisona en 5 (4.5%) y de la dexametasona en 4 (3.6%). El tratamiento esteroideo se mantuvo durante una media de 6.9 ± 4.5 días, rango 2 y 22, y mediana de 5 días (1Q = 4 y 3Q = 8).

En 50 enfermos (45%) fue necesario el uso de noradrenalina y en 3 (2.7%) dobutamina. La duración media de la noradrenalina fue de 4.5 ± 3.6 días, rango 1 – 20 y mediana de 3 (1Q = 2 y 3Q = 5). La dosis máxima tuvo una media de 0.5 ± 0.6 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ con una mediana de 0.3 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ (1Q = 0.2 y 3Q = 0.55). La dobutamina fue necesaria durante 3.7 ± 4.6 días, rango 1 y 19 con una mediana de 1 día (1Q = 1 y 3Q = 9). La dosis máxima de dobutamina fue de 9.6 ± 5.6 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$, rango de 4 y 15 y mediana de 10 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ (1Q = 4 y 3Q = 15).

Fue necesario el uso de relajantes musculares en perfusión en 32 enfermos (28.8%). Los días en los que los enfermos precisaron de estos medicamentos fueron de $6.4 \pm$

5.6 días, rango de 1 y 24 y mediana de 4 (1Q = 3 y 3Q = 9). La dosis máxima de cisatracurio fue de $2.12 \pm 0.59 \mu\text{g/Kg/min}$, rango 1 y 4.

4.1.15. Necesidad de soporte respiratorio

Al ingreso en UCI, de los 111 pacientes analizados, 20 (18%) necesitaron oxigenoterapia simple, 14 (12.6%) oxigenoterapia de alto flujo, 48 (43.2%) VMNI, ambos dispositivos de forma secuencial en 11 (9.9%) y 18 (16.2%) VM.

La $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ media al ingreso era de 172 ± 129 , mediana de 138 (1Q = 102 y 3Q = 188). La FR antes del inicio del tratamiento respiratorio, presentó un valor medio de 31.6 ± 5.2 rpm, mediana de 33 (1Q = 27 y 3Q = 35). Tras iniciar oxigenoterapia o soporte ventilatorio se objetivó una mejoría, con disminución de la FR a la hora, presentando una media de 27.5 ± 6.4 , mediana de 28 rpm (1Q = 22 y 3Q = 32). La FR final resultó ser de 23.6 ± 8.4 , mediana de 20 (1Q = 18 y 3Q = 25).

La Tabla 24 muestra la distribución de los enfermos en función del tratamiento respiratorio recibido, la gasometría y la FR al ingreso, durante su evolución y al alta.

	Ingreso	Peor	Alta
Modo ventilatorio n, (%)			
<i>VM</i>	18 (16.2)	49 (44.1)	10 (0.9)
<i>VMNI</i>	48 (43.2)	22 (19.8)	3 (2.7)
<i>Alto flujo y VMNI</i>	11 (9.9)	-	-
<i>Alto flujo</i>	14 (12.6)	7 (6.3)	-
<i>Oxigenoterapia simple</i>	20 (18)	32 (28.8)	93 (83.8)
FR (media \pm DE)	31.6 ± 5.2	27.5 ± 6.4	23.6 ± 8.4
pH	7.32 ± 0.1	7.30 ± 0.1	7.38 ± 0.09
PaO₂	88.5 ± 53.7	67.7 ± 37.1	51.3 ± 26.4
FiO₂	56.7 ± 25.7	52 ± 23.4	27.1 ± 18
PaO₂/FiO₂	172.3 ± 129.4	130.1 ± 161.3	190 ± 146.6
SatO₂	95.72 ± 3.2	95.6 ± 5.1	95.9 ± 4.4
HCO₃	23.9 ± 5.1	25.8 ± 6	27.9 ± 6.5
Lactato	1.9 ± 1.4	1.6 ± 1.5	1.6 ± 2.2

Tabla 24: Distribución de los enfermos en función del modo ventilatorio al ingreso, durante su evolución y al alta así como los parámetros analíticos y clínicos que presenta.

4.1.16. Cánulas nasales de alto flujo con humidificación activa

Veinticinco pacientes (22.5%) necesitaron cánulas nasales de alto flujo durante su estancia durante 3.3 ± 6.9 días de media, rango de 1 y 35, mediana de 1 día (1Q = 1 y 3Q = 2). La Tabla 25 muestra la distribución en días de los enfermos que recibieron cánulas nasales de alto flujo con humidificación activa. La mayoría de los pacientes tratados con esta modalidad de oxigenación la precisaron durante un día.

Días	Enfermos	
	n	%
1	14	56
2	6	24
3	1	4
4	3	12
7	1	4

Tabla 25: Distribución en días de los enfermos que recibieron cánulas nasales de alto flujo.

El sistema de alto flujo de oxígeno fue utilizado con un aporte medio de 40 ± 6.9 litros por minuto, rango de 20 y 50 y mediana de 40 (1Q = 40 y 3Q = 43.75). La FiO_2 administrada mostró un valor medio de 0.47 ± 0.9 , rango de 0.3 y 0.6 y mediana de 0.5 (1Q = 0.4 y 3Q = 0.5). La FiO_2 más frecuentemente utilizada fue la de 0.5 con 13 casos (11.7%). La oxigenoterapia alto flujo resultó exitosa en 11 enfermos (44%). La Tabla 26 refleja la distribución de enfermos en función de litros por minuto como de la FiO_2 que recibieron al ingreso en UCI.

LPM		n		%	
		FiO ₂			
20	1	0.9	30	3	2.7
30	3	2.7	40	4	3.6
40	14	12.6	50	13	11.7
45	2	1.8	60	4	3.6
50	4	3.6			

Tabla 26: Distribución de pacientes en función de litros por minuto y FiO_2 que reciben en las cánulas nasales de alto flujo.

4.1.17. Terapia secuencial. Ventilación mecánica no invasiva y cánulas nasales de alto flujo de oxígeno

En 11 enfermos (9,9%) se usaron cánulas nasales de alto flujo de forma secuencial para la realización de las desconexiones o en casos de no tolerancia a la ventilación mecánica no invasiva. Este modo de terapia ventilatoria resultó exitosa en 6 (54,5%), siendo infructuosa en 5 enfermos (45,4%).

4.1.18. Ventilación mecánica no invasiva

Sesenta y cinco enfermos (58,6%) recibieron VMNI durante su estancia en UCI. El motivo de indicación de la VMNI está representado en la Tabla 27. La causa más frecuente de empleo de VMNI en paciente con gripe es la presencia de insuficiencia respiratoria aguda debida a neumonía, seguido de fracaso respiratorio postextubación.

	n	%
Neumonía	39	60
Insuficiencia cardiaca	3	4.6
Otras causas	1	1.5
Postextubación	11	16.9
EPOC	7	10.8
Asma	3	4.6
SAHS	1	1.5

Tabla 27: Distribución del número de enfermos así como su porcentaje en función de la etiología por la cual recibieron ventilación mecánica no invasiva.

La media de días que los enfermos recibieron VMNI fue de $2,5 \pm 2$ días de media, rango de 1 y 12, mediana de 2 (1Q = 1 y 3Q = 4). La mayoría de los pacientes precisaron soporte ventilatorio no invasivo durante uno o dos días (Tabla 28).

Resultados

Días de VMNI	n	%
1	32	49.2
2	13	20
3	2	3.1
4	8	12.3
5	8	12.3
6	1	1.5
12	1	1.5

Tabla 28: Distribución de los enfermos en función de los días que reciben VMNI.

La media de IPAP máxima que recibieron los enfermos fue de $15,3 \pm 3,2$ cmH₂O, rango de 11 y 25 y mediana de 14 cmH₂O (1Q = 13 y 3Q = 18). La media de EPAP máxima fue de $6,7 \pm 1,1$ cmH₂O, rango de 4 y 10 y mediana de 6 cmH₂O (1Q = 6 y 3Q = 8).

El éxito de la VMNI se consiguió en 41 casos (63,1%), fracasando en 24 enfermos (36,9%). En 7 enfermos (6,3%) no fue posible el destete de la VMNI durante su estancia en UCI, siendo dados de alta a planta de hospitalización con apoyo de VMNI, fundamentalmente nocturno.

4.1.19. Ventilación mecánica invasiva

Cincuenta y dos enfermos (45,9%) recibieron VM durante una media de $15,8 \pm 16$ días, rango 1 y 81 y mediana de 10 días (1Q = 5 y 3Q = 22).

De los enfermos que recibieron VM, 31 (60,7%) se intubaron al ingreso mientras 20 enfermos fueron intubados tras el fracaso de las terapias no invasivas: 16 (31,3%) tras VMNI, 2 (3,9%) tras uso terapia secuencial y 2 (3,9%) tras oxigenoterapia de alto flujo.

La media de los niveles máximos de PEEP alcanzados fueron de $10,8 \pm 4$ cmH₂O, rango de 5 y 22, mediana de 10 cmH₂O (1Q = 8 y 3Q = 14).

En la Tabla 29 quedan reflejados los valores de Vt, PEEP y presión *plateau* recibidos durante el ingreso, la evolución y alta de UCI.

	Ingreso	Peor	Alta
pH	7.32 ± 0.1	7.30 ± 0.1	7.38 ± 0.09
PaO₂	88.5 ± 53.7	56.7 ± 25.7	51.3 ± 26.4
FiO₂	56.7 ± 25.7	52 ± 23.4	27.1 ± 18
SatO₂	95.7 ± 3.2	95.6 ± 5.1	95.9 ± 4.4
Volumen tidal	414.7 ± 106.4	413.7 ± 98.1	373.5 ± 53.5
PEEP cmH₂O	8.8 ± 6.4	10.6 ± 7.5	8.5 ± 3.7
Presión <i>plateau</i>	26.5 ± 5.7	26.7 ± 5.7	30.5 ± 7.5

Tabla 29: Distribución de los valores de gasométricos, presión plateau, volumen tidal, PEEP expresados como la media ± desviación estándar en 3 momentos evolutivos: al ingreso, peor, al alta. Acrónimos: PaO₂: presión parcial de oxígeno arterial, FiO₂: fracción inspiratoria de oxígeno, SatO₂: saturación de oxígeno.

4.1.20. Traqueotomía

Catorce enfermos (12,6%) requirieron la realización de traqueotomía para el manejo ventilatorio. De los 12 pacientes con traqueostomía dados de alta vivos, sólo en un caso no pudo cerrarse el traqueostoma, siendo trasladado a planta con él, precisando VM durante un periodo prolongado en planta.

4.1.21. Terapias respiratorias de rescate: decúbito prono

De las terapias de rescate en los enfermos con insuficiencia respiratoria refractaria a tratamiento médico se utilizó la ventilación en decúbito prono. Los pacientes sometidos a ventilación en decúbito prono fueron 13 (25,4%).

La aplicación de la ventilación en prono consiguió una mejoría del intercambio gaseoso. La PaO₂/FiO₂ media previa a decúbito prono en el primer día en el que se realiza fue de 92 ± 34, rango de 43 y 160 y mediana de 83 (1Q = 66 y 3Q = 124) mejorando a la hora del prono con una media de 143 ± 35, rango de 80 y 188 y mediana de 150 (1Q = 112 y 3Q = 169). Durante el primer día se mantuvo de media a los enfermos en decúbito prono 18,5 ± 6,5 horas.

Resultados

Ocho pacientes que presentaron mejoría en el intercambio gaseoso, se sometieron durante una segunda vez al decúbito prono. La PaO_2/FiO_2 previa prono resultó ser de 100 ± 19 , rango de 70 y 121 y mediana de 102 (1Q = 82,5 y 3Q = 119) con una mejoría posterior a 123 ± 30 , rango de 90 y 175 y mediana de 120 (1Q = 94 y 3Q = 151).

La terapia ventilatoria en prono fue utilizada hasta en 5 ocasiones.

En las Tablas 30 y 31 aparecen el número de enfermos a los que se sometió a decúbito prono y las modificaciones en la PaO_2/FiO_2 tras el decúbito prono, así como las horas totales.

Enfermos	n	%
Día 1	13	11.7
Día 2	8	7.2
Día 3	3	2.7
Día 4	1	0.9
Día 5	1	0.9

Tabla 30: Número de enfermos en relación al número de días a los que se somete a decúbito prono.

PaO_2/FiO_2	Antes prono.	Después prono.	Horas totales.
Día 1	92 ± 34	143 ± 35.6	18.4 ± 6.4
Día 2	100 ± 19	123 ± 30	22.2 ± 2.1
Día 3	99 ± 12	127 ± 65	17.6 ± 6.6
Día 4	92	95	10
Día 5	95	101	30

Tabla 31: Relación de días a los que se somete a decúbito prono y las PaO_2/FiO_2 antes, después decúbito prono y horas totales expresadas como media \pm desviación estándar.

4.1.22. Pacientes con insuficiencia respiratoria aguda

4.1.22.1. Necesidad de soporte respiratorio

Del grupo de enfermos que presentaron insuficiencia respiratoria aguda al ingreso, 14 (14,6%) precisaron oxigenoterapia convencional, 14 (14,6%) cánulas nasales de alto

flujo, 43 (44,8%) VMNI, 9 (9,4%) el uso de ambas (VMNI y oxigenoterapia de alto flujo de forma secuencial) y 16 (16,7%) VM.

4.1.22.2. Cánulas nasales de alto flujo con humidificación activa

Veintidós enfermos (22,9%) con insuficiencia respiratoria aguda recibieron durante el ingreso oxigenoterapia de alto flujo durante 1 día. La distribución por días de los enfermos con insuficiencia respiratoria aguda que recibieron cánulas nasales de alto flujo viene reflejada en la Tabla 32.

Días	n	%
1	12	12.5
2	5	5.2
3	1	1
4	3	3.1
7	1	1

Tabla 32: Distribución del número de pacientes así como su porcentaje en función de los días que reciben ventilación mecánica no invasiva.

La Tabla 33 muestra la relación de los enfermos en función de los litros por minuto, así como su FiO₂.

	n	%
Litros por minuto		
20	1	1
30	3	3.1
40	12	12.5
45	2	2.1
50	4	4.2
FiO₂		
30	3	3.1
40	3	3.1
50	12	12.5
60	4	4.2

Tabla 33: Distribución del número de enfermos en función de los litros por minuto y FiO₂ que reciben con cánulas nasales de alto flujo.

En el subgrupo de enfermos con insuficiencia respiratoria aguda, la oxigenoterapia de alto flujo resulta exitosa en 11 enfermos (11,5%).

Resultados

4.1.22.3. Ventilación mecánica no invasiva

Cincuenta y tres enfermos (55,2%) reciben VMNI al ingreso. La Tabla 34 refleja la distribución de los enfermos en función del número de días que reciben VMNI.

	n	%
1	26	27.1
2	9	9.4
3	2	2.1
4	6	6.3
5	8	8.3
6	1	1
12	1	1

Tabla 34: Distribución de los pacientes en función del número de días que reciben ventilación mecánica no invasiva.

Los motivos que indicaron la necesidad de VMNI se muestran en la Tabla 35. Las causas principales son la presencia de neumonía y fracaso respiratorio postextubación.

Etiología	n	%
Neumonía	45	46.9
Otras causas	1	1
Postextubación	10	10.4
EPOC	6	6.3
Asma	3	3.1
SAHS	1	1

Tabla 35: Distribución de los enfermos que reciben VMNI en función de su etiología.

En este subgrupo de enfermos, la VMNI resulta exitosa en 36 enfermos (37,5%).

4.1.22.4. Secuencial: ventilación mecánica no invasiva y oxigenoterapia de alto flujo

Nueve enfermos (9,4%) recibieron oxigenoterapia de alto flujo para el destete de ventilación mecánica no invasiva.

4.1.22.5. Ventilación mecánica invasiva

Cuarenta y siete enfermos (49%) recibieron a lo largo de su ingreso ventilación mecánica invasiva.

4.1.23. Diagnóstico al alta

Los diagnósticos al alta de UCI más frecuentes fueron la neumonía secundaria a gripe presente en 55 enfermos (49,5%) y la neumonía secundaria a gripe sobreinfectada por otro germen en 20 casos (18%).

La Tabla 36 muestra la distribución del número de enfermos en función de diagnóstico al alta.

	n	%
Neumonía	55	49.5
Neumonía sobreinfectada	20	18
EPOC agudizado	14	12.6
IAM	6	5.4
Insuficiencia cardiaca	5	4.5
Infección respiratoria	4	3.6
Crisis asmática	3	2.7
Encefalitis	3	2.6
BAV completo	1	0.9

Tabla 36: Relación de pacientes y su diagnóstico al alta de UCI.

4.1.24. Complicaciones

La mayoría de enfermos (65 casos, 58,5%) no presentaron ningún tipo de complicación durante su estancia en UCI. La relación de las complicaciones durante la estancia en UCI, el número de enfermos y porcentaje aparece en la Tabla 37.

Resultados

	n	%
Neumotórax	1	0.9
Derrame pleural	7	6.3
Neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM)	2	1.8
Neumonía nosocomial	2	1.8
SDRA	13	11.7
Convulsiones	2	1.8
Debilidad adquirida en UCI	11	9.9
Hemorragia	2	1.8
PCR	9	8.1
Bacteriemia	3	2.7
Atelectasia	1	0.9
Bacteriemia 2º catéter	2	1.8
IAM	1	0.9
Taponamiento cardiaco	1	0.9
Neumoperitoneo	1	0.9
Encefalopatía hipóxica	4	3.6
Descompensación hidrópica	1	0.9
Traqueobronquitis	2	1.8

Tabla 37: Distribución de número de enfermos y su porcentaje en relación complicaciones durante su estancia.

Trece pacientes (11,7%) necesitaron transfusiones de hematíes. De ellos, cinco casos precisaron 2 concentrados de hematíes, tres pacientes recibieron 5 concentrados, mientras que los 5 pacientes restantes recibieron 6, 8, 10, 12 y 25 concentrados, respectivamente. Únicamente un paciente precisó transfusión de plasma, recibiendo 9 unidades de plasma fresco congelado. Tres pacientes (2,7%) necesitaron transfusión de plaquetas, dos de ellos 3 pool de plaquetas y otro 9.

4.1.25. Evolución de los pacientes

El síndrome de disfunción orgánica múltiple, evaluado mediante el índice SOFA, fue frecuente en los pacientes.

Análisis de los Pacientes con Gripe en la Unidad de Cuidados Intensivos

El índice SOFA máximo desarrollado durante la estancia presentó un valor medio de $6,3 \pm 3,8$, rango de 0 y 17, mediana de 6 puntos (1Q = 3 y 3Q = 9).

El índice SOFA máximo durante la estancia en UCI, así como el grado de afectación por órganos viene representado en la Tabla 38.

La evolución en la UCI muestra un total de 100 pacientes dados de alta vivos (90,1%) y 11 fallecidos (9,9%). La estancia en UCI fue de 6 días de mediana (1Q = 3 y 3Q = 12).

Únicamente hubo dos reingresos (1,8%) en UCI tras el alta a planta. Ambos debido a fracaso respiratorio tardío. Al alta hospitalaria, 96 enfermos (86,5%) fueron dados de alta vivos y 15 enfermos (13,5%) fallecieron. La estancia hospitalaria presentó una mediana de 14 días (1Q = 8 y 3Q = 26).

Resultados

Síndrome de disfunción multiorgánico					
n			%		
SOFA máximo			Respiratorio		
0	3	2.7	0	5	4.5
1	3	2.7	1	8	7.2
2	6	5.4	2	14	12.6
3	26	23.4	3	67	60.4
4	8	7.2	4	17	15.3
5	5	4.5	Hemodinámico		
6	10	9	0	47	42.3
7	10	9	1	16	14.4
8	8	7.2	2	8	7.2
9	6	5.4	3	3	2.7
10	11	9.9	4	37	33.3
11	5	4.5	Renal		
12	3	2.7	0	73	65.8
13	1	0.9	1	15	13.5
14	1	0.9	2	7	6.3
15	3	2.7	3	7	6.3
16	1	0.9	4	9	8.1
17	1	0.9	Hepático		
			0	100	90.1
			1	11	9.9
			Hematológico		
			0	71	64
			1	23	20.7
			2	16	14.4
			3	1	0.9
			Neurológico		
			0	92	82.9
			1	1	0.9
			2	7	6.3
			3	4	3.6
			4	7	6.3

Tabla 38: Evolución de los pacientes ingresados en UCI medida por SOFA, así como su evolución por aparatos.

4.2. ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD HOSPITALARIA EN PACIENTES CON GRIPE: PREDICTORES DE MORTALIDAD HOSPITALARIA. ANÁLISIS UNIVARIANTE

4.2.1. Fecha de ingreso

La relación entre el momento de ingreso, año y mes, y la supervivencia de los pacientes se muestran en las Tablas 39 y 40.

No existió relación estadísticamente significativa entre el año de ingreso y la mortalidad ($p = 0,414$), aunque sí una gran variabilidad. El porcentaje mayor de exitus resultó ser en los años 2009 y 2014, con 3 casos (20%) en ambos. El menor porcentaje de exitus, tuvo lugar en el año 2011, en el que no falleció ningún paciente.

Año	Exitus N = 15		Vivo N = 96		Valor p
	n	%	n	%	
2009	3	20	13	13.5	0.414
2010	1	6.7	2	2.1	
2011	0	0	4	4.2	
2012	1	6.7	14	14.6	
2013	2	13.3	2	2.1	
2014	3	20	19	19.8	
2015	2	13.3	4	4.2	
2016	1	6.7	29	30.2	
2017	2	13.3	9	9.4	

Tabla 39: Relación entre el año de ingreso y la evolución de los pacientes (n = número pacientes, % = porcentaje sobre columnas).

En relación al mes de ingreso, también existió una amplia variabilidad, sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.608$).

Mes	Exitus N = 15		Vivo N = 96		Valor p
	n	%	n	%	
Enero	4	26.7	21	21.9	0.608
Febrero	3	20	34	35.4	
Marzo	5	33.3	23	24	
Abril	0	0	5	5.2	
Octubre	0	0	1	1	
Noviembre	1	6.7	8	8.3	
Diciembre	2	13.3	4	4.2	

Tabla 40: Relación entre mes de ingreso y la evolución de los pacientes (n = número pacientes, % = porcentaje sobre columnas).

4.2.2. Procedencia de los pacientes

Resultados

La procedencia del ingreso, no se relacionaba con la evolución (Tabla 41). De los enfermos que resultaron exitus, 8 pacientes (53,3%) procedían de urgencias y 6 (40%) procedían de otro hospital ($p = 0,223$).

Procedencia	Exitus (N = 15)		Vivo (N = 96)		Valor p
	n	%	n	%	
Medicina Interna	0	0	14	14.6	0.223
Urgencias	8	53.3	55	57.3	
Neumología	0	0	7	7.3	
Infecciosas	1	6.7	1	1	
Urología	0	0	1	1	
Otro hospital	6	40	13	13.5	
Cardiología	0	0	2	2.1	
Traumatología	0	0	1	1	
Oncología	0	0	1	1	
ORL	0	0	1	1	

Tabla 41: Relación de la evolución de los enfermos según su procedencia hospitalaria (ORL = otorrinolaringología, n = número pacientes, % = porcentaje sobre columnas).

Los días de estancia previos al ingreso en UCI, no presentaron diferencias entre vivos y muertos ($p = 0,186$). En los pacientes dados de alta vivos la estancia previa resultó tener una mediana de 1 día (1Q = 0 y 3Q = 2) y entre los muertos de 0 días (1Q = 0 y 3Q = 0).

4.2.3. Características demográficas: edad, género, IMC y nivel de gravedad

La edad no se relacionaba con la evolución hospitalaria. En los pacientes dados de alta vivos la edad media fue de $57,1 \pm 17,9$ años y en los fallecidos de $62,2 \pm 15,6$ ($p = 0,297$). De los 15 muertos 9 eran varones (60%), mientras que en los 96 dados de alta vivos 57 eran de este género (59,4%) [Tabla 42].

Género	Exitus N = 15		Vivo N = 96		Valor p
	n	%	n	%	
Hombre	9	60	57	59.4	0.963
Mujer	6	40	39	40.6	

Tabla 42: Relación de la evolución de los enfermos en función del género (n = número pacientes, % = porcentaje sobre columnas).

El IMC difería entre vivos y muertos, presentando un menor IMC los pacientes que fueron dados de alta vivos que los que fallecieron en el hospital, $28,2 \pm 6,5$ frente a $32,1 \pm 5,5$ kg/m² respectivamente ($p = 0,032$).

Los niveles de gravedad medidos tanto por APACHE II como SAPS II o el índice de *Charlson* fueron significativamente más elevados entre los pacientes que finalmente fallecieron. El APACHE II era de $16,2 \pm 7,8$ en los vivos y $33,1 \pm 14,6$ en los fallecidos ($p < 0,001$), la puntuación de SAPS II de $34,6 \pm 16,1$ y $51,1 \pm 14,5$ entre vivos y muertos, respectivamente ($p < 0,001$) y *Charlson* con mediana de 3 (1Q = 1 y 3Q = 6) entre los fallecidos y de 1 (1Q = 0 y 3Q = 3) entre los vivos ($p = 0,035$).

4.2.4. Comorbilidades

La relación entre las comorbilidades que presentaban los pacientes y su pronóstico se muestra en la Tabla 43. Los pacientes que presentaban mayor mortalidad en UCI fueron los pacientes EPOC y los que presentaban DM, aunque las diferencias no resultaron estadísticamente significativas. De los 26 pacientes con EPOC, 6 resultaron exitus (23%), y 20 fueron dados de alta vivos del hospital (76,9%) ($p = 0,113$). Entre los pacientes que sufrían DM, 7 fallecieron (21,2%) y 26 (78,8%) fueron dados de alta vivos ($p = 0,138$).

	Exitus		Vivo		p
	N = 15		N = 96		
	n	%	n	%	
DM	7	21.2	26	78.8	0.138
EPOC	6	23.1	20	76.9	0.113
Asma	0	0	6	100	1
Inmunosupresión	0	0	10	100	0.353

Tabla 43: Relación entre comorbilidades y evolución hospitalaria (DM = diabetes mellitus; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; n = número pacientes; % = porcentaje sobre filas).

La vacunación previa en los pacientes no se relacionó con la mortalidad ($p = 0,741$). De los 25 enfermos vacunados, 21 fueron dados de alta vivos (84%), resultando exitus 4 de ellos (16%). De los no vacunados 11 resultaron exitus (12,7%).

4.2.5. Motivo de ingreso en UCI

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el motivo que originó el ingreso en UCI y la evolución hospitalaria (Tabla 44). De los 15 pacientes que fallecieron en la UCI, 12 fallecieron (80%) habiendo ingresado por causa respiratoria y 3 por causa cardíaca (20%) ($p = 0,385$).

	Exitus		Vivo		Valor p
	N = 15		N = 96		
Etiología	n	%	n	%	0.385
Respiratoria	12	80	84	87.5	
Cardíaca	3	20	9	9.4	
Neurológica	0	0	3	3.1	

Tabla 44: Relación de la evolución de los enfermos en función de la patología que originó el ingreso. (n = número pacientes; % = porcentaje en columnas)

4.2.6. Sintomatología

La relación entre la sintomatología que presentaban los pacientes al ingreso y su pronóstico viene representada en la Tabla 45. Ningún síntoma analizado se relacionó con la evolución clínica del paciente.

Sintomatología	Exitus		Vivo		Valor p
	N = 15		N = 96		
	n	%	n	%	
Fiebre	10	66.7	59	61.5	0.688
Tos	11	73.3	62	64.6	0.507
Expectoración	4	26.7	20	20.8	0.610
Disnea	10	66.7	50	52.1	0.292
Mal estado general	3	20	25	26	0.757
Diarrea	1	6.7	3	3.1	0.445
Dolor torácico	2	13.3	9	9.4	0.642
Artralgias	0	0	6	6.3	1
Vómitos	0	0	5	5.2	1
Modificación del esputo	0	0	5	5.2	1

Tabla 45: Relación entre sintomatología y mortalidad (n = número pacientes; % = porcentaje sobre columnas).

Los días desde el inicio de la sintomatología no difirieron entre vivos y muertos. Los pacientes que fueron dados de alta vivos fueron ingresados con $4,3 \pm 3,3$ días desde el inicio de los síntomas y entre los fallecidos resultó ser de $5,4 \pm 4,4$ días ($p = 0,270$).

4.2.7. Técnicas diagnósticas de infección virus gripe

La detección inmunológica mediante ELISA no mostró diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad. De los 70 pacientes que presentaron un test de ELISA negativo, 7 fueron exitus (10%) mientras que de los 41 con test de ELISA positivo, resultaron exitus 8 (19.5%) [$p = 0.157$].

Todos los enfermos con gripe B (4, 4.2%) pudieron ser dados de alta mientras que con gripe A resultaron ser 92 enfermos (95.8%) los dados de alta a domicilio ($p = 1$).

4.2.8. Pruebas de imagen: radiografía de tórax, TC, ecografía torácica y ecocardiografía

La primera prueba realizada fue la radiografía de tórax, mostrando distintos patrones al ingreso, durante su evolución y al alta, así como el número de cuadrantes afectados y la presencia o no de derrame pleural. Ninguna de estas tres características mostró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a su mortalidad (Tabla 46).

Al ingreso, de los pacientes que resultaron exitus, 7 presentaron afectación de los 4 cuadrantes (46,7%), seguido de 5 con afectación de dos cuadrantes (33,3%) [$p = 0,120$]. Los hallazgos mostrados en la primera radiografía de tórax realizada y su relación con la evolución de los pacientes evidencia que el patrón alveolar fue más frecuente entre los exitus, presentándose en 12 pacientes (80%) [$p = 0,223$]. En el caso de la presencia o no de derrame pleural inicial, tampoco alcanzó significación estadística. De los pacientes que finalmente fallecieron, 11 no presentaron derrame pleural (73,3%) [$p = 0,069$].

En la evolución radiográfica de tórax durante la estancia en UCI, de los 15 pacientes exitus, 8 presentaron afectación de 4 cuadrantes (53,3%), seguido de 4 que

Resultados

presentaban 2 cuadrantes afectados (26,7%) [$p = 0,220$]. Del total de pacientes fallecidos, durante su evolución, 13 (86,7%) presentaron patrón alveolar seguido de uno (6,7%) con patrón radiológico intersticial ($p = 0,770$). De entre los muertos, 6 (40%) en ningún momento presentaron derrame pleural en las diferentes radiografías realizadas ($p = 0,056$).

	Rx ingreso					Rx peor					Rx alta				
	Exitus		Vivo		p	Exitus		Vivo		p	Exitus		Vivo		p
	N = 15		N = 96			N = 15		N = 96			N = 15		N = 96		
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Cuadrantes															
Normal	1	6.7	26	27.1	0.120	0	0	5	6.3	0.220	1	8.3	24	25.8	0.320
1	2	13.3	12	12.5		0	0	10	12.7		2	16.7	11	11.8	
2	5	33.3	24	25		4	26.7	22	27.8		2	16.7	11	11.8	
3	0	0	5	5.2		3	20	5	6.3		0	0	2	2.2	
4	7	46.7	29	30.2		8	53.3	37	46.8		7	58.3	29	31.2	
Patrón															
Normal	1	6.7	26	27.1	0.223	0	0	5	6.3	0.770	1	8.3	23	24.7	0.391
Alveolar	12	80	58	60.4		13	86.7	62	78.5		10	83.3	54	58.1	
Intersticial	2	13.3	7	7.3		1	6.7	7	8.9		1	8.3	13	14	
Alveolo-intersticial	0	0	5	5.2		1	6.7	5	6.3		0	0	3	3.2	
Derrame															
No presenta	11	73.3	69	71.9	0.069	6	40	42	53.2	0.056	8	66.7	71	76.3	0.371
Unilateral	1	6.7	23	24		4	26.7	27	34.2		4	33.3	17	18.3	
Bilateral	2	13.3	3	3.1		4	26.7	27	34.2		0	0	5	5.4	
Empiema	1	6.7	1	1		1	6.7	0	0						

Tabla 46: Relación entre patrones radiológicos y pronóstico (n = número de pacientes; % = porcentaje sobre columna).

Al alta, la afectación por cuadrantes no mostró relación con la mortalidad. Entre los fallecidos, 7 presentaron afectación de los cuatro cuadrantes (58,3%) y en un caso (8,3%) la radiografía de tórax era normal ($p = 0,320$). En lo referente al patrón radiológico, de los exitus 10 presentaron un patrón alveolar (83,3%) [$p = 0,391$].

Análisis de los Pacientes con Gripe en la Unidad de Cuidados Intensivos

La presencia o no de derrame pleural al alta no mostró relación en cuanto al pronóstico. De los exitus, 4 presentaban derrame pleural (33,3%) en la última radiografía realizada, mientras que, entre los pacientes dados de alta vivos, lo mostraban 22 (23,7%) [p = 0,371]. A las 48 horas del ingreso sufrieron empeoramiento radiológico 25 enfermos en total (24,5%). El empeoramiento radiológico a las 48 horas no presentó relación con la evolución. De entre los pacientes que presentaron empeoramiento del patrón radiológico, 5 fallecieron (20%) mientras que entre los pacientes que no presentaron empeoramiento radiológico (77 en total), fallecieron 10 (12,9%) [p = 0,515].

La realización de TC torácica, no modificaba la evolución de los enfermos. De los 15 pacientes fallecidos, en 13 (86,7%) no se les había practicado dicha prueba. Entre los vivos, a 88 (91,7%) no se les había realizado (p = 0,623). Los resultados obtenidos en TC tampoco muestran relación estadísticamente significativa en cuanto a mortalidad (Tabla 47).

	Exitus N = 15		Vivo N = 96		Valor p
	n	%	n	%	
Infiltrados bilaterales	1	50	4	50	0.759
Infiltrado unilateral	0	0	1	12.5	
Derrame unilateral	0	0	1	12.5	
Derrame bilateral	0	0	1	12.5	
Derrame + infiltrado	1	50	1	13.5	

Tabla 47: Relación entre resultados de TC y evolución (n = número de pacientes; % = porcentaje sobre columnas).

En los enfermos en los que se realizó ecografía de tórax, no se observaron diferencias estadísticamente significativas, en cuanto a mortalidad. La Tabla 48 muestra la relación entre la realización o no de ecografía de tórax y la evolución.

Resultados

Ecografía	Éxito		Vivo		Valor p
	n	%	n	%	
No	14	93.3	91	94.8	0.591
Si	1	6.7	5	5.2	

Tabla 48: Relación entre la realización de ecografía torácica y evolución de pacientes (n = número de pacientes; % = porcentaje sobre columnas).

En los enfermos en los que se realizó ecocardiografía, no se obtuvieron diferencias significativas en cuanto a evolución. De los pacientes fallecidos, en 4 pacientes (26,7%) se realizó ecocardiografía frente a 11 en los que no se realizó (73,3%). De los 96 pacientes vivos, en 86 no se realizó ecocardiografía (89,6%) [p = 0,095].

La patología encontrada en los enfermos en los que se realiza ecocardiografía tampoco se relaciona con la mortalidad hospitalaria (Tabla 49).

Patología ecocardiografía	Exitus		Vivo		Valor p
	n	%	n	%	
Normal	2	50	7	70	0.375
FE baja	1	25	2	20	
Estenosis aórtica moderada	1	25	0	0	
Taponamiento cardiaco	0	0	1	10	

Tabla 49: Relación entre las patologías encontradas en la ecocardiografía y su evolución en UCI (n = número pacientes; % = porcentaje sobre columnas; FE = fracción de eyección).

4.2.9. Parámetros analíticos

En la Tabla 50 se muestra la relación entre los distintos parámetros analíticos analizados registrados de los pacientes: al ingreso, durante su evolución y al alta, con el pronóstico final.

Al ingreso únicamente el valor de Hb mostró diferencias en la evolución de los enfermos, siendo la cifra mayor en los vivos con una media de $12,7 \pm 2$ g/l frente a los muertos que fue de $10,4 \pm 2,3$ g/l (p < 0,001). El resto de los parámetros analizados no mostraron diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, algunos de estos valores mostraban una amplia variabilidad entre vivos y muertos. Los niveles de PCT al

Análisis de los Pacientes con Gripe en la Unidad de Cuidados Intensivos

ingreso entre los vivos resultaron menores que entre los fallecidos, con mediana 1,6 (1Q = 0,5 y 3Q = 0,9) vs 12,4 (1Q = 2 y 3Q = 19,3) ng/ml, respectivamente (p = 0,229). Al igual sucedía con la AP que mostró cifras más elevadas entre los vivos al ingreso con $84,3 \pm 42,2\%$ vs $81,6 \pm 29,3\%$ (p = 0,695).

	Vivo N = 15	Exitus N = 96	Valor p
PCT (ng/ml)			
Ingreso	1.6 (0.5; 0.9)	12.4 (2; 19.3)	0.229
Peor	0.5 (0.2; 0.9)	10.3 (1.3; 17.2)	0.383
Alta	0.2 (0.1; 0.3)	0.4 (0.3; 0.5)	0.558
Leucos (nº/l)			
Ingreso	11260 ± 8163	10220 ± 5166	0.634
Peor	14261 ± 15556	13922 ± 8313	0.935
Alta	10513 ± 9573	14773 ± 7400	0.103
Hb (g/l)			
Ingreso	12.7 ± 2	10.4 ± 2.3	< 0.001
Peor	10.6 ± 2.1	8.8 ± 1.7	0.002
Alta	10.9 ± 1.8	9.2 ± 1.7	0.001
Plaquetas (nº/l)			
Ingreso	206811 ± 93932	225600 ± 109256	0.483
Peor	206035 ± 133324	175626 ± 136426	0.415
Alta	266421 ± 150392	192700 ± 146821	0.079
AP (%)			
Ingreso	84.3 ± 42.2	81.6 ± 29.3	0.695
Peor	79 ± 22.2	72.4 ± 29	0.306
Alta	87.2 ± 20.3	72.3 ± 24.6	0.012
PTTA (seg)			
Ingreso	31.5 ± 6.5	35.2 ± 12	0.070
Peor	32.6 ± 6.8	35.2 ± 7.8	0.176
Alta	30.4 ± 5.7	33.4 ± 7.8	0.073
Urea (mg/dl)			
Ingreso	54.4 ± 33.8	68.2 ± 34.6	0.148
Peor	57.6 ± 37.7	109.2 ± 87.8	0.041
Alta	40 ± 24	115.8 ± 105.9	0.015
Cr (mg/dl)			
Ingreso	1.2 ± 1	1.3 ± 0.6	0.592
Peor	1.1 ± 0.8	1.6 ± 1.2	0.161
Alta	0.7 ± 0.8	1.6 ± 1.3	0.027

Tabla 50: Valores analíticos al ingreso, en el peor momento de su evolución y al alta expresados como medias ± desviación estándar excepto el valor de procalcitonina que se expresa como mediana y primer y tercer cuartil (PCT: procalcitonina. Leucos: Leucocitos. Hb: Hemoglobina. AP: Actividad de protrombina. PTTA: Tiempo de tromboplastina parcial. Cr: Creatinina. ng/ml: nanogramos por mililitros. Nº/l: Número por litro. g/l: gramos por litro. %: porcentaje. Seg: segundos. Mg/dl: miligramos por decilitro).

Durante la estancia en UCI el único parámetro que mostró diferencias estadísticamente significativas también fue las cifras de Hb, siendo más elevadas en los vivos en comparación con los muertos, con $10,6 \pm 2,1$ frente a $8,8 \pm 1,7$ g/l respectivamente (p = 0,002). El resto de parámetros analíticos no presentaron

Resultados

diferencias estadísticamente significativas. En este sentido, los pacientes que pudieron ser dados de alta vivos presentaron niveles de PCT menores con mediana 0,5 ng/ml (1Q = 0,2 y 3Q = 0,9) frente a 10,3 (1Q = 1,3 y 3Q = 17,2) que presentaron los fallecidos ($p = 0,383$).

Al alta, los parámetros analíticos que mostraron diferencias estadísticamente significativas en relación al pronóstico resultaron ser las cifras de Hb, la AP y los niveles de urea. La Hb entre los pacientes vivos al alta resultó ser mayor con cifras de $10,9 \pm 1,8$ g/l frente a los muertos que presentaron cifras de $9,2 \pm 1,7$ ($p = 0,001$). La AP en los pacientes vivos fue mayor con $87,2 \pm 20,3\%$ frente a $72,3 \pm 24,6\%$ de los fallecidos ($p = 0,012$). Con respecto a las cifras de urea, sus valores fueron más bajos entre los vivos con 40 ± 24 mg/dl frente a los muertos con $115,8 \pm 105,9$ ($p = 0,015$). Los niveles de PCT al alta no mostraron la variabilidad mostrada al ingreso ni durante el mismo, presentando valores de mediana 0,2 (1Q = 0,1 y 3Q = 0,3) y 0,4 (1Q = 0,3 y 3Q = 0,5) respectivamente ($p = 0,558$).

Los parámetros gasométricos y del equilibrio ácido-base en los tres momentos evolutivos, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre vivos y muertos, excepto los valores de pH así como los niveles de FiO_2 que recibieron los pacientes (Tabla 51).

Al ingreso, los valores de pH resultaron ser más elevados entre los pacientes que pudieron ser dados de alta vivos, con valores de pH de $7,33 \pm 0,12$ respecto a los muertos que presentaron niveles de pH de $7,23 \pm 0,16$ ($p = 0,007$). El nivel de la FiO_2 recibida por los pacientes que fueron dados de alta vivos fue más bajo, $54,8 \pm 25,8$ frente a los muertos que recibieron FiO_2 del $70 \pm 21,3$ ($p = 0,039$).

Durante la estancia, el valor de pH fue mayor entre los vivos con valores de $7,31 \pm 0,10$ y de $7,19 \pm 0,10$ en los fallecidos ($p = 0,023$). El nivel de la FiO_2 recibida por los pacientes dados de alta vivos fueron más bajos que los fallecidos con $49,2 \pm 22,3$ vs $22,1 \pm 5,8$ respectivamente ($p = 0,039$).

Análisis de los Pacientes con Gripe en la Unidad de Cuidados Intensivos

De igual forma sucedía al alta, los pacientes dados de alta vivos tenían valores de pH de $7,40 \pm 0,04$ frente a $7,25 \pm 0,18$ entre los exitus ($p = 0,008$) y la FiO_2 recibida fue de $70,7 \pm 22,7$ en los pacientes dados de alta vivos frente a $61 \pm 32,5$ en los pacientes dados de alta muertos ($p = 0,001$).

	Vivos N = 16	Exitus N = 96	Valor p
pH			
ingreso	$7,33 \pm 0,12$	$7,23 \pm 0,16$	0,007
peor	$7,31 \pm 0,10$	$7,19 \pm 0,10$	0,023
alta	$7,40 \pm 0,04$	$7,25 \pm 0,18$	0,008
PaO₂			
ingreso	$85,5 \pm 53,4$	$107,2 \pm 53,9$	0,216
peor	$66 \pm 32,3$	$77,6 \pm 58,9$	0,268
alta	$50 \pm 22,2$	$59 \pm 45,6$	0,468
PaCO₂			
ingreso	$47 \pm 19,7$	$59,4 \pm 25,9$	0,032
peor	$55,6 \pm 38,7$	$59,8 \pm 14,1$	0,678
alta	$44,1 \pm 9,4$	$61,3 \pm 33,9$	0,070
FiO₂			
ingreso	$54,8 \pm 25,8$	$70 \pm 21,3$	0,039
peor	$49,2 \pm 22,3$	$70,7 \pm 22,7$	0,001
alta	$22,1 \pm 5,8$	$61 \pm 32,5$	< 0,001
SatO₂			
ingreso	$95,6 \pm 3,3$	$96,4 \pm 3,1$	0,392
peor	$95,6 \pm 5,2$	$95,5 \pm 4,2$	0,914
alta	$96,6 \pm 2$	$91,2 \pm 10$	0,060
HCO₃			
ingreso	$23,7 \pm 5$	$24,8 \pm 5,6$	0,458
peor	$26 \pm 5,7$	$24,9 \pm 7,5$	0,533
alta	$28,2 \pm 6,1$	$25,9 \pm 9$	0,347
Lactato			
ingreso	$1,9 \pm 1,2$	$2,3 \pm 2,2$	0,574
peor	$1,5 \pm 1,06$	$2,8 \pm 3,1$	0,145
alta	$1,26 \pm 0,5$	$4 \pm 5,5$	0,086
Exceso base			
ingreso	$-1,2 \pm 1,3$	$-1,3 \pm 6,2$	1
peor	$-0,12 \pm 5,7$	$-2,3 \pm 8,4$	0,205
alta	$3,2 \pm 4,7$	$-1,6 \pm 9,8$	0,077

Tabla 51: Parámetros del intercambio gaseoso y equilibrio ácido básico según la evolución de los pacientes (Valores gasométricos expresados como media \pm desviación estándar así como la fracción inspiratoria de oxígeno. Acrónimos: PaO₂: Presión parcial de oxígeno arterial. PaCO₂: Presión parcial de dióxido de carbono arterial. FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno. SatO₂: Saturación de oxígeno. HCO₃: Bicarbonato).

4.2.10. Microbiología

La presencia de infección concomitante no resultó estadísticamente significativa. De los pacientes que presentaron infección concomitante, 4 fueron exitus (19,1%) y 17 fueron dados de alta vivos (80,9%), mientras que en los pacientes sin infección

Resultados

concomitante, en 79 (97,7%) pudieron ser dados de alta vivos, con un único fallecido (2,3%) en este grupo ($p = 0,478$).

La Tabla 52 muestra la relación entre el tipo de microorganismo que origina infección concomitante y su pronóstico. De los pacientes que resultaron exitus, 3 (75%) estaban afectados por *Streptococcus pneumoniae* y 1 (25%) por *Streptococcus pyogenes* ($p = 0,860$).

Microorganismo concomitante	Exitus N = 15		Vivo N = 96		Valor p
	n	%	n	%	
<i>S. pneumoniae</i>	3	75	15	93.8	0.860
<i>H. influenzae</i>	0	0	1	6.3	
<i>S. pyogenes</i>	1	25	0	0	

Tabla 52: Relación de los microorganismos causantes de enfermedad concomitante y su evolución (n = número de pacientes; % = porcentaje en columnas; S = *Streptococcus*; H = *Haemophilus*).

La Tabla 53 muestra la relación entre el tipo de microorganismo según la muestra orgánica donde se produce el aislamiento y la evolución.

Infección concomitante					
	Exitus N = 15		Vivo N = 96		Valor p
	n	%	n	%	
Antígeno orina					
<i>S. pneumoniae</i>	3	20	15	16	0.860
Hemocultivo					
<i>S. pneumoniae</i>	1	100	4	80	1
<i>H. influenzae</i>	0	0	1	20	
BAS					
<i>S. pneumoniae</i>	2	100	0	0	0.333
LBA					
<i>P. jirovecii</i>	0	0	1	100	
Líquido pleural					
<i>S. pyogenes</i>	1	100	0	0	

Tabla 53: Relación de resultados microbiológicos y la evolución hospitalaria de pacientes con infección concomitante. (n = número de pacientes; % = porcentaje en columnas; BAS = Aspirado bronquial; LBA = Lavado broncoalveolar).

Tampoco se objetivó diferencias estadísticamente significativas las infecciones adquiridas en UCI. Los pacientes que presentaron infección nosocomial, 2 pacientes fallecieron (14,2%) y 12 fueron dados de alta vivos (85,7%), mientras que los pacientes que no presentaron infección nosocomial asociada, 13 murieron (13,4%) frente a 84 que pudieron ser dados de alta vivos (86,5%) ($p = 1$). En la Tabla 54 se muestra que la evolución clínica en relación al microorganismo causante de la misma no presentó diferencias estadísticamente significativas.

Infección nosocomial						
		Exitus N = 15		Vivo N = 96		Valor p
		n	%	n	%	
Urocultivo						
	<i>P. aeruginosa</i>	0	0	3	42.9	0.386
	<i>E. coli</i>	0	0	2	28.6	
	<i>E. faecalis</i>	1	100	2	28.6	
Hemocultivo						
	<i>P. aeruginosa</i>	0	0	1	11.1	1
	SCN	2	100	8	88.9	
BAS						
	<i>P. aeruginosa</i>	0	0	3	50	0.136
	<i>H. influenzae</i>	0	0	1	16.7	
	<i>K. pneumoniae</i>	0	0	1	16.7	
	<i>S. maltophilia</i>	0	0	1	16.7	
Coprocultivo						
	<i>C. difficile</i>	1	100	0	0	1
Catéter						
	SCN	0	0	1	100	

Tabla 54: Número de pacientes con infección nosocomial y su evolución hospitalaria (n = número de pacientes; % = porcentaje en columnas; BAS = broncoaspirado, *P. aeruginosa* = *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* = *Escherichia coli*, *E. faecalis* = *Enterococcus faecalis*, SCN = *Staphylococcus coagulasa negativo*, *H. influenzae* = *Haemophilus influenzae*, *K. pneumoniae* = *Klebsiella pneumoniae*; *S. maltophilia* = *Stenotrophomonas maltophilia*; *C. difficile* = *Clostridium difficile*).

4.2.11. Tratamiento antiviral

Resultados

De los pacientes fallecidos, un paciente (6,7%) no había recibido tratamiento antiviral frente a 14 (93,3%) que si lo habían recibido. Entre los pacientes vivos, 7 pacientes (7,3%) no habían recibido tratamiento antiviral ($p = 1$).

Los días en total que los pacientes estuvieron en tratamiento con oseltamivir, no difirieron entre vivos y muertos, con $6,5 \pm 2,6$ días y $6,6 \pm 2,4$ respectivamente ($p = 0,902$).

Se objetivó diferencias estadísticamente significativas al momento del inicio del tratamiento antiviral entre los vivos y muertos (Tabla 55). De los pacientes que recibieron tratamiento precoz fallecieron 9 (9,8%) frente a los pacientes que no recibieron tratamiento precoz, fallecieron 6 (46,2%) [$p = 0,003$].

	Exitus		Vivo		Valor p
	N = 15		N = 96		
Tratamiento antiviral	n	%	n	%	
No	6	46.2	7	53.8	0.003
Si	9	9.8	83	90.2	

Tabla 55: Relación de número de enfermos en función de haber recibido tratamiento al ingreso y su evolución hospitalaria (n = número de pacientes; % = porcentaje en filas).

La relación entre la dosis de tratamiento antiviral y la evolución de los pacientes, mostró diferencias en sus resultados (Tabla 56). De los pacientes que recibieron 75 miligramos cada 12 horas de oseltamivir, 80 pacientes sobrevivieron (91%) frente a 8 que fallecieron (9%). Al recibir dosis de oseltamivir mayores, 5 (35,7%) pacientes fallecieron frente a 9 (64,2%) que sobrevivieron ($p = 0,016$).

	Exitus		Vivo		Valor p
	N = 15		N = 96		
Dosis de oseltamivir	n	%	n	%	
75/12 horas	8	9	80	91	0.016
150/12 horas	5	35.7	9	64.2	

Tabla 56: Número de enfermos, dosis de tratamiento antiviral y su evolución hospitalaria (n = número de pacientes; % = porcentaje en filas).

4.2.12. Antibioterapia

Los antibióticos usados como primera línea de tratamiento no mostraron diferencias significativas en cuanto a pronóstico (Tabla 57). Entre los fallecidos, en 6 pacientes (40%) se usó la ceftriaxona como antibiótico de primera línea seguido de piperacilina-tazobactam en 4 (26,7%).

Los días en los que los pacientes recibieron este primer antibiótico no difirieron entre vivos y muertos. Los pacientes que fueron dados de alta vivos lo recibieron durante una media de $8 \pm 5,1$ días mientras que los fallecidos lo recibieron durante $6,8 \pm 4,7$ días ($p = 0,396$).

	Éxito		Vivo		Valor p
	N = 15		N = 96		
Antibiótica	n	%	n	%	
Ceftriaxona	6	40	67	69.8	0.197
Piperacilina-tazobactam	4	26.7	6	6.3	
Meropenem	1	6.7	4	4.2	
Aztreonam	1	6.7	2	2.1	
Levofloxacino	2	13.3	9	9.4	
Amoxicilina-clavulánico	0	0	4	4.2	
Cefepime	1	6.7	2	2.1	
Ceftazidima	0	0	1	1	
Aciclovir	0	0	1	1	

Tabla 57: Relación entre antibiótico usado como primera línea y pronóstico de los pacientes (n = número de pacientes; % = porcentaje sobre columnas).

En asociación a la primera línea de antibioterapia, se pautó un segundo antibiótico que no mostró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a pronóstico (Tabla 58).

Resultados

Antibioterapia	Exitus		Vivo		Valor p
	N = 15		N = 96		
	n	%	n	%	
Levofloxacin	7	53.8	28	35.4	0.935
Clarithromicina	5	38.5	35	44.3	
Linezolid	1	7.7	3	3.8	
Vancomicina	0	0	2	2.5	
Meropenem	0	0	2	2.5	
Azitromicina	0	0	2	2.5	
Ciprofloxacino	0	0	3	3.8	
Amikacina	0	0	2	2.5	
Teicoplanina	0	0	1	1.3	
Piperacilina-tazobactam	0	0	1	1.3	

Tabla 58: Relación de número de pacientes con segundo antibiótico y su evolución hospitalaria (n = número de pacientes; % = porcentaje en columnas).

El tiempo que recibieron este segundo antibiótico no influyó sobre el pronóstico de los pacientes, aquellos que sobrevivieron recibieron el tratamiento antibiótico durante $8,6 \pm 5,2$ días mientras que los fallecidos lo recibieron durante $7,6 \pm 5$ días ($p = 0,555$).

Los pacientes en los que se modificó la antibioterapia recibiendo un tercer antibiótico, no presentaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 59). Tampoco mostraron diferencias en función de los días que recibieran este tercer antibiótico, que fueron de $8,4 \pm 5,6$ días entre los que sobrevivieron mientras que los fallecidos lo recibieron durante $8,8 \pm 5,9$ días ($p = 0,863$).

Análisis de los Pacientes con Gripe en la Unidad de Cuidados Intensivos

	Exitus		Vivo		Valor p
	N = 15		N = 96		
Antibioterapia	n	%	n	%	
Meropenem	2	33.3	3	5.7	0.053
Piperacilina-tazobactam	1	16.7	15	42.9	
Vancomicina	0	0	2	5.7	
Voriconazol	0	0	2	5.7	
Levofloxacino	0	0	6	17.1	
Fluconazol	0	0	1	2.9	
Ceftazidima	0	0	1	2.9	
Cotrimoxazol	0	0	1	2.9	
Linezolid	3	50	1	2.9	
Ceftriaxona	0	0	2	5.7	
Imipenem	0	0	1	2.9	
Cloxacilina	0	0	1	2.9	

Tabla 59: Relación de número de pacientes con modificación de antibioterapia inicial y su evolución hospitalaria (n = número de pacientes; % = porcentaje en columnas).

En asociación al antibiótico anterior, en ocasiones, recibían un cuarto antibiótico que tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas con el pronóstico de los pacientes (Tabla 60). No se objetivó diferencias estadísticamente significativas en función de los días que recibieron este cuarto antibiótico. Los pacientes dados de alta vivos lo recibieron durante $8,5 \pm 5,3$ días mientras que los fallecidos lo recibieron durante $7,5 \pm 4,2$ días ($p = 0,717$).

	Exitus		Vivo		Valor p
	N = 15		N = 96		
Antibioterapia	n	%	n	%	
Linezolid	2	50	2	9.1	0.304
Vancomicina	1	25	4	18.2	
Teicoplanina	0	0	8	36.4	
Ceftazidima	1	25	1	4.5	
Amikacina	0	0	4	18.2	
Claritromicina	0	0	1	4.5	
Ciprofloxacino	0	0	1	4.5	
Cotrimoxazol	0	0	1	4.5	

Tabla 60: Número de pacientes con cuarto antibiótico y su evolución hospitalaria (n = número de pacientes; % = porcentaje en columnas).

Resultados

4.2.13. Tratamiento coadyuvante: esteroides, drogas vasoactivas y relajantes musculares

El tratamiento esteroideo no se relacionó con la evolución hospitalaria (Tabla 61). Entre los fallecidos, 6 (40%) no recibieron tratamiento esteroideo durante su ingreso en UCI mientras que en los pacientes dado de alta vivos fueron 59 (61,5%) pacientes ($p = 0,117$).

	Exitus		Vivo		Valor p
	N = 15		N = 96		
Esteroides	n	%	n	%	
No	6	40	59	61.5	0.117
Si	9	60	37	38.5	

Tabla 61: Relación de número de enfermos que recibieron tratamiento esteroideo y su evolución hospitalaria (n = número de pacientes; % = porcentaje en columnas).

Los días que recibieron corticoterapia no mostró diferencias estadísticamente significativas entre vivos y muertos, con $8,5 \pm 4,1$ y $6,5 \pm 4,5$ días, respectivamente ($p = 0,275$). La patología por la cual se inició el tratamiento esteroideo no presentó relación en cuanto al pronóstico (Tabla 62).

Causa de tratamiento con esteroides	Exitus		Vivo		Valor p
	N = 15		N = 96		
	n	%	n	%	
Shock	1	12.5	4	10.8	0.887
EPOC	5	62.5	12	32.4	
IRA	2	25	12	32.4	
SDRA	0	0	2	5.4	
Asma	0	0	3	8.1	
Deterioro neurológico	0	0	1	2.7	
Mieloma múltiple	0	0	1	2.7	
Pneumocystis jirovecii	0	0	1	2.7	
Tratamiento crónico previo	0	0	1	2.7	

Tabla 62: Relación de número de pacientes y su evolución hospitalaria en función de la causa por la que recibieron tratamiento esteroideo (n = número de pacientes; % = porcentaje sobre columnas).

La necesidad de noradrenalina difirió entre vivos y muertos (Tabla 63). De los pacientes fallecidos 12 recibieron noradrenalina (80%) durante su estancia frente a 38 de los pacientes dado de alta vivos (39,6%) [$p = 0,003$].

	Éxito		Vivo		Valor p
	N = 15		N = 96		
Noradrenalina	n	%	n	%	
No	3	20	58	60.4	0.003
Si	12	80	38	39.6	

Tabla 63: Relación de número de pacientes y su evolución hospitalaria en función de haber recibido o no noradrenalina (n = número de pacientes; % = porcentaje en columnas).

La duración del tratamiento con noradrenalina no mostró diferencias estadísticamente significativas entre vivos y muertos, con $3,9 \pm 2,7$ días y $6,1 \pm 5,4$ días, respectivamente ($p = 0,221$). Sí mostró diferencias la dosis máxima de noradrenalina que recibieron a lo largo de su estancia, siendo menor en los pacientes dado de vivos, $0,38 \pm 0,31$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ frente a $1,16 \pm 1,15$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ de los pacientes que fallecieron ($p = 0,049$).

La necesidad de dobutamina no presentó relación con el pronóstico. De los pacientes fallecidos, 13 no recibieron dobutamina (92,9%) en su evolución frente a un paciente (7,1%) que sí la recibió. De los dados de alta vivos 94 no recibieron dobutamina (97,9%) y 2 (2,1%) sí la recibieron ($p = 0,338$). Los días que recibieron esta segunda droga no se relacionaron con el pronóstico. Los pacientes vivos recibieron dobutamina con una media de $5 \pm 5,6$ días frente al único fallecido que la recibió durante 1 día ($p = 0,667$). Tampoco difirió la dosis máxima de dobutamina entre vivos y muertos, $9,5 \pm 7,7$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ respectivamente ($p = 0,967$).

Por último, tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas el uso de relajantes musculares con el pronóstico, ni en la dosis ni en la duración del mismo. De los pacientes que fallecieron, 8 no recibieron tratamiento con relajantes musculares (53,3%) y 7 sí lo recibieron (46,7%) mientras que en los dados de alta vivos, 71 no recibieron relajantes musculares (74%) y 25 (26%) sí lo recibieron ($p = 0,127$). Los pacientes que sobrevivieron recibieron cisatracurio en perfusión durante una media de

Resultados

6,5 ± 5,8 días mientras que los fallecidos lo reciben durante 6,1 ± 4,4 días (p = 0,892). La dosis de cisatracurio fue de 2,1 ± 0,5 µg/kg/min en los pacientes dados de alta vivos frente a 2 ± 0,7 µg/kg/min entre los muertos (p = 0,647).

4.2.14. Necesidad de soporte respiratorio

El pronóstico de los pacientes varió en función del tipo de soporte respiratorio que recibían al ingreso (Tabla 64), durante su evolución en UCI (Tabla 65) como al alta del mismo (Tabla 66), siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Al ingreso	Exitus N = 15		Vivo N = 96		Valor p
	n	%	n	%	
					<0.001
VM	9	60	9	9.4	
VMNI	5	33.3	43	44.8	
Oxigenoterapia alto flujo	0	0	14	14.6	
Terapia secuencial	1	6.7	10	10.4	
Oxigenoterapia	0	0	20	20.8	

Tabla 64: Relación de la evolución de los pacientes y la necesidad de soporte respiratorio a su ingreso (n = número de pacientes; % = porcentaje en columnas; VM = ventilación mecánica invasiva; VMNI = ventilación mecánica no invasiva).

Durante la evolución	Exitus N = 15		Vivo N = 96		Valor p
	n	%	n	%	
Modo ventilatorio					0.005
VM	11	73.3	20	20.8	
VMNI	3	20	37	38.5	
Alto flujo	0	0	6	6.3	
Oxigenoterapia	1	6.7	33	34.4	

Tabla 65: Relación entre modo ventilatorio y evolución de pacientes (n = número de pacientes; % = porcentaje en columnas; VM = ventilación mecánica invasiva; VMNI = ventilación mecánica no invasiva).

Al alta	Exitus N = 15		Vivo N = 96		Valor p
	n	%	n	%	
Modo ventilatorio					<0.001
VM	9	60	1	1	
VMNI	2	13.3	1	1	
Oxigenoterapia	4	26.7	94	97.9	

Tabla 66: Relación de número de pacientes y modo de soporte respiratorio al alta, en relación con su evolución hospitalaria (n = número de pacientes; % = porcentaje sobre columnas; VM = ventilación mecánica invasiva; VMNI = ventilación mecánica no invasiva).

La FR previo al inicio de la terapia respiratoria presentó diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes dados de alta vivos y muertos, siendo menor en los primeros con $31,2 \pm 5,4$ en comparación con los segundos que fue de $34,5 \pm 2,6$ respiraciones por minuto ($p < 0,001$).

No existió diferencias en la FR tras la aplicación durante 1 hora la terapia respiratoria correspondiente, con $27,4 \pm 6,1$ y $28,2 \pm 8,1$ respiraciones por minuto en los pacientes vivos y muertos, respectivamente ($p = 0,635$).

Respecto a la FR al alta, los pacientes fallecidos presentaban frecuencias respiratorias más elevadas que los que sobrevivieron con $29,5 \pm 9,9$ y $22,7 \pm 7,8$ respiraciones por minuto, respectivamente ($p = 0,023$).

La Tabla 67 muestra la relación entre el resultado de las terapias no invasivas y mortalidad. En los pacientes que sobrevivieron, las terapias no invasivas presentaron mayor porcentaje de éxito, con 49 pacientes (70%) frente a 21 casos (30%) en los que las terapias no invasivas fracasaron, mientras que en los pacientes que fallecieron el fracaso de la terapia no invasiva se produjo en 5 pacientes (71,4%) frente a 2 pacientes que fueron exitosos (28,6%) [$p = 0,04$]. Estos dos pacientes fallecieron a posteriori en planta por otro tipo de complicaciones no relacionadas con la VMNI.

	Exitus		Vivo		Valor p
	N = 15		N = 96		
Terapia no invasiva	n	%	n	%	
Éxito	2	28.6	49	70	0.040
Fracaso	5	71.4	21	30	

Tabla 67: Número de enfermos sometidos a terapias no invasivas y su resultado en cuanto a su evolución hospitalaria (n = número de pacientes; % = porcentaje en columnas).

4.2.15. Cánulas nasales de alto flujo con humidificación activa

Los pacientes que recibieron cánulas nasales de alto flujo durante su estancia no presentaron diferencias estadísticamente significativas en relación a su pronóstico

Resultados

(Tabla 68). De los 25 pacientes en total que recibieron cánulas nasales de alto flujo, 1 paciente (4%) falleció frente a 24 que pudieron ser alta vivos (96%). De los pacientes que durante su estancia no recibieron cánulas nasales de alto flujo, 14 pacientes murieron (16,7%), mientras que 72 fueron dados de alta vivos (83,7%) [p = 0,183].

Cánulas nasales de alto flujo	Exitus		Vivo		Valor p
	N = 15		N = 96		
	n	%	n	%	
No	14	16.7	72	83.7	0.183
Si	1	4	24	96	

Tabla 68: Relación de número de pacientes que reciben cánulas nasales de alto flujo y su evolución (n = número de enfermos; % = porcentaje en filas).

Los pacientes que pudieron ser dados de alta vivos recibieron alto flujo durante una media de $1,96 \pm 1,48$ días mientras que el paciente fallecido la recibió durante 1 día, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,534$).

Tampoco presentaron diferencias estadísticamente significativas el nivel de flujo de la mezcla de aire-oxígeno que recibieron los pacientes en fallo respiratorio ni en la FiO_2 . Los pacientes que sobrevivieron recibieron un flujo medio de 40 ± 7 lpm, con una FiO_2 media de $47 \pm 9\%$, mientras que en el único fallecido recibió un flujo 40 lpm ($p = 1$) y una FiO_2 de 50% ($p = 0,756$).

4.2.16. Terapia secuencial. Ventilación mecánica no invasiva y cánulas nasales de alto flujo de oxígeno

Once pacientes necesitaron de terapia combinada de VMNI junto a cánulas nasales de alto flujo. De este total, un único paciente (9%) falleció, pudiendo ser el resto dados de alta vivos y de los que no la recibían 14 (14%) fallecieron ($p = 1$).

4.2.17. Ventilación mecánica no invasiva

Análisis de los Pacientes con Gripe en la Unidad de Cuidados Intensivos

Aquellos pacientes que recibieron VMNI, no presentaron diferencias en la evolución, (Tabla 69). De los pacientes que fallecieron, 7 recibieron VMNI (46,7%) y 8 no la recibieron durante su estancia en la unidad (53,3%). Entre los vivos, 58 pacientes (60,4%) recibieron este tipo de soporte ($p = 0,315$).

		Exitus N = 15		Vivo N = 96		Valor p
VMNI	n	%	n	%		
Si	7	46.7	58	60.4	0.315	
No	8	53.3	38	39.6		

Tabla 69: Relación entre pacientes con ventilación mecánica no invasiva y mortalidad. (n = número de pacientes; % = porcentaje en columnas).

Entre los pacientes fallecidos y que recibieron VMNI durante su estancia, en 2 (28,6%) este tipo de soporte resultó exitoso y en 5 (71,4%) la terapia fracasó ($p = 0,091$) [Tabla 70].

		Exitus N = 15		Vivo N = 96		Valor p
VMNI	n	%	n	%		
Éxito	2	28.6	39	67.2	0.091	
Fracaso	5	71.4	19	32.8		

Tabla 70: Relación entre éxito y fracaso de la ventilación mecánica no invasiva y mortalidad. (n = número de pacientes; % = porcentaje en columnas).

Los días de VMNI entre los pacientes dados de alta vivos fueron de $2,3 \pm 2$ días mientras que entre los fallecidos fueron de $2,2 \pm 1,6$, sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,906$).

Tampoco presentaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a evolución hospitalaria en función de los niveles de IPAP y EPAP máximos aplicados. El nivel de IPAP entre los pacientes vivos fue de 15 ± 3 cmH₂O y el de EPAP fue de $6,6 \pm 1,1$ cmH₂O mientras que los pacientes fallecidos recibieron niveles de IPAP y EPAP mayores con $17,4 \pm 3,9$ ($p = 0,064$) y $7,29 \pm 1,6$ cmH₂O ($p = 0,174$), respectivamente.

Resultados

El nivel de EPAP al ingreso fue menor en los pacientes que pudieron ser dados de alta vivos siendo $6,2 \pm 1,1$ cmH₂O frente al único paciente que falleció que recibió 10 cmH₂O ($p = 0,003$).

El nivel de EPAP que recibieron al final de la terapia no presentó diferencias estadísticamente significativas entre vivos y muertos. Los pacientes que fueron dados de alta vivos recibieron niveles de EPAP de $6,5 \pm 0,7$ cmH₂O mientras que el fallecido recibió 6 cmH₂O ($p = 0,667$).

La Tabla 71 muestra la relación entre las patologías que motivaron el inicio de las terapias no invasivas y el pronóstico de los pacientes. De los pacientes fallecidos, 4 recibieron la VMNI debido a neumonía (57,1%), 1 por insuficiencia cardiaca (14,3%) y 2 debido a IRA postextubación mientras que en los pacientes dados de alta vivos la patología que justificó el inicio de la VMNI fue más variado, siendo los más frecuentes la neumonía (46 (64,8%)), IRA postextubación (11 (15,5%)) y EPOC (7 (9,9%)) ($p = 0,646$).

Patología	Exitus		Vivo		Valor p
	N = 15		N = 96		
	N	%	n	%	0.646
Neumonía	4	57.1	46	64.8	
IC	1	14.3	2	2.8	
Otras	0	0	1	1.4	
IRA postextubación	2	28.6	11	15.5	
EPOC	0	0	7	9.9	
Asma	0	0	3	4.2	
SAHS	0	0	1	1.4	

Tabla 71: Relación de la patología que condicionó la VMNI y su evolución (n = número de pacientes; % = porcentaje en columnas; IC = insuficiencia cardiaca; IRA = insuficiencia respiratoria aguda; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SAHS = síndrome apnea-hipopneas del sueño).

Respecto a la duración de la ventilación mecánica no invasiva, no existían diferencias estadísticamente significativas entre vivos y muertos. De los pacientes que sobrevivieron, 25 recibieron la VMNI (48,1%) durante un día seguido de 10 que la

recibieron durante dos días (19,2%). Entre los exitus, 4 casos recibieron la VMNI durante 1 día seguido (57,1%) y 3 la recibieron durante 4 días (42,9%) [$p = 0,231$].

4.2.18. Ventilación mecánica invasiva

La Tabla 72, representa la relación entre la necesidad de intubación orotraqueal y el pronóstico de los pacientes. De los 15 pacientes que fallecieron, 11 pacientes habían precisado de intubación orotraqueal al ingreso (73,3%) frente a 4 que no fueron intubados (26,7%). Entre los supervivientes, 67 no precisaron intubación (68,9%) y otros 29 (30,2%) sí ($p = 0,001$).

	Exitus		Vivo		Valor p
	N = 15		N = 96		
IOT	n	%	n	%	
No	4	26.7	67	69.8	0.001
Si	11	73.3	29	30.2	

Tabla 72: Número de pacientes y su evolución, en función de la necesidad de intubación orotraqueal al ingreso (n = número de pacientes; % = porcentaje en columnas, IOT: intubación orotraqueal).

El haber sido sometido a VM presenta relación con el pronóstico de los pacientes (Tabla 73). Entre los pacientes que fallecieron, 13 fueron sometidos a ventilación mecánica (86,7%) y 2 no recibieron ventilación mecánica invasiva en su evolución (13,3%) en comparación con los pacientes que fueron dados de alta vivos que fue de 39 (40,6%) y 57 (59,4%) pacientes respectivamente [$p < 0,001$].

	Exitus		Vivo		Valor p
	N = 15		N = 96		
VM	N	%	n	%	
No	2	13.3	57	59.4	0.001
Si	13	86.7	39	40.6	

Tabla 73: Número de enfermos sometidos a VM y su evolución (n = número de pacientes; % = porcentaje en columnas; VM = ventilación mecánica invasiva).

Los días de los pacientes vivos sometidos a VM fueron de $17,3 \pm 17,2$ días mientras que entre los fallecidos fueron de $11 \pm 10,8$ días ($p = 0,242$).

Resultados

Tampoco difirieron ambos grupos en los niveles de PEEP que recibieron al ingreso. El nivel de PEEP que recibieron aquellos pacientes dados de alta vivos fue de $9,8 \pm 3,4$ cmH₂O mientras que entre los muertos resultó ser de $8 \pm 3,9$ cmH₂O ($p = 0,132$). Igualmente, tampoco difiere el nivel máximo de PEEP durante la evolución. Los pacientes vivos recibieron niveles de PEEP de $11,5 \pm 3,5$ cmH₂O frente a los fallecidos que recibieron niveles de PEEP $9,9 \pm 5,4$ cmH₂O ($p = 0,348$).

Respecto a los Vt que recibieron al ingreso y durante su evolución, no presentaron diferencias en cuanto a mortalidad. El Vt alcanzado al ingreso entre los pacientes vivos resultó ser de $451,6 \pm 92,5$ ml frente a $405,8 \pm 99,8$ ml que recibieron los fallecidos ($p = 0,166$). Durante la evolución clínica, el Vt resultó ser más elevados entre los pacientes que fueron dados de alta vivos con $421 \pm 70,6$ ml frente a $384,5 \pm 62,2$ ml, que recibieron los muertos, estas diferencias no llegaron a la significación estadística ($p = 0,204$).

Las presiones *plateau* que mostraron los pacientes no difieren en los dos momentos evolutivos registrado: al ingreso y el valor más alejado de la normalidad. Al ingreso las presiones *plateau* fueron menores en los vivos con $26,4 \pm 5,5$ cmH₂O frente a los muertos con $29,6 \pm 7,7$ cmH₂O ($p = 0,137$). Durante la evolución, los pacientes que pudieron ser dados de alta vivos recibieron niveles de presiones *plateau* $26,1 \pm 5,2$ cmH₂O frente a los fallecidos que fueron de $28,5 \pm 8,7$ cmH₂O ($p = 0,369$).

En la Tabla 74 se muestra los diferentes valores de PEEP, presión *plateau* y Vt en los 3 momentos de la evolución registrados de los pacientes.

Análisis de los Pacientes con Gripe en la Unidad de Cuidados Intensivos

	Vivo N = 15	Exitus N = 96	
	$\mu \pm SD$	$\mu \pm SD$	p
PEEP			
Máxima (cmH₂O)	11.5 ± 3.5	9.9 ± 5.4	0.348
Ingreso (cmH₂O)	9.8 ± 3.4	8 ± 3.9	0.132
Vt			
Ingreso (ml)	451.6 ± 92.5	405.8 ± 99.8	0.166
Peor (ml)	421 ± 70.6	384.5 ± 62.2	0.116
P. plateau			
Ingreso (cmH₂O)	26.4 ± 5.5	29.6 ± 7.7	0.137
Peor (cmH₂O)	26.1 ± 5.2	28.5 ± 8.7	0.369

Tabla 74: Valores de PEEP, volumen tidal y presión *plateau* expresados como medias \pm desviaciones estándar en los dos momentos evolutivos registrados. (PEEP: presión espiratoria final; Vt: volumen tidal; P. *plateau*: presión *plateau*; ml: mililitros; cmH₂O: centímetros de agua)

4.2.19. Traqueostomía

La realización de traqueostomía no presentó diferencias estadísticamente significativas, en cuanto a la evolución hospitalaria (Tabla 75), De los pacientes que fueron dados de alta vivos 12 precisaron traqueostomía y 84 (87,5%) no lo precisó, mientras que en los pacientes fallecidos fueron 2 (13,3%) y 13 (86,7%) respectivamente, [p = 1].

	Exitus N = 15		Vivo N = 96		
Traqueostomía	n	%	n	%	p
No	13	86.7	84	87.5	1
Si	2	13.3	12	12.5	

Tabla 75: Relación de número de pacientes portadores de traqueostomía y su evolución hospitalaria (n = número de pacientes; % = porcentaje en filas).

4.2.20. Terapias de rescate respiratorias: decúbito prono

La ventilación en decúbito prono no produjo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad (Tabla 76). De los pacientes fallecidos, 3 precisaron terapias de rescate (20%) como el decúbito prono y 12 no necesitaron de las mismas (80%), mientras que los pacientes dado de alta vivos fueron 11 (11,5%) y 85 (88,5%), respectivamente (p = 0,400).

Resultados

	Exitus		Vivo		Valor p
	N = 15		N = 96		
Decúbito prono	n	%	n	%	
No	12	80	85	88.5	0.400
Si	3	20	11	11.5	

Tabla 76: Relación de enfermos sometidos a decúbito prono y su mortalidad (n = número de pacientes; % = porcentaje en columnas).

En la Tabla 77 se muestra las diferencias de oxigenación medida por PaO₂/FiO₂ antes y después del decúbito prono así como las horas a las que fueron sometidos.

	Vivos	Exitus	Valor p
	N = 15	N = 96	
PaO₂/FiO₂ día 1			
antes	92 ± 31	88 ± 63	0.864
después	146 ± 35	106	0.294
Horas día 1	20.5 ± 4.3	7 ± 1.4	0.001
PaO₂/FiO₂ día 2			
antes	100 ± 19		
después	123 ± 30.6		
Horas día 2	22.2 ± 2.1		
PaO₂/FiO₂ día 3			
antes	99 ± 12		
después	127 ± 65		
Horas día 3	17.6 ± 6.6		
PaO₂/FiO₂ día 4			
antes	92		
después	95		
Horas día 4	10		
PaO₂/FiO₂ día 5			
antes	82		
después	101		
Horas día 5	30		
Horas en total	53.2 ± 23.2	7 ± 1.4	0.031

Tabla 77: Relación de la oxigenación expresada como medias ± desviación estándar antes y después de ser sometidos a decúbito prono así como las horas totales del mismo (Acronimos: PaO₂/FiO₂ = presión parcial de oxígeno partido de fracción inspiratorio de oxígeno; antes = previo de decúbito prono; después = posterior a decúbito prono).

No se objetivó diferencias entre vivos y muertos en la oxigenación medida por $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ antes y después de la realización de decúbito prono durante el primer día. Los pacientes que resultaron vivos presentaron niveles de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ mayores tanto antes como después del prono, con 92 ± 31 y 146 ± 35 mientras que entre los que resultaron fallecidos el nivel de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ fue de 88 ± 63 ($p = 0,864$) y 106 ($p = 0,294$) antes y después del decúbito prono respectivamente, sin llegar estas diferencias a ser estadísticamente significativas.

Sí se objetivó diferencias en cuanto a las horas que fueron sometidos a ventilación en decúbito prono, siendo de $20,5 \pm 4,3$ horas en los pacientes vivos frente a $7 \pm 1,4$ horas de los fallecidos ($p < 0,001$).

4.2.21. Complicaciones

Las complicaciones presentadas durante la estancia en UCI presentaron relación estadísticamente significativa en cuanto a la evolución hospitalaria (Tabla 78).

La necesidad de transfusión de hemoderivados se relacionó con un incremento de la mortalidad. De los 13 pacientes transfundidos, 5 fallecen (38,4%) mientras que de los que no precisan transfusión fallecen 10 (66,7%) [$p = 0,015$]. No existió diferencias estadísticamente significativas en relación a la mortalidad la necesidad o no de transfusión de plasma fresco congelado ($p = 0,139$). Tampoco presentó diferencias estadísticamente significativas el número de transfusiones de hemoderivados. Los pacientes vivos recibieron un total de $5 \pm 3,9$ bolsas mientras que los fallecidos recibieron un total de $9,2 \pm 9$ bolsas ($p = 0,269$). Igualmente, tampoco se objetivó diferencias la transfusión de plaquetas ($p = 0,047$) ni el número de pool transfundidos ($p = 0,667$).

Resultados

Complicaciones	Exitus N = 15		Vivo N = 96		Valor p
	n	%	n	%	
Ninguna	2	9	62	57.4	<0.001
Neumotórax	0	0	1	0.9	
Derrame pleural	4	18.1	3	2.7	
NAVM	0	0	2	1.8	
Neumonía nosocomial	0	0	2	1.8	
SDRA	4	18.1	9	8.3	
Convulsiones	0	0	2	1.8	
Debilidad adquirida en UCI	0	0	11	10.1	
Hemorragia	1	4.5	1	0.9	
PCR	7	31.8	2	1.8	
Bacteriemia	0	0	3	2.7	
Atelectasia	0	0	1	0.9	
Bacteriemia catéter	0	0	2	1.8	
IAM	0	0	1	0.9	
Taponamiento cardiaco	0	0	1	0.9	
Neumoperitoneo	0	0	1	0.9	
Encefalopatía hipóxica	2	9	2	1.8	
Descompensación hidrópica	1	4.5	0	0	
Traqueobronquitis	0	0	2	1.8	

Tabla 78: Relación entre complicaciones presentadas durante la estancia y evolución hospitalaria (n: número de pacientes %: porcentaje en columnas. PC: Parada cardiorrespiratoria. NAVM: Neumonía asociado a ventilación mecánica. SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo. IAM: Infarto agudo de miocardio).

4.2.22. Diagnóstico al alta

El proceso patológico que motiva el diagnóstico al alta no presentó relación significativa con el pronóstico (Tabla 79) [$p = 0,652$].

Análisis de los Pacientes con Gripe en la Unidad de Cuidados Intensivos

	Exitus		Vivo		Valor p
	N = 15		N = 96		
	n	%	n	%	0.652
Neumonía	9	60	53	55.2	
Neumonía sobreinfectada	3	20	17	17.7	
EPOC reagudizado	0	0	8	8.3	
IAM	1	6.7	5	5.2	
Encefalitis	0	0	3	3.1	
Asma	0	0	3	3.1	
BAV completo	0	0	1	1	
ICC	2	13.3	3	3.1	
Infección respiratoria	0	0	3	3.1	

Tabla 79: Relación entre mortalidad y diagnóstico al alta (n = número de pacientes; % = porcentaje en columnas; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IAM = infarto agudo de miocardio; BAV = bloqueo aurículo ventricular completo; ICC = insuficiencia cardíaca congestiva).

4.2.23. Evolución

El pronóstico de los pacientes se relacionó con la presencia de disfunción orgánica y con el nivel de afectación de los diferentes sistemas orgánicos analizados (Tabla 80).

Los pacientes que fallecieron en el hospital presentaban un mayor grado de afectación sobre todo del sistema respiratorio y hemodinámico, seguido de la afectación renal y neurológica. La afectación hepática fue poco frecuente tanto en vivos como en fallecidos.

El valor del índice SOFA máximo que presentaron los pacientes durante su evolución difirió entre vivos y muertos, siendo mayor en los que finalmente fallecen con respecto a los que sobreviven, $11,3 \pm 3,2$ puntos y $5,5 \pm 3,3$, respectivamente ($p < 0,001$).

La estancia en UCI no difirió entre vivos y muertos. Los pacientes vivos presentaron una media de estancia de $10,8 \pm 13,2$ días frente a los fallecidos que presentaron una media de estancia de $11,9 \pm 9,9$ días ($p = 0,762$).

Resultados

Exitus		Vivo		Valor p
N = 15		N = 96		
n	%	n	%	
Respiratorio				0.091
0	0	0	5	5.2
1	0	0	8	8.3
2	0	0	14	14.6
3	10	66.7	57	59.4
4	5	33.3	12	12.5
Hemodinámico				< 0.001
0	1	6.7	46	47.9
1	1	6.7	15	15.6
2	2	13.3	6	6.3
3	0	0	3	3.1
4	11	73.3	26	27.1
Renal				< 0.001
0	4	26.7	69	71.9
1	3	20	12	12.5
2	1	6.7	6	6.3
3	1	6.7	6	6.3
4	6	40	3	3.1
Hepático				0.041
0	11	73.3	89	92.7
1	4	26.7	7	7.3
Hematológico				0.027
0	6	40	65	67.7
1	5	33.3	18	18.8
2	3	20	13	13.5
3	1	6.7	0	0
Neurológico				0.001
0	8	53.3	84	87.5
1	0	0	1	1
2	2	13.3	5	5.2
3	3	20	1	1
4	2	13.3	5	5.2

Tabla 80: Relación entre la mortalidad y el índice de SOFA dividido por aparatos (n = número de pacientes; % = porcentaje en columnas).

Análisis de los Pacientes con Gripe en la Unidad de Cuidados Intensivos

Tampoco difirió la estancia hospitalaria. Los pacientes vivos presentaron una estancia algo mayor con $20 \pm 17,7$ días frente a $16,6 \pm 15$ días que presentaron los fallecidos ($p = 0,488$).

Únicamente hubo dos pacientes (6,7%) que precisaron reingreso en UCI. De ellos uno falleció y el otro fue dado de alta vivo ($p = 0,253$).

Resultados

4.3. ANALISIS DE LA MORTALIDAD HOSPITALARIA EN PACIENTES CON GRIPE: PREDICTORES DE MORTALIDAD HOSPITALARIA. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Al realizar, el análisis multivariante se objetivó que la puntuación SOFA máxima durante la estancia en UCI y la dosis de antiviral que recibieron los pacientes fueron los parámetros que se relacionaron con la mortalidad.

La puntuación SOFA presentó una OR de 1,53 (IC 95% 1,22 - 1,91) mientras que la dosis de antiviral tuvo una OR de 5,54 (IC 95% 1,10 – 27,71).

	Valor p	OR	IC 95%	
SOFA	< 0.001	1.53	1.22	1.91
Dosis de antiviral	0.037	5.54	1.10	27.71

Tabla 81: Prueba de *Hosmer Lemeshow* = 0,967. AUC = 0,897. Análisis multivariante. Acrónimos: OR = *odds ratio*; IC = intervalo de confianza.

4.4. COMPARACIÓN DE NEUMONÍA SECUNDARIA A GRIPE FRENTE A NEUMONÍA SECUNDARIA A GRIPE SOBREINFECTADA

4.4.1. Fecha de ingreso

En relación con el momento de ingreso en UCI, no existían diferencias en la distribución por años entre los pacientes afectados por neumonía secundaria a gripe o neumonía primaria (NV) y neumonía secundaria a gripe sobreinfectada o secundaria o complicada (NS). En el año 2016, 19 pacientes (30.6%) presentaron NV mientras que 4 (20%) estaban afectados por NS en los años 2012, 2014 y 2016 ($p = 0.286$).

En la distribución por meses, no existieron diferencias, en relación a la presencia o no de sobreinfección (Tabla 82) [$p = 0.656$].

	NV		NS		Valor p
	N = 62		N = 20		
	n	%	n	%	
2009	12	19.4	3	15	0.286
2010	2	3.2	1	5	
2011	2	3.2	1	5	
2012	6	9.7	4	20	
2013	1	1.6	2	10	
2014	9	14.5	4	20	
2015	4	6.5	1	5	
2016	19	30.6	4	20	
2017	7	11.3	0	0	

Tabla 82: Distribución de pacientes afectados por neumonía por gripe y neumonía por gripe sobreinfectada por año (n = número de pacientes; % = porcentaje en columnas; NV = Neumonía 2º gripe; NS = Neumonía 2º gripe sobreinfectada).

Resultados

	NV		NS		Valor p
	N = 62		N = 20		
	n	%	N	%	
Enero	17	27.4	4	20	0.656
Febrero	14	22.6	8	40	
Marzo	16	25.8	5	25	
Abril	3	4.8	0	0	
Octubre	1	1.6	0	0	
Noviembre	7	11.3	2	10	
Diciembre	4	6.5	1	5	

Tabla 83: Distribución por meses de pacientes afectados por neumonía secundaria a gripe y neumonía secundaria a gripe sobreinfectada. (n = número de pacientes; % = porcentaje en columnas; NV = Neumonía 2ª gripe; NS = Neumonía 2ª gripe sobreinfectada).

4.4.2. Procedencia

La presencia de sobreinfección no se relacionó con la procedencia de los pacientes (Tabla 84), [p = 0.573].

	NV		NS		Valor p
	N = 62		N = 20		
	n	%	n	%	
Medicina Interna	7	11.3	3	15	0.573
Urgencias	34	54.8	15	75	
Neumología	4	6.5	0	0	
Infecciosas	2	3.2	0	0	
Otro hospital	13	21	2	10	
Traumatología	1	1.6	0	0	
Oncología	1	1.6	0	0	

Tabla 84: Relación entre procedencia de los pacientes y tipo de neumonía. (NV: neumonía secundaria a gripe; NS: neumonía secundaria a gripe sobreinfectada; n: número de pacientes; %: porcentaje en columnas).

Los días de estancia previos al ingreso en UCI no se relacionó con la presencia o no de sobreinfección. Los días de estancia previos al ingreso en los pacientes con NV fueron de 1.43 ± 2.3 días en comparación con 0.20 ± 0.44 días en el grupo de NS (p = 0.252).

4.4.3. Características demográficas: edad, género, IMC y nivel de gravedad

La edad y el género no se relacionaron con la sobreinfección de neumonía. La edad media de los pacientes con NV fue de 54.7 ± 17.4 años y en el grupo con NS de 62.2 ± 17.9 años ($p = 0.104$). De las 62 NV, 37 tuvieron lugar en varones (59.7%). En el caso de NS, 12 eran de este género (60%) ($p = 0.980$), [Tabla 85].

	NV		NS		Valor p
	N = 62		N = 20		
	n	%	n	%	
Hombre	37	59.7	12	60	0.980
Mujer	25	40.3	8	40	

Tabla 85: Relación entre género y tipo de neumonía (n: número de pacientes; %: porcentaje en columnas; NV: neumonía secundaria a gripe; NS: neumonía secundaria a gripe sobreinfectada).

No existieron diferencias entre ambos grupos y el IMC. El IMC de los pacientes con NV fue de 28.9 ± 6 kg/m² y de 28 ± 5.9 en NS ($p = 0.568$).

No se demostró diferencias en el índice APACHE II, los pacientes con NV presentaron una media de 17.7 ± 12.2 mientras que en la NS fue de 22 ± 7.7 ($p = 0.145$). El valor del índice SAPS II difirió entre ambos grupos, presentando los pacientes con NS mayor puntuación (44.4 ± 16.6) que en el grupo NV (35.7 ± 16.5) [$p = 0.044$]. El índice de CHARLSON presentó una mediana en los pacientes con NV de 1 (1Q = 0 y 3Q = 2) y en el grupo de pacientes con NS de 2 (1Q = 1 y 3Q = 4).

4.4.4. Comorbilidades

La relación entre las comorbilidades que presentan los pacientes y la presencia de NV o NS viene representada en la Tabla 86, sin objetivarse diferencias estadísticamente significativas. En ambos grupos los antecedentes más frecuentes fueron la presencia de EPOC y DM.

Resultados

	NV		NS		Valor p
	N = 62		N = 20		
	n	%	n	%	
EPOC	12	66.6	6	33.3	0.358
DM	15	62.5	9	37.5	0.075
Inmunodepresión	7	87.5	1	12.5	0.672
Asma	3	100	0	0	1

Tabla 86: Relación entre comorbilidad y tipo de neumonía (n: número de pacientes; %: porcentaje en filas; NV: neumonía secundaria a gripe; NS: neumonía secundaria a gripe sobreinfectada; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; DM: diabetes mellitus).

La vacunación previa no se relacionó con el tipo de neumonía presentada. De los pacientes que sufrieron NV, 50 no se habían vacunado previamente (80.6%) mientras que 12 si lo hicieron (19.4%). En el grupo con NS, fueron 13 (65%) y 7 (35%), respectivamente ($p = 0.221$).

4.4.5. Sintomatología

La sintomatología presentada por los pacientes previa a su ingreso, no presentó relaciones estadísticamente significativas con el tipo de neumonía (Tabla 87).

Sintomatología	NV		NS		Valor p
	N = 62		N = 20		
	n	%	n	%	
Fiebre	43	69.4	13	65	0.716
Tos	39	62.4	17	85	0.065
Expectoración	14	22.6	6	30	0.554
Disnea	35	56.5	10	50	0.614
Mal estado general	14	22.6	5	25	1
Diarrea	2	3.2	1	5	1
Dolor torácico	6	9.7	3	15	0.681
Artralgias	5	8.1	0	0	0.328
Vómitos	3	4.8	2	10	0.591
Modificaciones esputo	3	4.8	1	5	1

Tabla 87: Relación entre sintomatología y tipo de gripe (n: número de pacientes; %: porcentaje en columnas; NV: neumonía secundaria a gripe; NS: neumonía secundaria a gripe sobreinfectada).

La duración de los síntomas previo a su ingreso no difirió entre los pacientes con NV y los pacientes con NS. En el primer grupo presentaron síntomas previos durante una media de 4.5 ± 3.2 días, mientras que en el segundo grupo fue de 5 ± 4.1 días ($p = 0.556$).

4.4.6. Técnicas diagnósticas infección virus de gripe

La detección inmunológica de gripe mediante ELISA, no mostró diferencias entre ambos tipos de neumonía. Entre los pacientes con NV, 40 presentaron ELISA negativo (64.5%) mientras que en 22 resultó positivo (35.5%). Los que presentaron NS, 14 tuvieron ELISA negativo (70%) mientras que 6 resultaron positivos (30%) [$p = 0.653$].

El tipo de gripe no se relacionó con la presencia o no de sobreinfección. El único paciente con gripe B presentó NS mientras que de los que presentaron gripe A, 62 (76.5%) sufrieron NV y 19 (23.4%) NS ($p = 0.244$).

4.4.7. Pruebas de imagen: radiografía de tórax, TC, ecocardiografía, ecografía torácica

La primera prueba realizada fue la radiografía de tórax, mostrando distintos patrones al ingreso, durante su evolución y al alta, así como el número de cuadrantes afectados y la presencia o no de derrame pleural (Tabla 88). Ninguna de estas características en los 3 momentos del ingreso mostró diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tipo de neumonía presentada.

El empeoramiento radiológico presentado a las 48 horas de ingreso, no difirió entre ambos grupos de neumonía. De los 17 pacientes que sufrieron empeoramiento radiológico, 13 presentaron NV (76.4%) mientras que 4 presentaron NS (23.5%). Entre los pacientes que no presentaron empeoramiento radiológico, 4 presentaban NS (23.5%) [$p = 1$].

Resultados

	Rx ingreso					Rx peor					Rx alta				
	NV		NS		p	NV		NS		p	NV		NS		p
	N = 62	N = 20	N = 62	N = 20		N = 62	N = 20	N = 62	N = 20						
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Cuadrantes															
Normal	6	9.7	0	0	0.338					0.076	6	10.2	2	10.5	0.090
1	7	11.3	5	25		6	10.7	3	15.8		5	8.5	6	31.6	
2	19	30.6	8	40		16	28.6	5	26.3		20	33.9	6	31.6	
3	2	3.2	3	15		2	3.6	4	21.1		2	3.4	0	0	
4	28	45.2	4	20		32	57.1	7	36.8		26	44.1	5	26.3	
Patrón															
Normal	6	9.7	0	0	0.306					0.877	6	10.2	2	10.5	0.997
Alveolar	46	74.2	18	90		48	85.7	17	89.5		45	76.3	15	78.9	
Intersticial	7	11.3	1	5		3	5.4	1	5.3		6	10.2	1	5.3	
Alveolo-intersticial	3	4.8	1	5		5	8.9	1	5.3		2	3.4	1	5.3	
Derrame															
No presenta	43	69.4	11	55	0.248	28	50	7	36.8	0.201	42	71.2	13	68.4	0.913
Unilateral	17	27.4	6	30		22	39.3	7	36.8		13	22	5	26.3	
Bilateral	1	1.6	2	10		6	10.7	4	21.1		4	6.8	1	5.3	
Empiema	1	1.6	1	5		0	0	1	5.3						

Tabla 88: Relación entre cuadrantes afectados, patrón radiológico, presencia de derrame y tipo de neumonía (n: número de pacientes; %: porcentaje en columnas; NV: neumonía secundaria a gripe; NS: neumonía secundaria a gripe sobreinfectada).

El tipo de neumonía que presentaron los pacientes no se relacionó con la necesidad de realizar TAC, ésta se realizó en 7 de los pacientes con NV (11.3%) y en 3 con NS (15%), [p = 0.700]. Los hallazgos encontrados en la TAC no presentaron relación con la presencia o no de sobreinfección (Tabla 89), [p = 0.432].

Análisis de los Pacientes con Gripe en la Unidad de Cuidados Intensivos

	NV		NS		Valor p
	N = 62		N = 20		
	n	%	n	%	
Infiltrados bilaterales	4	57.1	1	33.3	0.432
Infiltrado unilateral	0	0	1	33.3	
Derrame unilateral	1	14.3	0	0	
Derrame bilateral	1	14.3	0	0	
Derrame + infiltrado	1	14.3	1	33.3	

Tabla 89: Relación entre la presencia o no de sobreinfección y hallazgos en TC (n: número de pacientes; %: porcentaje en columnas; NV: neumonía secundaria a gripe; NS: neumonía secundaria a gripe sobreinfectada).

El tipo de neumonía no se relacionó con la necesidad de realizar ecocardiografía. De los pacientes con NV, a 6 se les realizó ecocardiografía (9.7%) mientras que en el grupo de NGS únicamente a uno (5%) ($p = 1$). El tipo de neumonía no se relacionó con los hallazgos encontrados en la ecocardiografía (Tabla 90) [$p = 0.792$].

	NV		NS		Valor p
	N = 62		N = 20		
Hallazgos ecocardiográficos	n	%	n	%	
Normal	4	66.7	1	100	0.792
FE baja	1	16.7	0	0	
Taponamiento cardiaco	1	16.7	0	0	

Tabla 90: Relación entre tipo de neumonía y hallazgos de la ecocardiografía (n: número de pacientes; %: porcentaje en columnas; NV: neumonía secundaria a gripe; NS: neumonía secundaria a gripe sobreinfectada; FE: fracción de eyección).

La presencia de sobreinfección no se relacionó con la necesidad de realizar o no ecografía torácica. De los pacientes con NV, a 3 (4.6%) se les había realizado ecografía torácica con igual número de pacientes en el grupo de NS, 3 (15%), [$p = 0.152$]. Los hallazgos encontrados en la ecografía torácica mostraron relación estadísticamente significativa en relación al tipo de neumonía ($p = 0.038$) [Tabla 91], aunque el número de casos fue bajo.

Resultados

	NV		NS		Valor p
	N = 62		N = 20		
Hallazgos ecografía torácica	n	%	n	%	
Derrame unilateral	0	0	3	100	0.038
Derrame bilateral	1	33.3	0	0	
Sin derrame	2	66.7	0	0	

Tabla 91: Relación entre tipo de gripe y hallazgos de la ecografía torácica (n: número de pacientes; %: porcentaje en columnas; NV: neumonía secundaria a gripe; NS: neumonía secundaria a gripe sobreinfectada).

4.4.8. Parámetros analíticos

En la Tabla 92, se muestra la distribución de los parámetros analíticos en relación a la presencia o no de sobreinfección. Estos parámetros se registraron en 3 momentos de la evolución del paciente: al ingreso, durante su evolución y al alta.

La AP al ingreso de los pacientes con NV fue más elevado con un valor de $84.8 \pm 22.4\%$ frente a los pacientes con NS que presentaron $73 \pm 23.9\%$ ($p = 0.048$). Durante su evolución, los pacientes con NV presentó valores más elevados, $79.6 \pm 22.4\%$ frente a $65.4 \pm 23.8\%$ de los pacientes con NS ($p = 0.018$).

El valor de la urea al ingreso mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, presentando los pacientes con NV niveles de urea más bajos, 49.1 ± 32.5 g/dl frente a 73.6 ± 32.2 g/dl en los pacientes con NS ($p = 0.004$).

Los valores de PCT solamente fueron determinados en 31 pacientes, 27 en el grupo NV y 4 en el grupo NS. El nivel no presentó diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en ninguno de los 3 momentos evolutivos registrados, aunque en todos los casos el valor de PCT fue mayor en el grupo de NS. Al ingreso, el valor de PCT en el grupo de NS fue de 16.2 ± 13.3 ng/ml frente a 1.8 ± 5.1 en el grupo de NV ($p = 0.119$). Durante su evolución aquellos que presentaron sobreinfección presentaron como media niveles de PCT de 7 ± 10.5 frente a 0.2 ± 0.1 en el caso de no presentarla ($p = 0.383$). Al alta, los pacientes con NV tuvieron 0.6 ± 1.2 de media frente a 0.8 ± 1.02 en el caso de la NS ($p = 0.763$).

Análisis de los Pacientes con Gripe en la Unidad de Cuidados Intensivos

	NV N = 62	NS N = 20	Valor p
PCT (ng/ml)			
Ingreso	1.8 ± 5.1	16.2 ± 13.3	0.119
Peor	0.2 ± 0.1	7 ± 10.5	0.383
Alta	0.6 ± 1.2	0.8 ± 1.02	0.763
Leucos (nº/l)			
Ingreso	11167 ± 7147	11985 ± 11893	0.710
Peor	15685 ± 18034	16371 ± 10926	0.873
Alta	12324 ± 11325	107474 ± 5732	0.552
Hb (g/l)			
Ingreso	12.5 ± 2.1	12.5 ± 2.5	0.955
Peor	10.5 ± 2.03	9.8 ± 2.3	0.164
Alta	10.8 ± 1.8	10.1 ± 2.06	0.136
Plaquetas (nº/l)			
Ingreso	213466 ± 99811	202250 ± 102059	0.665
Peor	214294 ± 128567	207870 ± 183604	0.862
Alta	285020 ± 159086	257310 ± 176709	0.512
AP (%)			
Ingreso	84.8 ± 22.4	73 ± 23.9	0.048
Peor	79.6 ± 22.4	65.4 ± 23.8	0.018
Alta	85.1 ± 21.2	79.3 ± 23.9	0.304
PTTA (seg)			
Ingreso	31.8 ± 5.9	31.8 ± 11.6	0.976
Peor	32.4 ± 5.6	34.2 ± 7.09	0.235
Alta	30.5 ± 5.1	32.1 ± 6.7	0.279
Urea (mg/dl)			
Ingreso	49.1 ± 32.5	73.6 ± 32.2	0.004
Peor	61.2 ± 54.1	79.2 ± 47.7	0.189
Alta	48.6 ± 51.3	53.3 ± 66.9	0.743
Cr (mg/dl)			
Ingreso	1.1 ± 0.7	1.3 ± 0.8	0.150
Peor	1.1 ± 1.01	1.3 ± 0.8	0.981
Alta	0.8 ± 0.79	0.8 ± 0.7	0.437

Tabla 92: Distribución de valores analíticos expresados como medias ± desviación estándar, registrados en tres momentos evolutivos de la estancia de los pacientes: al ingreso, durante la evolución y al alta (NV: neumonía secundaria a gripe; NS: neumonía secundaria a gripe sobreinfectada; Hb: hemoglobina; PCT: procalcitonina; AP: Actividad de protrombina; PTTA: tiempo de tromboplastina parcial activado; Cr: creatinina; ng: nanogramos/mililitro; g/l: gramos por litro; %: porcentaje; seg: segundos; nº/l: número por litro).

En los parámetros gasométricos registrados en los tres momentos evolutivos se objetivó diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en los valores de la PvCO₂, HCO₃ y lactato durante su evolución (Tabla 93).

Los valores de PvCO₂ (p = 0.002) y lactato (p = 0.003) registrados en los pacientes con NS fueron mayores 75.3 ± 76.7 y 2.4 ± 2.7 mmol/l que en el grupo de NV, con 52.1 ± 16.4 mmHg y 1.6 ± 1.2 mmol/l, respectivamente.

Resultados

Con respecto a los valores de HCO_3 , los pacientes del grupo NV presentó durante la evolución valores más elevados con 26.02 ± 4.8 que en comparación con el grupo de NS que resultó de 24.1 ± 7.3 ($p = 0.028$).

	NV N = 62	NS N = 20	Valor p
pH			
ingreso	7.34 ± 0.1	7.28 ± 0.12	0.852
peor	1.30 ± 0.13	7.25 ± 0.1	0.775
alta	7.38 ± 0.11	7.38 ± 0.08	0.474
PaO₂ (mmHg)			
ingreso	88.9 ± 61.2	82.7 ± 40.9	0.590
peor	74.4 ± 42.8	69.7 ± 28.07	0.222
alta	52.9 ± 24.5	55.9 ± 39.1	0.654
PaCO₂ (mmHg)			
ingreso	45.2 ± 18.07	48.7 ± 13.2	0.496
peor	52.1 ± 16.4	75.3 ± 76.7	0.002
alta	46.7 ± 18.7	44.2 ± 7.4	0.296
FiO₂ (cmH₂O)			
ingreso	61.2 ± 24.2	65.6 ± 30	0.056
peor	57.5 ± 22.7	57.3 ± 26.8	0.590
alta	29.2 ± 22.2	26.6 ± 12.2	0.207
SatO₂ (mmHg)			
ingreso	95.7 ± 3.2	94.9 ± 3.6	0.879
peor	95.4 ± 6.2	95.3 ± 3.8	0.866
alta	95.5 ± 5.2	96.6 ± 1.9	0.353
HCO₃ (mmol/l)			
ingreso	23.9 ± 4.7	22.7 ± 5.3	0.234
peor	26.02 ± 4.8	24.1 ± 7.3	0.028
alta	27.4 ± 5.5	27.2 ± 5.6	0.835
Lactato (mmol/l)			
ingreso	1.8 ± 1.4	2.3 ± 1.4	0.353
peor	1.6 ± 1.2	2.4 ± 2.7	0.003
alta	1.5 ± 1.6	2.35 ± 4.4	0.051
Exceso base (mmol/l)			
ingreso	-1.02 ± 4.9	-2.4 ± 5.6	0.303
peor	-0.4 ± 5.5	-2.2 ± 7.6	0.147
alta	2.1 ± 5.8	2.4 ± 6.09	0.905

Tabla 93: Parámetros de intercambio gaseoso y equilibrio ácido básico según el tipo de neumonía (Valores gasométricos expresados como media \pm desviación estándar así como la fracción inspiratoria de oxígeno. PaO₂: Presión parcial de oxígeno.

PaCO₂: Presión parcial de dióxido de carbono. FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno. SatO₂: Saturación de oxígeno. HCO₃: Bicarbonato; NV: neumonía secundaria a gripe; NS: neumonía secundaria a gripe sobreinfectada).

4.4.9. Microbiología

En la Tabla 94 se muestra los microorganismos aislados en los pacientes, sin objetivarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0.943$).

Aislamientos	NV N = 62		NS N = 20		Valor p
	n	%	n	%	
<i>S. pneumoniae</i>	1	1.6	17	85.0	0.943
<i>H. influenzae</i>	0	0.0	1	5.0	
<i>S. pyogenes</i>	0	0.0	1	5.0	

Tabla 94: Relación entre tipo de neumonía y microorganismo presentado (n: número de pacientes; %: porcentaje en columnas; H: Haemophilus; S: Streptococcus; NV: neumonía secundaria a gripe; NS: neumonía secundaria a gripe sobreinfectada).

El desarrollo de infección nosocomial no presentó diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Tabla 95). Entre los pacientes con NV 5 presentaron infección nosocomial (8.1%) mientras que 57 no (91.9%) en comparación con los pacientes del grupo NS que fue de 5 (25%) y 15 pacientes (75%) respectivamente ($p = 0.058$).

Infección nosocomial	NV N = 62		NS N = 20		Valor p
	n	%	n	%	
Si	5	8.1	5	25.0	0.058
No	57	91.9	15	75.0	

Tabla 95: Relación entre tipo de neumonía y presencia de infección nosocomial (n: número de pacientes; %: porcentaje en columnas; NV: neumonía secundaria a gripe; NS: neumonía secundaria a gripe sobreinfectada).

4.4.10. Tratamiento antiviral

De los pacientes con NV, únicamente 3 no recibieron tratamiento antiviral (4.8%) mientras que en el grupo de NS fueron 2 los pacientes (10%) que no recibieron terapia antiviral ($p = 0.977$).

La presencia de sobreinfección no se relacionó con la dosis recibida de oseltamivir. Del grupo de pacientes con NS 17 pacientes (85.0%) recibieron 75 miligramos cada 12 horas, mientras que uno recibió 150 miligramos cada 12 horas (5.0%). En el caso de NV, fueron 46 (74.2%) y 13 pacientes (21.0%) respectivamente ($p = 0.167$) [Tabla 96].

Resultados

Dosis antiviral	NV N = 62		NS N = 20		Valor p
	n	%	n	%	
75 mg/12 horas	46	74.2	17	85.0	0.167
150 mg/12 horas	13	21.0	1	5.0	
No recibieron	3	4.8	2	10	

Tabla 96: Relación entre tipo de neumonía y dosis recibida de oseltamivir. (n: número de pacientes; %: porcentaje en columnas; NV: neumonía secundaria a gripe; NS: neumonía secundaria a gripe sobreinfectada; mg: miligramos).

La sobreinfección no se relacionó con haber recibido tratamiento antiviral de forma precoz (Tabla 97). Cincuenta y cuatro pacientes (90%) habían recibido tratamiento antiviral de forma precoz en el grupo de NV y 16 en el grupo de NS (80%), [p = 0.258].

Antiviral	NV N = 62		NS N = 20		Valor p
	n	%	n	%	
No	8	22.9	4	20	0.258
Si	54	87.1	16	80	

Tabla 97: Relación entre presencia o no de sobreinfección y recibir tratamiento antiviral de forma precoz (n: número de pacientes; %: porcentaje en filas; NV: neumonía secundaria a gripe; NS: neumonía secundaria a gripe sobreinfectada).

Los pacientes con NV recibieron tratamiento antiviral durante una media de 6.7 ± 2.5 días frente a los que presentaron sobreinfección que lo recibieron durante 7.4 ± 3.4 días (p = 0.230).

4.4.11. Antibioterapia

Los antibióticos que recibieron los pacientes como primera línea de tratamiento, no difirieron entre ambos tipos de neumonía (Tabla 98). Los antibióticos más utilizados en ambos grupos fueron en primer lugar la ceftriaxona seguido de piperacilina-tazobactam. La terapia antibiótica se mantuvo durante una media de 8.2 ± 5.4 días en el grupo de pacientes con NV y de 7.9 ± 4.6 días en el de NS (p = 0.845).

Análisis de los Pacientes con Gripe en la Unidad de Cuidados Intensivos

Antibiótica	NV N = 62		NS N = 20		Valor p
	n	%	n	%	
Ceftriaxona	44	71	13	65	0.521
Piperacilina-tazobactam	4	6.5	4	20	
Meropenem	3	4.8	2	10	
Aztreonam	3	4.8	0	0	
Levofloxacin	3	4.8	1	5	
Amoxicilina-clavulánico	1	1.6	0	0	
Cefepime	3	4.8	0	0	
Ceftazidima	1	1.6	0	0	

Tabla 98: Relación entre presencia o no de sobreinfección y antibiótico como primera línea de tratamiento (n: número de pacientes; %: porcentaje en columnas; NV: neumonía secundaria a gripe; NS: neumonía secundaria a gripe sobreinfectada).

Habitualmente se utilizó terapia combinada, asociándose un segundo antibiótico (Tabla 99) siendo los más frecuentes levofloxacin y claritromicina. La duración no mostró diferencias entre ambos grupos, en el caso de NV lo recibieron durante una media de 8.8 ± 5.7 días frente a 8.7 ± 4.8 días en el grupo de NS ($p = 0.676$).

Antibiótica	NV N = 62		NS N = 20		Valor p
	n	%	n	%	
Levofloxacin	25	43.9	7	38.9	0.502
Claritromicina	22	38.6	10	55.6	
Linezolid	2	3.5	0	0	
Vancomicina	2	3.5	0	0	
Meropenem	2	3.5	0	0	
Azitromicina	1	1.8	0	0	
Ciprofloxacino	1	1.8	0	0	
Amikacina	2	3.5	0	0	
Teicoplanina	0	0	1	5.6	

Tabla 99: Relación entre presencia o no de sobreinfección y antibiótico (n: número de pacientes; %: porcentaje en columnas; NV: neumonía secundaria a gripe; NS: neumonía secundaria a gripe sobreinfectada).

4.4.12. Tratamiento coadyuvante: esteroides, drogas vasoactivas y relajantes musculares

Resultados

El tipo de neumonía no se relacionó con haber recibido tratamiento esteroideo (Tabla 100). Veinticinco pacientes (40.3%) recibieron tratamiento esteroideo en el grupo de NV y 12 en el grupo de NS (60.0%) [p = 0.980].

Esteroides	NV N = 62		NS N = 20		Valor p
	n	%	n	%	
No	37	59.7	8	40	0.980
Si	25	40.3	12	60	

Tabla 100: Relación entre presencia o no de sobreinfección y número de pacientes que recibieron tratamiento esteroideo (número de pacientes; %: porcentaje en columnas; NV: neumonía secundaria a gripe; NS: neumonía secundaria a gripe sobreinfectada).

No se objetivó diferencias estadísticamente significativas entre ambos en el tipo de esteroide administrado (p = 0.079) [Tabla 101].

	NV N = 62		NS N = 20		Valor p
	n	%	n	%	
Metilprednisolona	20	83.3	4	57.1	0.079
Hidrocortisona	2	8.3	3	42.9	
Dexametasona	2	8.3	0	0	

Tabla 101: Relación entre tipo de neumonía y esteroide que recibieron los pacientes durante su estancia en UCI (n: número de pacientes; %: porcentaje en columnas; NV: neumonía secundaria a gripe; NS: neumonía secundaria a gripe sobreinfectada).

Los días que recibieron esteroides fueron similares en ambos grupos. En el grupo de NV los recibieron durante una media de 7.6 ± 5.1 días y en el de NS 7.4 ± 5.1 días (p = 0.936).

La necesidad de noradrenalina, no difirió entre ambos grupos (Tabla 102). Entre los pacientes con NS, 14 precisaron este tratamiento (70%) mientras que en el grupo NV fue necesaria en 30 (48.4%) [p = 0.092].

Noradrenalina	NV N = 62		NS N = 20		Valor p
	n	%	N	%	
No	32	51.6	6	30	0.092
Si	30	48.4	14	70	

Tabla 102: Relación entre la presencia de sobreinfección y necesidad de noradrenalina (n: número de pacientes; %: porcentaje en columnas; NV: neumonía secundaria a gripe; NS: neumonía secundaria a gripe sobreinfectada).

La duración de noradrenalina fue similar entre ambos grupos. Se mantuvo en los pacientes con NV durante una media de 4.5 ± 3.2 días frente a 5.3 ± 4.6 días en el grupo con NS ($p = 0.808$). Respecto a la dosis máxima de noradrenalina, fue mayor en el caso de la NV, aunque sin diferencias estadísticamente significativas, con 0.6 ± 0.8 frente a 0.4 ± 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ en el grupo NS ($p = 0.085$).

La necesidad de infusión dobutamina no difirió en ambos grupos. Únicamente un paciente del grupo NV precisó este inotropo ($p = 1$).

La presencia de sobreinfección, no se relacionó con la necesidad de relajantes musculares. Entre los pacientes con NV 21 recibieron relajantes (33.9%) frente a 10 (50%) en el grupo NS ($p = 0.196$). La duración de la medicación fue ligeramente superior en el grupo NS con 7.4 ± 8.2 días frente a 6.1 ± 4.3 días en el grupo NV, aunque no se llegó a la significación estadística ($p = 0.051$). Así mismo, la dosis recibida no difirió entre ambos grupos, 1.8 ± 0.35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ frente a 2.2 ± 0.62 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ en NS y NV respectivamente ($p = 0.255$).

4.4.13. Necesidad de soporte respiratorio

La relación entre el tipo de neumonía y el soporte respiratorio al ingreso está representada en la Tabla 103, sin objetivarse diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos ($p = 0.056$).

	NV		NS		Valor p
	N = 62		N = 20		
Soporte respiratorio	n	%	n	%	
VM	12	19.4	0	0	0.056
VMNI	28	45.2	6	30	
Terapia secuencial	5	8.1	3	15	
Oxigenoterapia de alto flujo	12	19.4	0	0	
Oxigenoterapia	8	12.9	4	20	

Tabla 103: Relación entre tipo de neumonía y soporte respiratorio al ingreso (n = número de pacientes; % = porcentaje en columnas; NV = neumonía secundaria a gripe; NS = neumonía secundaria a gripe sobreinfectada; VM = ventilación mecánica; VMNI = ventilación mecánica no invasiva).

Resultados

El tipo de neumonía no se relacionó con el tipo de soporte respiratorio que recibieron los pacientes durante su estancia (Tabla 104) [$p = 0.693$].

Soporte respiratorio	NV N = 62		NS N = 20		Valor p
	n	%	n	%	
VM	20	32.3	6	30	0.693
VMNI	20	32.3	8	40	
Oxigenoterapia de alto flujo	6	9.7	0	0	
Oxigenoterapia	16	25.9	6	30	

Tabla 104: Relación entre presencia o no de sobreinfección y soporte respiratorio recibido durante la estancia en UCI (n: número de pacientes; %: porcentaje en columnas; NV: neumonía secundaria a gripe; NS: neumonía secundaria a gripe sobreinfectada; VM: ventilación mecánica; VMNI: ventilación mecánica no invasiva).

En el momento de alta, la mayoría de pacientes recibieron oxigenoterapia simple 52 en NV (83.9%) y 17 en NS (85%). Únicamente dos pacientes fueron dados de alta con VMNI (3.2%) ambos en el grupo NV. Así como, otros dos pacientes que no precisaron oxigenoterapia en este grupo ($p = 0.733$) [Tabla 105].

	NV N = 62		NS N = 20		Valor p
	n	%	n	%	
VMNI	2	3.2	0	0	0.733
Oxigenoterapia	52	83.9	17	85	
Aire ambiente	2	3.2	0	0	

Tabla 105: Relación entre el tipo de soporte respiratorio recibido al alta y la presencia o no de sobreinfección (Acrónimos: n: número de pacientes; %: porcentaje en columnas; NV: neumonía secundaria a gripe; NS: neumonía secundaria a gripe sobreinfectada).

Durante la evolución en UCI, 35 pacientes recibieron VMNI como único soporte ventilatorio, 28 en el grupo de NV (62.2%) y 7 en NS (70%). Sin embargo, la oxigenoterapia de alto flujo la recibieron 12 pacientes todos del grupo de NV (26.7%). Así mismo 8 pacientes precisaron terapia secuencial con VMNI y oxigenoterapia de alto flujo, 5 en el grupo NV (11.1%) y 3 en el NS (30%) [$p = 0.093$], [Tabla 106].

Análisis de los Pacientes con Gripe en la Unidad de Cuidados Intensivos

	NV		NS		Valor p
	N = 62		N = 20		
Soporte respiratorio	n	%	n	%	
VMNI	28	62.2	7	70	0.093
Oxigenoterapia de alto flujo	12	26.7	0	0	
Terapia secuencial	5	11.1	3	30	

Tabla 106: Relación entre presencia o no de sobreinfección y tipo de soporte no invasivo (n: número de pacientes; %: porcentaje en columnas; NV: neumonía secundaria a gripe; NS: neumonía secundaria a gripe sobreinfectada; VMNI: ventilación mecánica no invasiva).

La FR basal que presentaron los pacientes antes del inicio de los dispositivos de soporte respiratorio no invasivo no difirió entre ambos grupos. La FR basal en el grupo de NV fue de 31.6 ± 4.1 rpm y en el grupo de NS de 33.9 ± 5.6 rpm ($p = 0.051$).

A la hora de iniciada la terapia de soporte respiratorio, la FR no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con NV y NS, siendo de 28.5 ± 5.9 rpm en los pacientes con NV y de 27.1 ± 8.5 en los pacientes con NS ($p = 0.496$). La FR al final de la terapia tampoco difirió entre ambos grupos; en el grupo de la NV fue de 25.1 ± 8.9 rpm mientras que en el grupo de la NS fue de 23.5 ± 8.5 ($p = 0.471$).

4.4.14. Cánulas nasales de alto flujo

El tipo de neumonía que presentaron los pacientes no se relacionó con haber recibido cánulas nasales de alto flujo (Tabla 107). De los pacientes que recibieron cánulas nasales de alto flujo, 17 presentaron NV (27.4%) y 3 NS (15%), [$p = 0.373$].

Cánulas nasales de alto flujo	NV		NS		Valor p
	N = 62		N = 20		
	n	%	n	%	
No	45	72.6	17	85	0.373
Si	17	27.4	3	15	

Tabla 107: Relación entre presencia o no de sobreinfección y haber recibido cánulas nasales de alto flujo (n: número de pacientes; %: porcentaje en filas; NV: neumonía secundaria a gripe; NS: neumonía secundaria a gripe sobreinfectada).

Los días que los pacientes recibieron las cánulas nasales de alto flujo no difirieron entre ambos grupos; en los pacientes con NV necesitaron cánulas nasales de alto flujo durante 2 ± 1.6 días mientras que los pacientes con NS las recibieron durante 2 ± 1.7

Resultados

($p = 1$). Los litros totales máximos que recibieron no presentaron diferencias estadísticamente significativas. Los pacientes con NV recibieron 39.7 ± 7.5 lpm mientras que los pacientes con NS recibieron 41.6 ± 2.8 lpm ($p = 0.670$).

La FiO_2 administrada no presentó diferencias entre ambos grupos. La FiO_2 que necesitaron los pacientes con NV fue de $45.8 \pm 10.1\%$ frente a $53.3 \pm 5.7\%$ en el grupo de NS ($p = 0.234$).

4.4.15. Terapia secuencial: cánulas nasales de alto flujo y ventilación mecánica no invasiva

El tipo de neumonía no se relacionó con haber recibido terapia secuencial durante la estancia en UCI, (Tabla 108). De los pacientes que recibieron terapias no invasivas de forma secuencial, 5 (8.1%) presentaron NV y 3 (15.0%) NS ($p = 0.396$).

	NV		NS		Valor p
	n	%	n	%	
Terapia secuencial					
Si	5	8.1	3	15.0	0.396
No	57	91.9	17	85.0	

Tabla 108: Relación entre tipo de neumonía y haber recibido terapia secuencial (n: número de pacientes; %: porcentaje en filas; NV: neumonía secundaria a gripe; NS: neumonía secundaria a gripe sobreinfectada).

4.4.16. Ventilación mecánica no invasiva

La presencia o no de sobreinfección no se relacionó de forma significativa con haber recibido VMNI (Tabla 109). De los pacientes que recibieron VMNI, 37 presentaron NV (59.7%) y 11 (55.0%) NS ($p = 0.712$).

	NV		NS		Valor p
	n	%	n	%	
Sobreinfección					
Si	37	59.7	11	55.0	0.712
No	25	40.3	9	45.0	

Tabla 109: Relación entre presencia de sobreinfección y haber recibido VMNI (n: número de pacientes; %: porcentaje en filas; NV: neumonía secundaria a gripe; NS: neumonía secundaria a gripe sobreinfectada).

En el grupo de pacientes con NV que recibieron VMNI, en 20 (54.1%) la terapia resultó exitosa y en 17 (45.9%) fracasó en comparación con el grupo NS que fue de 6 (54.5%) y 5 (45.5%) respectivamente ($p = 0.977$), [Tabla 110].

	NV N = 62		NS N = 11		Valor p
	n	%	n	%	
Éxito	20	54.1	6	54.5	0.977
Fracaso	17	45.9	5	45.5	

Tabla 110: Relación entre presencia de sobreinfección y resultado de VMNI (n: número de pacientes; %: porcentaje en columnas; NV: neumonía secundaria a gripe; NS: neumonía secundaria a gripe sobreinfectada).

La duración de la VMNI, no difirió entre ambos grupos. Los pacientes con NV recibieron un total de 2.4 ± 2.3 días mientras que el grupo de NS fue de 1.55 ± 0.93 ($p = 0.066$).

Al ingreso, los niveles de EPAP que recibieron ambos grupos no presentaron diferencias estadísticamente significativas. El nivel de EPAP recibido entre los pacientes con NV fue de 6.6 ± 1.4 cmH₂O mientras que en el grupo afectado por NS fue de 6 ± 0.7 cmH₂O ($p = 0.232$). Respecto a los niveles de presión máximos recibidos durante la estancia en UCI, tanto de EPAP como IPAP, ninguno de los dos grupos presentó diferencias. El nivel de IPAP en el grupo de NV resultó ser de 15.1 ± 3.3 cmH₂O y en el grupo de NS fue de 14.4 ± 1.5 cmH₂O ($p = 0.066$). El nivel de EPAP máximo en los pacientes con NV fue de 6.7 ± 1.2 cmH₂O frente a 6.8 ± 0.7 en NS ($p = 0.232$).

4.4.17. Ventilación mecánica invasiva

Durante su estancia precisaron VM 46 pacientes, de los cuales 35 en el grupo de NV (56.5%) y 11 en el de NS (55%), (Tabla 111) ($p = 0.909$).

	NV N = 62		NS N = 20		Valor p
	n	%	n	%	
No	27	43.5	9	45	0.909
Si	35	56.5	11	55	

Tabla 111: Relación entre presencia de sobreinfección y haber recibido VM (n: número de pacientes; %: porcentaje en columnas; NV: neumonía secundaria a gripe; NS: neumonía secundaria a gripe sobreinfectada).

Resultados

La duración total de VM presentó diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. El grupo afecto de NV necesitó menos días de VM, 13.3 ± 15.1 días en total frente a 27.1 ± 18.1 días que precisaron los pacientes con NS ($p = 0.019$).

Los volúmenes tidal, PEEP y presiones *plateau* que recibieron ambos grupos de pacientes al ingreso y durante su evolución se muestran en la Tabla 112. Ninguno de los tres parámetros ventilatorios mostró diferencias entre ambos grupos ni al inicio ni durante la evolución.

	NV N = 62	NS N = 20	
	$\mu \pm SD$	$\mu \pm SD$	Valor p
PEEP			
máxima (cmH ₂ O)	11.2 ± 4.4	12.1 ± 3.1	0.565
ingreso (cmH ₂ O)	9.3 ± 3.9	9.8 ± 3.7	0.720
Vt			
ingreso (ml)	426.04 ± 90.648	449 ± 112.3	0.539
peor (ml)	404.03 ± 66.1	418.1 ± 69.8	0.562
P. plateau			
ingreso (cmH ₂ O)	28.5 ± 6.5	24.5 ± 6.6	0.120
Peor (cmH ₂ O)	27.03 ± 6.2	27.4 ± 7.4	0.875

Tabla 112: Valores de PEEP, volumen tidal y presión *plateau* expresados como medias \pm desviaciones estándar en los dos momentos evolutivos registrados (PEEP: presión espiratoria final; Vt: volumen tidal; P. *plateau*: presión *plateau*; ml: mililitros; cmH₂O: centímetros de agua; NV: neumonía secundaria a gripe NS: neumonía secundaria a gripe sobreinfectada).

4.4.18. Traqueotomía

Únicamente 12 pacientes precisaron traqueotomía durante la estancia en UCI, 6 en el grupo de NV (9.6%) y 6 en el grupo de NS (30%) [$p = 0.062$].

4.4.19. Terapias respiratorias de rescate: decúbito prono

La presencia de sobreinfección no se relacionó con la necesidad de decúbito prono como terapia respiratoria de rescate (Tabla 113). De los 14 pacientes que precisaron decúbito prono, 10 eran del grupo NV (16.1%) y 4 del NS (20%) [$p = 0.736$].

Análisis de los Pacientes con Gripe en la Unidad de Cuidados Intensivos

	NV N = 62		NS N = 20		Valor p
	n	%	n	%	
Decúbito prono					
No	52	83.9	16	80	0.736
Si	10	16.1	4	20	

Tabla 113: Relación entre número de pacientes con sobreinfección y haber recibido terapias respiratorias de rescate tipo decúbito prono (n: número de pacientes; %: porcentaje en columnas; NG: neumonía secundaria a gripe; NGS: neumonía secundaria a gripe sobreinfectada).

La repercusión del decúbito prono en la oxigenación del paciente está representada en la Tabla 114. El valor de la PaO₂/FiO₂ antes y después del cambio posicional y la duración del prono no difieren entre ambos grupos.

Resultados

	NV N = 62	NS N = 20	
	$\mu \pm SD$	$\mu \pm SD$	Valor p
DIA 1			
PaO₂/FiO₂			
antes	96.1 ± 38.2	78.6 ± 9	0.462
después	151.2 ± 33.8	120 ± 36	0.202
Horas	17.9 ± 7.3	20.3 ± 0.5	0.327
DIA 2			
PaO₂/FiO₂			
antes	107 ± 15.7	130.8 ± 35.9	0.234
después	88.6 ± 24.1	110.6 ± 17.9	0.410
Horas	23 ± 1.7	21 ± 2.6	0.236
DIA 3			
PaO₂/FiO₂			
antes	94.5 ± 12	90.5 ± 12	0.484
después	110	200	0.153
Horas	18.5 ± 9.1	16	0.861
DIA 4			
PaO₂/FiO₂			
antes	92		
después	95		
Horas	10		
DIA 5			
PaO₂/FiO₂			
antes	82		
después	101		
Horas	30		
Horas en total	41.3 ± 30.1	56	0.662

Tabla 114: Relación entre pacientes afectados por NG y NGS e intercambio gaseoso medido por PaO₂/FiO₂ expresado como medias ± desviación estándar antes y después de ser los pacientes sometidos a decúbito prono así como su duración por días (NV: neumonía secundaria a gripe; NS: neumonía secundaria a gripe sobreinfectada; PaO₂/FiO₂ = presión parcial de oxígeno partido de fracción inspiratoria de oxígeno; antes = previo de decúbito prono; después = posterior a decúbito prono).

4.4.20. Complicaciones

Las complicaciones presentadas por los pacientes durante su estancia no presentaron relación estadísticamente significativa con la presencia o no de sobreinfección (p = 0.246), [Tabla 115].

Análisis de los Pacientes con Gripe en la Unidad de Cuidados Intensivos

	NV		NS		Valor p
	N = 62		N = 20		
	n	%	n	%	
Ninguna	36	50.7	9	36	0.246
Derrame pleural	2	2.8	2	8	
NAVM	1	1.4	1	4	
Neumonía nosocomial	1	1.4	0	0	
SDRA	9	12.5	4	16	
Convulsiones	1	1.4	0	0	
Debilidad adquirida en UCI	5	7.01	3	12	
Hemorragia	1	1.4	0	0	
PCR	7	9.8	1	4	
Bacteriemia	0	0	2	8	
Atelectasia	0	0	1	4	
Bacteriemia catéter	1	1.4	1	4	
IAM	1	1.4	0	0	
Taponamiento cardiaco	1	1.4	0	0	
Neumoperitoneo	1	1.4	0	0	
Encefalopatía hipóxica	3	4.2	0	0	
Traqueobronquitis	1	1.4	1	4	

Tabla 115: Relación entre tipo de neumonía y complicaciones presentadas durante estancia (n: número de pacientes. %: porcentaje en columnas. PCR: Parada cardiorrespiratoria. NAVM: Neumonía asociado a ventilación mecánica. SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo. IAM: Infarto agudo de miocardio).

La necesidad de transfusión de concentrados de hematíes, plasma o plaquetas no mostró diferencias entre ambos grupos. De los pacientes con necesidad de transfusión de hematíes durante su estancia, 7 sufrieron NV (11.3%) y 4 NS (20.0%) [p = 0.449]. Sólo un caso el que necesitó de transfusión de plasma fresco congelado, afectado por NV mientras que los que no necesitaron plasma fresco congelado 61 (98.4%) presentaron NV y 20 (100%) NS (p = 1). De los pacientes que necesitaron transfusión de plaquetas, 2 presentaron NV (3.2%) y uno NS (5.0%) [p = 1].

4.4.21. Evolución

Resultados

El síndrome de disfunción multiorgánica, medido por índice SOFA, la disfunción de los aparatos hemodinámico y renal se relacionó con la presencia de sobreinfección (Tabla 116). Los pacientes con NS presentaron mayor grado de afectación tanto hemodinámica ($p = 0.022$) como renal ($p = 0.012$) mientras que el resto de aparatos no se relacionó con la presencia de neumonía por gripe sobreinfectada.

No se objetivó diferencias en el máximo valor del índice SOFA registrado durante la estancia en UCI ($p = 0.111$), aunque fue numéricamente mayor en los pacientes con sobreinfección con 7.9 ± 4.5 en comparación con en el grupo que no presentaron sobreinfección que obtuvo un valor de 6.3 ± 3.6 .

La mediana de estancia en UCI en el grupo de NV fue de 7 días (1Q = 3 y 3Q = 13) mientras que en la NS fue de 9.5 días (1Q = 3 y 3Q = 25.5) [$p = 0.2$]. La estancia hospitalaria fue similar entre los pacientes con NV y NS con una mediana de 14 días (1Q = 9 y 3Q = 23) y de 14 (1Q = 8.5 y 3Q = 38.2) respectivamente ($p = 0.520$).

La evolución en UCI no presentó diferencias entre ambos grupos. De los 10 pacientes que resultaron exitus, 8 pacientes presentaron NV (12.1%) y 2 NS (10%), [$p = 1$]. La mortalidad hospitalaria tampoco difirió en ambos grupos, ocurriendo 9 exitus (14.5%) en el grupo de pacientes con NV y 3 (15%) en el NS ($p = 1$).

Análisis de los Pacientes con Gripe en la Unidad de Cuidados Intensivos

		NV		NS		Valor p
		N = 62		N = 20		
		n	%	n	%	
Respiratorio						0.481
0	2	3.2	1	5		
1	2	3.2	3	15		
2	7	11.3	1	5		
3	39	62.9	10	50		
4	12	19.4	5	25		
Hemodinámico						0.022
0	25	40.3	5	25		
1	10	16.1	0	0		
2	6	9.7	2	10		
3	1	1.6	1	5		
4	20	32.3	12	60		
Renal						0.012
0	42	67.7	10	50		
1	11	17.7	1	5		
2	3	4.8	2	10		
3	2	3.2	3	15		
4	4	6.5	4	20		
Hepático						0.681
0	56	90.3	17	85		
1	6	9.7	3	15		
Hematológico						0.615
0	40	64.5	12	60		
1	13	21	5	25		
2	9	14.5	2	10		
3	0	0	1	5		
Neurológico						0.259
0	50	80.6	19	95		
1	1	1.6	0	0		
2	5	8.1	0	0		
3	3	4.8	0	0		
4	3	4.8	1	5		

Tabla 116: Relación entre presencia o no de sobreinfección e índice SOFA por aparatos (n: número de pacientes; %: porcentaje en columnas; NV: neumonía secundaria a gripe; NS: neumonía secundaria a gripe sobreinfectada).

DISCUSIÓN

El virus de la gripe suscitó un gran interés científico a partir de la gran pandemia originada en México y ocasionada por el virus de la gripe H1N1 pdm que rápidamente se extendió ocasionando un elevado número de muertes en población joven sin factores de riesgo. A partir de entonces, surgen las primeras guías clínicas y recomendaciones basadas en la gripe de tipo estacional que pretendían evitar la expansión del virus así como tratar de una manera homogénea a los pacientes afectados en los diferentes países del mundo.

La gripe produce un cuadro clínico sin síntomas ni signos específicos pero que orientan al diagnóstico. Los síntomas más característicos son la tos, la fiebre o el malestar general. En ellos se basará su diagnóstico inicial seguido de la realización de pruebas diagnósticas como la detección antigénica mediante inmunofluorescencia o test rápido de la gripe y su confirmación con PCR. Tras la sintomatología gripal habitual, el virus puede desencadenar múltiples complicaciones, no sólo a nivel respiratorio sino también a nivel cardiaco o neurológico que son capaces de aumentar la mortalidad y morbilidad de los pacientes. Sin duda, las complicaciones más frecuentemente originadas son las de tipo respiratorio, siendo el proceso más característico, el SDRA o la neumonía secundaria, sobreinfectada o complicada.

Los fármacos antivirales son la piedra angular del tratamiento de estos pacientes (121). Sin embargo, existe controversia en dosis y duración, especialmente en el caso del paciente crítico debido a su biodisponibilidad así como su peculiar farmacocinética (67). Otro de los temas controvertidos sería el uso de esteroides a elevadas dosis debido a su efecto antiinflamatorio (73,75).

De forma similar a otras causas de enfermedad infecciosa, se pueden producir afectación y fracaso de diferentes sistemas orgánicos. Frecuentemente se precisa tratamiento de soporte, que en el caso del sistema respiratorio, el papel de la VMNI es objeto de debate en el paciente con insuficiencia respiratoria aguda de tipo hipóxico (89). Además, su uso ha sido puesto en duda por la posible aerosolización de partículas virales debido a la presión ejercida, afirmación que pudo ser rebatida debido al escaso

Discusión

contagio en sanitarios durante la pandemia (95). De igual forma, también existe controversia en el uso de oxigenoterapia de alto flujo a través de cánula nasal. En la actualidad se precisa de mas ensayos clínicos que aporten evidencias claras sobre su indicación en el manejo de estos pacientes (97).

Si se decide el uso de VMNI, hay que tener en cuenta que el fracaso de la misma conllevaría en muchas ocasiones la necesidad de intubación orotraqueal, con la VM como consecuencia. En esta situación no existen modos ventilatorios característicos para la gripe sino que el ajuste de sus parámetros se basaría en los estándares utilizados en otras patologías. Esto es, si el paciente presentara SDRA, sería la ventilación protectora el “*gold standar*” a usar basándose en Vt bajos y presiones *plateau* menores de 30 cmH₂O (122). En cambio, en el caso de que el paciente presente otras patologías de base como puede ser el asma o la EPOC, los parámetros ventilatorios se deben ajustar en función de éstas (123).

5.1. EPIDEMIOLOGÍA

El virus de la gripe se propaga durante los meses de invierno, que en el hemisferio norte coinciden con los meses de noviembre a abril (2). En nuestra serie de casos observamos que la gripe se iniciaba en los meses de octubre a enero, alcanzando el pico de incidencia durante los meses más fríos, que en nuestra región son los meses de enero, febrero y marzo.

Así mismo, en nuestra población de estudio, observamos que fueron los años 2009, 2012 y 2014 los que presentaron mayor número de casos originados por gripe que ingresan en UCI, con la repetición de serotipos que causan más morbilidad con una cadencia en el tiempo (2).

En general, la gripe afecta a las personas más mayores y con más factores de riesgo con la excepción de la gripe pandémica que se caracterizó por presentarse en pacientes jóvenes sin apenas factores de riesgo. En nuestra serie la edad media resultó

ser de 57,8 años. Estos datos son similares a los publicados por otros autores, como en la serie descrita por *To et al.* (70) o *Reed et al.* (9). En el registro español, la edad media durante el período pandémico fue menor con una mediana de 46 años frente a los 55 del periodo postpandémico (103).

En nuestro estudio analizamos la gripe tanto estacional como pandémica de forma conjunta y por ello no podemos saber si presentaban en el segundo caso una edad menor.

5.2. FACTORES DE RIESGO

El conocimiento de los factores de riesgo para adquirir la enfermedad o la mayor gravedad de la misma es un punto fundamental para el conocimiento de la misma y de los pacientes que van a estar más expuestos a su desarrollo.

Los factores de riesgo independientes más frecuentes registrados en las diferentes series fueron el tabaquismo, HTA, EPOC, inmunosupresión, DM y la enfermedad renal crónica (10). Sin embargo, el nivel de evidencia es bajo para concluir que estos factores de riesgo están relacionados con la presencia de complicaciones en los pacientes con infección por el virus de la gripe (124).

Las comorbilidades de los pacientes ingresados, estaban presentes en 32-84% (11). En el registro de *Barbadillo et al.* afirman que durante el período pandémico los enfermos presentaron menor número de comorbilidades como la EPOC, la insuficiencia cardiaca o el fracaso renal crónico; siendo la EPOC el factor de riesgo más prevalente presente en un 19% fuera de periodo pandémico frente a un 30% durante el periodo pandémico (19). En otro estudio, publicado por *Rovina et al.* en 2014, las comorbilidades más frecuentes fueron el asma, con un 17% de casos y la EPOC con un 9% de casos (6).

En comparación, en nuestra serie la comorbilidad más prevalente fue la DM con 33 (44%) pacientes seguido de la EPOC con 26 (34,6%). No presentaron diferencias

Discusión

estadísticas, aunque sí presentaron mayor mortalidad los pacientes con EPOC o DM, muriendo 7 y 6 pacientes, respectivamente. Un porcentaje elevado de pacientes presentaban inmunosupresión, hasta un 9%, siendo este valor muy superior al de las series publicadas hasta el momento. Este dato puede ser debido a que nuestro hospital, es centro de referencia para patología hematológica (33).

La obesidad presenta un papel inmunosupresor, aquellos pacientes que presentaban IMC por encima de 30 tenían una mayor mortalidad y mayor probabilidad de ingreso en UCI (20,45). En nuestra serie se registró mayoritariamente un IMC normal o con sobrepeso y únicamente 36 (32,4%) pacientes tenían un $IMC \geq 30$ Kg/m². Probablemente se debe a que la población de estudio es mediterránea, y que, en general, toma dieta rica en frutas y verduras favoreciendo el normopeso. La serie canadiense encontró datos similares al nuestro, en el que la mayor parte de los sujetos incluidos en el estudio no tenían IMC elevados ni tampoco diferencias entre supervivientes y exitus en lo referente al IMC (20).

La gravedad de los pacientes que ingresaron en nuestra unidad fue registrada con los índices APACHE II, presentando una mediana de 17, y SAPS II cuya mediana fue de 32. En la serie publicada por *Beumer et al.* en 2019 los índices de APACHE II y SAPS II resultaron ser de mediana de 46 y 99, respectivamente (45), valores mucho más elevados que los encontrados en nuestra serie. Probablemente se deba a que nuestra población es, en general, joven y, por tanto, con menor número de comorbilidades. Además, en nuestra UCI los valores se calculan durante las primeras 24 horas de ingreso mientras que existen unidades en las que los valores son los peores que han presentado los enfermos durante su evolución.

Existen otras series en que los valores de APACHE II son similares a los nuestros, con una mediana de 18 o las publicadas por *Álvarez de Lema et al.* con una mediana de APACHE previo al ingreso en UCI de 11 (22). Estos últimos valores son los que más concuerdan con el registro de pacientes que se realizó por el grupo de trabajo de la parte de la SEMICYUC (37).

La vacunación antigripal es un factor protector para evitar cuadros más graves y prolongados (111). En series publicadas previamente, la tasa de vacunación antigripal de los pacientes que ingresan en UCI oscila en un 10-20%, datos similares a los obtenidos en nuestra serie, de los cuales 25 personas (23,4%) estaban vacunadas.

En relación a los síntomas que supusieron un factor de riesgo para el ingreso en UCI, en el estudio de *Rovina et al.* objetivaron que la tos productiva asociada frecuentemente con la sobreinfección bacteriana y la confusión estaban presentes en un 67% y 17% en los pacientes ingresados en UCI comparación con los sujetos que estaban ingresados en la planta cuya tasa fue de 39% ($p = 0,04$) y 2% ($p = 0,01$), respectivamente. (6). En nuestra serie, no se realizó la comparación con los pacientes con gripe que no ingresaron en la UCI.

5.3. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico inicial debe ser la sospecha clínica a través de la sintomatología respiratoria común a numerosas infecciones respiratorias. De los síntomas descritos con frecuencia se encuentran la fiebre, la tos o el malestar general (23). En los pacientes con gripe se presentó más frecuentemente disnea, taquicardia, expectoración o tos frente a los pacientes con esta sintomatología que no era causada por gripe (6). En nuestra serie el síntoma inicial principal por el que consultan los pacientes es la tos en 73 (65,8%) enfermos seguido de fiebre en 24 (21,6%) y la disnea en 8 (7,2%). En comparación con los estudios previos, el malestar general no fue el tercer síntoma más frecuente. Nuestros pacientes acudieron al hospital con un tiempo medio desde el inicio de la sintomatología de $4,5 \pm 3,5$ días, similar a la de otros estudios con valores medios de 5 ó 4 días (26,74).

Las técnicas microbiológicas para el diagnóstico de la gripe son múltiples y se considera actualmente como “*gold standar*” para el diagnóstico de confirmación la determinación mediante PCR, puesto que el cultivo del virus en medios celulares es

Discusión

costoso y no está al alcance de todos los centros. Así el diagnóstico por PCR, como vemos en las distintas series publicadas, es una condición *sine qua non* para la inclusión del paciente en el estudio. De igual forma, se realizó en el nuestro incluyendo únicamente a aquellos con PCR positiva.

5.3.1. Presentación radiológica

De las formas de presentación radiológicas, las más frecuentes son el patrón alveolar que afecta a 3 cuadrantes o bien la presencia de infiltrados alveolares bilaterales (16,23). En el caso del SDRA se presenta más frecuentemente con afectación de los 4 cuadrantes pulmonares y además su progresión se relaciona con la mortalidad y la mayor gravedad de los pacientes (23).

En nuestra serie los patrones de presentación en la radiografía de tórax son muy variables, pudiendo presentarse desde radiografías de tórax normales hasta infiltrados alveolares acompañados o no de derrame pleural. Presentaron anomalías radiológicas en 84 pacientes (75,7%) de manera inicial siendo el patrón más frecuente el alveolar (70 enfermos, 63%) con afectación de 4 cuadrantes (36 enfermos, 32,4%) y sin presentar derrame pleural. Estos hallazgos, se podrían explicar debido a que son las coinfecciones las que más frecuentemente motivan ingreso en la UCI y son las que presentan este tipo de patrón.

No queda claro si los patrones descritos o su afectación por número de cuadrantes se asocian a mayor mortalidad ni tampoco su empeoramiento a las 48 horas del ingreso de los mismos. En la serie publicada por *Carrillo et al.* realizada en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad tratadas con VMNI se objetivó que la presencia de afectación bilateral y el empeoramiento radiológico a las 24 horas de iniciar VMNI se relacionó con un mayor fracaso de la terapia tanto en los pacientes con insuficiencia respiratoria “*de novo*” como en aquellos que tienen patología cardíaca o respiratoria de base (125). En otra serie publicada en UCIs hindués se objetivó que la mortalidad se

relacionaba de forma significativa con la presencia de infiltrados pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax (82).

5.3.2. Procalcitonina

La PCT es un marcador de infección bacteriana y por ello de manera inicial debería ser baja o normal. En nuestra serie de casos, la mayoría de pacientes presentaron niveles de PCT bajos tanto al ingreso como durante su evolución. De hecho, sólo 10 (33,2%) pacientes presentaron niveles de PCT mayores de 2 ng/ml. La media de PCT registrada al ingreso fue de 0,4 ng/ml \pm 0,17, siendo los valores más elevados al ingreso en aquellos pacientes que presentaron coinfección.

En el estudio publicado por *Li et al.* en 2004, hasta un 37% de pacientes los niveles de PCT fueron mayores de 0,5 ng/ml (16). En este estudio, un 50% de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad presentaban niveles de PCT menores de 0,15 ng/ml a pesar de la presencia de infiltrados en la radiografía de tórax (16). En el registro español, se investigó la relación de los niveles de PCT con la presencia o no de sobreinfección. Para ello, se diferenciaron 4 grupos según el valor del marcador. Se concluyó que cuando los niveles de PCT eran bajos o muy bajos el valor predictivo negativo para la coinfección fue de 94,5% (62).

En estudio publicado por *Self et al.*, objetivaron que niveles de PCT más elevados se asociaban con una enfermedad más grave, mayor necesidad de soporte en UCI, mientras que niveles de PCT menores de 0,05 ng/ml se relacionaban con un menor riesgo de necesidad de soporte respiratorio (43). Los niveles de PCT registrados en nuestro estudio, las diferencias entre vivos y muertos no resultó estadísticamente significativa, aunque sí fueron clínicamente relevantes presentando los pacientes que resultaron exitus niveles de PCT más elevados al ingreso y durante su evolución (59).

5.3.3. Otros parámetros

Discusión

En numerosos estudios se observa una relación entre ciertos parámetros analíticos y gravedad de los pacientes. La disminución del número de leucocitos o elevación de LDH o CK se relaciona de forma significativa con la gravedad de la enfermedad (6,74,83). Los niveles plasmáticos de LDH mayor de 1500 U/l y la presencia de trombopenia con cifras de menos de 150000 plaquetas/ μ l podrían definir aquella población en riesgo de sufrir complicaciones graves (11). En el estudio realizado por *Yang et al.* encontraron que la presencia de linfopenia, CK o AST elevados se relacionaba con la mortalidad. Encontraron disminución del número de leucocitos en un 50% de pacientes, un 65,4% presentaron linfopenia, 50% trombocitopenia y los niveles de LDH eran elevados en 92,3%. El riesgo de desarrollar SDRA y mortalidad fue mayor en los pacientes con mayor proteína C reactiva, AST, CK o linfopenia (74).

En nuestra serie de casos, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre vivos y muertos en relación a la AP. El resto de valores no alcanzaron la significación estadística. Los pacientes que pudieron ser dados de alta a planta presentaron una AP de un $87,2 \pm 20,3\%$ frente a $72,3 \pm 24,6\%$ de los fallecidos.. Los niveles tanto de leucocitos como de plaquetas durante la evolución de nuestros pacientes son menores en aquellos que fallecen. No se analizaron los niveles de LDH ni de CK, ya que no se encontraron disponibles en todos los pacientes.

5.4. TRATAMIENTO

5.4.1. Antivirales

En lo que se refiere al tratamiento las controversias principales son el inicio de tratamiento, la dosis, vía de administración y la duración del tratamiento antiviral.

En cuanto al inicio de tratamiento los estudios apoyan el factor protector del tratamiento antiviral cuando se instaura de forma precoz; definiendo precoz como los antivirales iniciados en las primeras 48 horas. No queda claro si aquellos que lo reciben más allá de las 48 horas no presentan dicho beneficio (2,11,74,121,126).

El estudio más numeroso publicado hasta la fecha sobre los efectos beneficiosos del oseltamivir, incluyó a 2402 pacientes a los que se le administró 75 mg cada 12 horas frente a 1926 pacientes a los que se le administró placebo evaluando el tiempo en el que cedían los síntomas y su pronóstico. El tiempo en el que los síntomas cedieron fue menor en el grupo que recibió el oseltamivir con 97,5 horas frente a 122,7 horas del placebo. A oseltamivir se le atribuyó un 44% de disminución de los síntomas a nivel de tracto respiratorio inferior (RR 0,56, IC 95% 0,42-0,75; $p = 0,0001$) (127). En el estudio publicado por *Lee et al.* en 2010, se compararon los pacientes que recibieron tratamiento antiviral con aquellos que no lo recibieron debido a una presentación tardía de la enfermedad o a test rápidos negativos, presentando los enfermos mayor riesgo de muerte (OR 8,49 y 3,24, $p < 0,05$) y relacionándose el inicio de tratamiento antiviral de forma precoz con una mayor supervivencia (OR 1,28, IC 95% 1,04 – 1,57; $p = 0,019$) (68).

Durante pandemia de 2009 se realizó un estudio multicéntrico, en el que se reclutaron 40 enfermos. El principal factor protector en dicho estudio fue la instauración de tratamiento antiviral de forma precoz, definiéndose precoz cuando se inicia la terapia a las 48 horas de inicio de los síntomas. Además, no sólo la instauración precoz del tratamiento se relacionaba con la mortalidad sino también con la posibilidad de desarrollar neumonía grave (OR: 6, IC 95% 1,3 – 27,4; $p = 0,02$) (39).

En relación a la dosis administrada, no queda claro si es necesaria una dosis más elevada debido al amplio volumen de distribución de los crísticos. En algunas guías se recomiendan dosis de 150 mg cada 12 horas. Sin embargo, dosis mayores de oseltamivir no se asociaron con una menor mortalidad y tampoco mostraron niveles plasmáticos del diferentes a una dosis menor, lo que hace pensar que la dosis de 75 mg cada 12 horas debe ser suficiente. Por parte de la SEMICYUC se recomienda esta última dosificación (11).

Discusión

Respecto a la vía de administración, en los estudios realizados en pacientes críticos con fracaso multiorgánico, se observó que el cambio en la administración del fármaco de vía oral a intravenosa redujo las concentraciones del virus medidas por PCR (66). En nuestro caso, no se administró a ningún enfermo el antiviral de manera intravenosa sino que todos fueron administrados a través de sonda nasogástrica. Es cierto que en nuestro hospital no existe la posibilidad de medir la carga viral y, por tanto, faltaría saber si esta vía presentaba influencias en la evolución de los enfermos.

La duración recomendada de tratamiento es de 5 días, mientras que para los pacientes críticos resultó ser de 10 días, tiempo en el que puede seguir eliminándose el virus (63). Estas diferencias en el tiempo de tratamiento se deben a la eliminación del virus en secreciones respiratorias, resultando mayor en el paciente crítico. La experiencia en las diferentes unidades de cuidados intensivos españolas fue el mantenimiento del tratamiento durante 10 días (11).

En nuestra serie de casos encontramos datos similares. En 102 enfermos (92,8%) recibieron tratamiento antiviral. La dosis recibida del fármaco fue de 75 mg cada 12 horas en 88 (79,3%) enfermos, de 150 mg cada 12 horas en 14 (12,6%) y 9 (8,1%) no recibieron antiviral, 5 debido a clínica infecciosa poca sugestiva que conllevó a un retraso en la realización de la PCR, habiendo sido la prueba rápida de detección vírica negativa previamente, 2 por presentar más de 7 días de sintomatología y otros 2 casos por exitus muy precoz.

De los pacientes que recibieron tratamiento antiviral objetivamos una menor mortalidad en los pacientes que recibieron tratamiento antiviral precoz. En este grupo de pacientes pudieron ser dados de alta vivos 83 (90,2%) pacientes, mientras que en el grupo de pacientes que no recibieron tratamiento precoz fallecieron 7 (53,8%).

Cuando se analizó la dosis administrada a dichos enfermos, observamos que no existieron diferencias en la mortalidad entre una dosis u otra. En nuestro centro se administró la dosis de 150 mg cada 12 horas al inicio de la pandemia cuando aún no se

habían publicado recomendaciones en relación a la dosis recomendada para críticos, sustituyéndose por una menor dosis tras la publicación de las mismas y observar que no presentaba influencias en la mortalidad. De los pacientes que reciben 75 mg cada 12 horas, 80 (91%) sobreviven y de los que reciben 150 mg cada 12 horas, sobreviven 9 (64,2%), sin existir diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

5.4.2. Antibioterapia

En aquellos enfermos que ingresan por gripe pero se sospecha sobreinfección bacteriana se recomienda añadir tratamiento antibiótico. Se hipotetiza que los macrólidos administrados de forma conjunta con otro antibiótico podría tener un papel inmunomodulador con la posibilidad de incrementar la eficacia de la actividad antibacteriana, favoreciendo una menor estancia en UCI y, sobre todo, una menor mortalidad (65). En nuestra serie pauta de antibioterapia más frecuentemente usada fue ceftriaxona en 73 pacientes (65,8%) junto a claritromicina en 40 (36,6%). No hubo diferencias en cuanto a mortalidad se refiere, el haber administrado uno u otro antibiótico.

Respecto a la duración del tratamiento en el paciente crítico, se han encontrado resultados similares con una duración de 7 ó más días (2). En nuestro estudio la duración de tratamiento fue de 7 días. No existieron diferencias estadísticas en cuanto a la duración de tratamiento y la mortalidad. Los pacientes que pudieron ser dados de alta lo recibieron durante $8,6 \pm 5,2$ días mientras que los fallecidos lo recibieron durante 7,6 días.

5.4.3. Corticoesteroides

En las series publicadas se notificó la administración de corticoesteroides en más de la mitad de los casos (56). Estas publicaciones van en contra de las últimas recomendaciones sobre su uso en la gripe según el grupo de trabajo de enfermedades infecciosas de la SEMICYUC, las cuales indican que no deberían usarse de forma

Discusión

rutinaria, considerándolos únicamente a dosis bajas en aquellos pacientes con shock secundario a insuficiencia suprarrenal (11).

En nuestra población de estudio, los esteroides se administraron en 46 (41,4%) enfermos, de forma similar a otras series (73,77). Su uso tiene lugar principalmente en pacientes con EPOC (17, 15,3%) o en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda (14, 12,6%), y es menos frecuente en pacientes con shock. Muy probablemente su uso en el caso de aquellos con insuficiencia respiratoria se deba al componente de broncoespasmo asociado en pacientes que no estaban diagnosticados como EPOC. El corticoesteroide más usado resultó ser la metilprednisolona seguido de la hidrocortisona.

Su uso ocasiona un aumento de mortalidad bien por aumento de complicaciones infecciosas o por un aumento de la debilidad adquirida en UCI del crítico con VM más prolongadas. Aunque, es cierto, que el inicio de tratamiento esteroideo suele tener lugar en pacientes más graves y que, por ello, puede ir ligado a este aumento de la mortalidad.

Delanay et al. analizan el uso de corticoesteroides sistémicos en 51 UCI canadienses, con un total de 607 enfermos. Los corticoesteroides se administraron a 280 enfermos. Al comparar ambos grupos, los que habían recibido esteroides tenían mayor mortalidad (25,5% vs 16,4%, $p = 0,007$) y más días de VM ($12,5 \pm 10,7$ vs $15,7 \pm 10,1$, $p < 0,001$). Los corticoesteroides más frecuentemente usados fueron la metilprednisolona y la hidrocortisona y su duración varió en función de los estudios analizados, aunque la más frecuente fue de 7 días, con una mediana de dosis de 200 miligramos de hidrocortisona (73).

El estudio realizado por *Bai et al.* apoya estos hallazgos, siendo los pacientes con SDRA más graves los que reciben dosis más elevadas de esteroides y durante mayor tiempo (23).

Cao et al. publicaron su experiencia con los esteroides en enfermos con neumonía y gripe A, observando que en aquellos pacientes que habían recibido corticoesteroides el aclaramiento del virus, es decir, su eliminación era mucho más lenta sin existir diferencias en el desarrollo del SDRA a pesar de la antibioterapia (75).

Martin-Loeches et al. no encontraron mejoría en la supervivencia tras el tratamiento esteroideo; en cambio, sí objetivaron una mayor incidencia de neumonía asociada a cuidados sanitarios(76). *Brun-Buisson et al.* en un estudio multicéntrico evaluaron a 208 enfermos con enfermedad grave por H1N1 y SDRA; recibieron terapia esteroidea un 39,9% de los pacientes y tras ajustar las diferencias entre ambos grupos se observó que los pacientes que recibieron esteroides presentaban una mayor mortalidad (77).

En nuestro trabajo, el tratamiento corticoesteroideo no se relacionó de forma significativa con una peor evolución hospitalaria; no obstante, aunque no llegó a la significación estadística, el porcentaje de enfermos que resultaron éxitos fue mayor en los que recibieron tratamiento corticoesteroideo, entre los fallecidos 9 (19,6%) habían recibido esteroides frente a 6 (9,2%) que no habían recibido esteroides. Tampoco difirieron los días que recibieron la terapia entre vivos y muertos. Los pacientes vivos recibieron tratamiento esteroideo durante mayor número de días que los fallecidos con 6,5 y 8,5 días, respectivamente. Una posible explicación a nuestros resultados, respecto al de las series citadas anteriormente, es que la ausencia de diferencia de mortalidad podría explicarse porque la mayoría de pacientes que reciben corticosteroides son los diagnosticados de EPOC o los que presentan broncoespamo, en los cuales esta terapia está plenamente indicada (128).

5.4.4. Relajantes musculares

El uso de los relajantes musculares en perfusión para optimizar la adaptación del paciente a la VM es tema de debate. En aquellos pacientes en los que se utilizó parece prolongar el destete del ventilador y aumentar la polineuropatía del paciente crítico.

Discusión

También existen estudios a favor de su uso durante las primeras 48 horas favoreciendo el reposo muscular y logrando una mejor adaptación de la VM (129).

Los relajantes musculares en nuestra serie de casos se usaron en 32 pacientes (28,8%) durante una media de 6,4 días, datos similares a la serie canadiense, que registraron un 28% de pacientes con necesidad de relajantes musculares (20).

En nuestra serie el uso de relajantes musculares no presentó diferencias en cuanto a pronóstico se refiere ni tampoco en los días en los que se mantuvo este tratamiento siendo similar entre los éxitus y los dados de alta a planta.

5.5. COINFECCIÓN

La coinfección bacteriana es frecuente en los pacientes graves que presentan afectación pulmonar por gripe. En la serie española se comunica que hasta un 30% de los pacientes con neumonía viral presentan coinfección bacteriana al ingreso (11), siendo algo más elevado que lo registrado en nuestra serie de casos, en los que la coinfección estaba presente en uno de cada cinco pacientes.

En general, la coinfección bacteriana se relaciona con enfermedad más grave, mayor probabilidad de ingreso en UCI y mayor duración de VM. Así mismo, la coinfección, se asocia con una mayor mortalidad, que en algunos estudios se justificó porque en el caso de tratarse de neumonías sobreinfectadas se relacionaron con un mayor retraso en el inicio de tratamiento antiviral (130).

Existen estudios que comparan la neumonía por gripe con la neumonía secundaria a otros microorganismos, mostrando que la neumonía por gripe se corresponde a pacientes con una patología menos grave y con menos riesgo de muerte, aunque los resultados de los estudios son no significativos (OR 0,88; IC 95% 0,59 – 1,31) (94).

Otros estudios, indican que las infecciones originadas por gripe complicadas con coinfección bacteriana secundaria fueron más graves, presentando más frecuentemente SDRA (39).

De los gérmenes que causan la coinfección, el más prevalente es el *Streptococcus pneumoniae* que origina, como hemos dicho anteriormente, mayor gravedad con destetes más prolongados.

En la serie publicada por *Burgos et al*, la presencia de gripe se relaciona con mayores tasas de infección por *Streptococcus pneumoniae* (RR 1,22. IC 95% 1,025 – 1,472). La enfermedad neumocócica se asocia a una evolución más grave de la patología respiratoria, mayores valores en el índice SOFA, mayor proporción de enfermos que presentan insuficiencia respiratoria, mayor necesidad de ingreso en UCI y VM. Los estudios realizados incluso afirman que la presencia de neumonía por gripe sobreinfectada implica mayor gravedad que dichas patologías por separado (46).

Rovina et al. en 2016, registran un porcentaje de coinfección bacteriana de 76%, siendo el microorganismo más prevalente el *Streptococcus pneumoniae* (6,51). En la serie americana, los microorganismos aislados difieren de los nuestros. Se aísla el *Staphylococcus aureus* en segundo lugar, correspondiendo a un 30% de las neumonías que ingresan en UCI mientras que el *Streptococcus pyogenes* o el *Haemophilus influenzae* representan menos de un 5% de los pacientes ingresados (130).

Los datos publicados son congruentes con los nuestros en los que un 87% de los pacientes estaban afectados por *Streptococcus pneumoniae* seguido de *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pyogenes*. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la duración de la VM, con una mayor duración en el grupo con NS. El nivel de gravedad definido por APACHE II no llegó a la significación estadística, aunque fue más elevada en el grupo de NS, mientras que en el índice SAPS II estas diferencias si llegaron a ser estadísticamente significativas entre ambos grupos, presentando los pacientes con NS una puntuación mayor.

Discusión

Respecto a las infecciones asociadas a cuidados sanitarios, el microorganismo causante de sobreinfección más frecuentes es *Pseudomonas aeruginosa*, al igual que en nuestro estudio (48).

Aunque de forma ocasional se han descrito coinfección por gérmenes menos frecuentes, los hongos raramente se asocian a este tipo de neumonías, pero existen casos de aspergilosis invasiva relacionados con gripe, en general descritos en pacientes con linfopenia (130). Nuestra estudio, a pesar de que incluyó a pacientes con inmunodepresión no registró ningún caso.

No se observaron diferencias en cuanto a la sintomatología presentada de debut o la presentación radiológica entre los pacientes con NV y NS aunque en la radiografía simple de tórax sí se presentó con más frecuencia el patrón alveolar con afectación de los cuatro cuadrantes en los pacientes con NS.

Respecto al tratamiento recibido, no difirió, siendo similar en ambos, tanto en antivirales como en antibioterapia. El tratamiento con corticoesteroideo no influyó en la presencia de sobreinfección bacteriana, recibiendo 25 pacientes con NV esteroides y 12 con NS. Tampoco objetivamos diferencias en la necesidad de drogas vasoactivas ni de relajantes musculares ni del tipo de soporte respiratorio no difirió entre el grupo de NV y el de NS. Hipotetizamos que la ausencia de diferencias estadísticamente significativas se podría deber a la escasa potencia de nuestro estudio por el pequeño tamaño muestral incluido en el grupo de pacientes con NS.

5.6. PAPEL DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

5.6.1. Ventilación mecánica invasiva

El porcentaje de pacientes con gripe que precisa VM según las series publicadas es muy variable en función del tipo de UCI estudiada, del momento en que se decide

ingreso en UCI así como de la experiencia con la VMNI, lo que podría disminuir la tasa de intubación y VM.

El porcentaje de pacientes que precisan VM varia mucho entre las series publicadas, oscilando entre el 5% y el 100%. De igual forma las terapias de rescate aplicadas como la ECMO, ventilación en prono u óxido nítrico es muy variable, oscilando entre un 8% y un 25% de los enfermos (14,20,68,83).

Sin embargo, contrasta que en nuestra serie de casos el número de pacientes que precisan VM es mucho menor. La mayoría de pacientes que ingresan en nuestra unidad, serán los que precisen oxigenoterapia simple, siendo pocos los que necesiten VM (16,2%) con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ al ingreso de 172 ± 129 . En nuestra unidad se ingresa de forma más precoz ingresando, también, a aquellos pacientes que en 24 horas pensamos que serían susceptibles de sufrir un deterioro respiratorio. De esta forma, podemos monitorizar más estrechamente a los pacientes que empeoran y ofrecerles soporte de ventilación mecánica. Si observamos los datos vemos que a lo largo de su evolución, 44,1% pacientes presentan empeoramiento respiratorio necesitando IOT y VM, porcentaje similar al resto de publicaciones.

Por otro lado, los parámetros de VM usados presentan relación con la mortalidad y pronóstico de los pacientes. El uso de VM protectora con volúmenes tidal de 4-6 ml/kg de peso ideal, presiones *plateau* menores de 30 cmH₂O o *driving pressure* menores de 15 cmH₂O aumenta la supervivencia, disminuyendo la morbilidad de los pacientes. Los estudios realizados hasta la fecha que hablan de la VM en la gripe son heterogéneos, puesto que no incluyen únicamente a los pacientes con SDRA causados por gripe, aunque no presentaban diferencias en los resultados (84). En cuanto a los parámetros de la ventilación, hasta 2013, los niveles de PEEP más elevados se usaban en pacientes con mayor hipoxia al igual que las presiones *plateau* que tendían a ser más elevadas correlacionándose con compliance disminuida (42). En 2013 y 2014 se publicaron estudios en el que objetivaron que aquellos pacientes que fueron ventilados con Vt

Discusión

más elevados así como mayores presiones *plateau* en el respirador presentaban mayor mortalidad y mayor estancia en UCI (83,84).

En nuestra serie de casos, la programación de los parámetros de la VM se basó en los principios de VM protectora. Los pacientes precisaron niveles de PEEP elevadas durante la primera semana con una media de $10,6 \pm 7,5$ cmH₂O, al ingreso los niveles de PEEP eran menores. Los volúmenes tidal que recibieron tuvieron una media de $413,7 \pm 98,71$ ml. Además, en ningún momento del ingreso nuestros pacientes alcanzaron presiones mayores de 35 cmH₂O: al ingreso presentaron presiones de $26,5 \pm 5,7$ cmH₂O, durante su estancia presiones de $26,7 \pm 5,7$ cmH₂O y al alta (en este caso sería definido como el último día que reciben ventilación mecánica) de $30,5 \pm 7,5$ cmH₂O.

Al realizar el análisis diferenciando entre aquellos pacientes que pudieron ser dados de alta vivos y aquellos que fueron éxitos objetivamos que los pacientes que precisaron VM tuvieron peor pronóstico, independientemente del motivo por el cual se lleva a cabo la intubación, siendo 11 (36,7%) los pacientes que recibieron VM y fallecieron en comparación con los 4 (5,6%) que fallecieron del grupo que no recibió VM, $p = 0,001$. No presentaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad la duración de la VM, los niveles de PEEP, las presiones *plateau* ni los Vt recibidos.

Al analizar las diferencias existentes entre el grupo de enfermos que pudieron ser dados de alta y los que resultaron éxitos, observamos que las principales diferencias se encuentran en la frecuencia respiratoria, resultando menor la basal en el grupo de los que sobrevivieron con una frecuencia respiratoria de 31.

5.6.2. Ventilación mecánica no invasiva

El uso de la VMNI en pacientes con SDRA secundario a gripe resulta controvertido. Se ha observado su beneficio, principalmente, en los pacientes EPOC o con descompensación cardiopulmonar. En cambio, en aquellos pacientes con SDRA

secundario a gripe, está en entredicho no existiendo estudios claros a favor de su uso e incluso en su contra, pues un retraso en la intubación podría ir en perjuicio de los enfermos (85,131). En otros estudios se afirma que se podría evitar la intubación orotraqueal hasta en un 30-50% de enfermos, principalmente si se trata de unidades expertas en el uso de estos dispositivos y con una vigilancia estrecha de los mismos (96).

En el registro del grupo de trabajo de infecciones de la SEMICYUC, hasta un 30% de los pacientes con SDRA fueron manejados de forma inicial con VMNI, registrándose hasta en un 75%-85% fracaso de la técnica con una mayor mortalidad (11,91) .

En la serie de casos publicada por *Belenguer-Muncharaz A. et al.* se analizó el empleo de VMNI en aquellos pacientes que presentaron IRA grave hipoxémica secundaria a gripe y que precisaron ingreso en UCI. Únicamente fueron analizados 10 pacientes, de los cuales 7 recibieron VMNI con un fracaso del 28%. En este estudio se incluyó a pacientes jóvenes con una mediana de edad de 37 años, por lo que los resultados no son extrapolables a nuestra población (91) . Otros autores afirman que la VMNI únicamente debería usarse en patología crónica o en pacientes con SDRA leve o moderado sin acidosis o sin shock séptico, siendo necesaria una vigilancia estrecha del paciente (86). En este subgrupo de enfermos, siempre y cuando exista esa monitorización estrecha, la respuesta a VMNI es más favorable, mejorando la supervivencia, disminuyendo las complicaciones de la VM y los días de estancia. Estos hallazgos se ven apoyados por dos estudios multicéntricos: en uno de ellos se incluyeron 98 pacientes con gripe H1N1, 38 (39%) necesitaron de VM de forma inmediata y 60 precisaron de de VMNI como tratamiento de primera línea. En 13 pacientes (22%) fracaso la VMNI, presentando estos enfermos mayor número de complicaciones y mortalidad. En otro estudio multicéntrico se recogieron un total de 685 pacientes con gripe A ingresados en UCI. De ellos a 177 se les aplicó VMNI con un 41% de éxito. El éxito de la VMNI se asoció de forma independiente a la existencia de menor progresión de los infiltrados en la Rx de tórax y la no necesidad de drogas vasoactivas (86,89) .

Discusión

En la serie de casos realizada por *Masclans et al.*, analizan la VMNI en los pacientes con gripe, relacionándose el éxito de la misma en los pacientes que presentaban menores índices de APACHE y SOFA así como el éxito de la técnica con menor progresión en la radiografía de tórax (OR 3,5) y la no necesidad de vasopresores (OR 8,1). Se relacionó el éxito de la técnica con un índice de SOFA menor de 7. Además no se evidenció diferencias en la mortalidad entre los pacientes que se intubaban de forma inicial y los que se intubaban como consecuencia del fracaso de la técnica con un 24% vs 26% (OR 1,12; IC 95% 0,67-1,88) (90).

Otras publicaciones arrojan datos sobre el fracaso de la VMNI y su influencia en la mortalidad, como la publicada por *Nicolini et al.*, en los que objetivaron que el fracaso de la VMNI se asoció a mayor mortalidad hospitalaria con 53,8% vs 2,1%; OR = 0,52. Los predictores de fracaso de la VMNI fueron un SAPS II > 29, PaO₂/FiO₂ al ingreso < 127 y PaO₂/FiO₂ tras 1 hora de VMNI < 149 (89). Otro estudio realizado por el grupo de trabajo de la SEMYCIUC también objetivaron que el fracaso de la VMNI se asoció con mayor mortalidad, siendo en este grupo del 38,4%, OR = 11,4, IC 95% 6,5-20,1. Relacionaron el fracaso de la VMNI con la disfunción multiorgánica, estableciendo que un paciente que presentara un SOFA mayor de 5 puntos presentaba 3 veces más riesgo de fracasar y, como novedad, en el número de cuadrantes afectados en la radiografía de tórax, observando que aquellos pacientes que tenían afectados más de dos cuadrantes presentaba un mayor riesgo de mortalidad con una OR = 3,7, IC 95% 1,9-7,5, p<0,001 (93).

En nuestro trabajo el fracaso de la VMNI no se relacionó con la radiografía de tórax ni tampoco con la disfunción multiorgánica. No objetivamos tampoco diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad con la presencia de neumonía por gripe sobreinfectada.

En 2016, se publica un estudio observacional llevado a cabo por *Chawla et al.* que tiene como objetivo evaluar al grupo de pacientes que se podrían beneficiar de la

VMNI. En él se recogen los pacientes afectados por SDRA y sometidos a VMNI de forma consecutiva durante 3 años, recogiendo un total de 170 enfermos, de los cuales 96 necesitaron VMNI de forma inicial, fracasando 42 (43,8%) enfermos relacionándose este fracaso con la PaO_2/FiO_2 (OR 1,03 IC 95% 1 -1,05), gravedad del SDRA (OR 8,4 IC 95% 0,2-345,1) o presencia de shock séptico (OR 349,4 IC 95% 12,8-9.535,3), siendo la mortalidad más elevada en los pacientes en los que la VMNI fracasó, registrándose en un 69% e incluso la estancia hospitalaria que resultó más elevada en los pacientes sometidos a VMNI, con una diferencia entre ambas de 3 días. En dicho estudio se concluyó que la VMNI debía usarse con precaución en los pacientes con SDRA moderado-grave y enfermos con otros fracasos orgánicos, observándose que a mayor nivel de SOFA mayores posibilidades tenía de fracasar la técnica (131). . En otros estudios, se registró que el inicio precoz de la VMNI se relacionó con un mayor porcentaje de éxito (48%), siendo los factores de riesgo para fracaso de VMNI el mayor índice de gravedad y mayor deterioro del intercambio gaseoso (89). *Antonelli et al.*, en pacientes con SDRA de diferentes causas, establecieron como predictores de éxito de la técnica presentar valores del índice SAPS II mayor de 34 y ausencia de PaO_2/FiO_2 mayor de 175 a la hora de iniciada la técnica (91).

En el grupo de enfermos en los que la VMNI fracasó, la mortalidad resultó más elevada, siendo los predictores de mortalidad una puntuación mayor en el índice APACHE II (OR = 1,05, IC 95% 1,02-1,09; $p = 0,004$), la presencia de fracaso renal (OR = 2,48, IC 95% 1,52-4,05; $p < 0,001$) y la inmunosupresión (OR = 5,66, IC 95% 3,02-10,60; $p < 0,001$) (87).

Otros estudios han valorado cuáles son los factores predictores de éxito de la VMNI. En el estudio multicéntrico y retrospectivo realizado por *Masclans et al.*, los enfermos con un índice SOFA menor de 5 serán los que tenían mayor probabilidad de éxito de la terapia (90). También se ha objetivado que la VMNI en pacientes con PaO_2/FiO_2 menor de 300 mmHg pero que presenta una rápida mejoría del intercambio gaseoso tras la primera hora de ventilación también es un factor predictor de éxito de la VMNI (89).

Discusión

Al ingreso en UCI, recibieron VMNI 48 (43,2%) enfermos, siendo un total de 75 (59%) los que recibieron este tipo de soporte. El motivo más frecuente de este tipo de soporte fue la hipoxemia secundaria a neumonía en 39 (60%) de pacientes. El éxito de la técnica se registró en 63,1% casos, cifra más elevada que la registrada en la mayoría de series. Esto se debe a que nuestro centro presenta gran experiencia en VMNI, siendo ésta una excepción incluida en las guías donde recomiendan su uso (11). Nuestros datos en relación a la tasa de pacientes que precisaron VMNI son similares a los publicados por *Ferri et al.*, en este estudio un 44,3% de pacientes necesitaron VMNI de manera inicial, sin embargo, el porcentaje del fracaso de la misma en el estudio resultó más elevado que en nuestra serie, con mayor mortalidad en los pacientes de mayor edad, sexo masculino, mayor APACHE II, SOFA, más frecuencia de presentación de shock, fracaso renal aguda, comorbilidades y estancia hospitalaria más prolongada (46).

Los pacientes que recibieron VMNI de forma inicial, en nuestra serie de casos, no presentaron diferencias en la evolución. Sucedió igual en los niveles de IPAP y EPAP aplicados. En cambio, en los pacientes que recibieron EPAP menores durante el ingreso fueron los que tenían más probabilidades de ser dados de alta vivos.

Las series publicadas usan tanto modo CPAP como modo BiPAP. En la serie publicada por *Nicolini et al.* (89) se usó en modo CPAP con una presión de 9,5 cmH₂O mientras que en modo BiPAP los parámetros pautados fueron IPAP de 18 cmH₂O y EPAP de 7 cmH₂O. En otros estudios publicados no hacen ninguna referencia al modo de ventilación ni a las presiones usadas (85).

En nuestra serie, los parámetros usados en este tipo de enfermos fueron IPAP de 15 cmH₂O de media, y EPAP de 7 cmH₂O de media, similares a los publicados en el estudio italiano (89).

Podemos decir que nuestra serie de casos, analiza un número de pacientes elevados sometidos a VMNI, y que además gracias a la amplia experiencia de nuestra unidad y

esa monitorización estrecha, no presentan peor evolución que los pacientes que desde el ingreso fueron sometidos a VM. Sin embargo, no es objeto de este estudio el analizar únicamente la evolución de los pacientes con VMNI y por ello no disponemos de un análisis secundario que relacione el fracaso de la técnica con la mayor disfunción orgánica o los mayores índices de APACHE II o SAPS II.

5.6.3. Oxigenoterapia de alto flujo

Al tratarse de una terapia que es relativamente novedosa en los adultos, existen pocos estudios que valoren la eficacia de la oxigenoterapia de alto flujo en la gripe que afecta a la población adulta. Nuestro estudio incluye una amplia serie de casos tratados con esta modalidad de oxigenoterapia en enfermos con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica secundaria a gripe. El éxito de la terapia resultó elevado, con un 96%, falleciendo solo un paciente de los que recibieron esta terapia. En comparación con otros estudios como el realizado por *Rello et al.* nuestra tasa de éxito fue superior. En dicho estudio se incluyeron 20 enfermos, con un resultados exitoso en 9 (45%). La mediana de flujo usada por *Rello* y colaboradores fue de 30 l/min y FiO₂ de 1, mediana de horas de terapia de 18. La terapia fracasó en aquellos pacientes con necesidad de vasopresores mientras que resultó exitosa en los pacientes EPOC (97). En nuestro caso, recibieron oxigenoterapia de alto flujo al ingreso 14 (12,6%) enfermos aunque durante su estancia en UCI se elevó hasta un total de 25 (22,5%) pacientes con una media de 3,3 días de media. El sistema de alto flujo de oxígeno fue utilizado con un aporte medio de 40 litros por minuto, FiO₂ medio de 0,47 mmHg.

No se relacionó la presencia de sobreinfección con haber o no recibido cánulas nasales de alto flujo. De los pacientes que recibieron cánulas nasales de alto flujo, 17 (27,4%) presentaron NV y 3 (15%) presentaron NS.

5.6.4. Ventilación en decúbito prono

Discusión

En nuestro estudio, fueron un total de 13 (25,4%) pacientes los que precisaron ventilación en decúbito prono como terapia de rescate. No presentaron diferencias en cuanto a mortalidad los pacientes que recibieron terapias de rescate de los que no las recibieron. En relación al intercambio gaseoso, la muestra de pacientes que recibieron como terapia de rescate el prono no es lo suficientemente grande como para permitirnos arrojar conclusiones. La $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ media previa a decúbito prono en el primer día fue de 92 ± 34 mmHg de media mejorando a la hora del prono con una media de 143 ± 35 mmHg. Durante el primer día se mantuvo de media a los enfermos en decúbito prono $18,5 \pm 6,5$ horas, tiempo que fue muy superior al descrito por otras series en las que se comunica una media de posición de prono de hasta 6 horas (51).

Nuestra serie registra un número mayor de pacientes que necesitan ventilación en decúbito prono que la de otras series. En la serie canadiense sólo un 3% de los pacientes recibieron ventilación en decúbito prono siendo la mortalidad similar a la nuestra con un 14,3% a los 28 días y 17,3% a los 90 días (20). Esto puede ser debido a que, en nuestra unidad, usamos el decúbito prono como terapia de rescate de forma precoz y en un elevado número de pacientes ya que el uso de óxido nítrico o la ventilación mediante ECMO es inexistente, mientras que en la serie canadiense estas terapias sí se incluía en su arsenal terapéutico.

En un estudio publicado en 2016, la ventilación en prono se utilizó en pacientes con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor de 52,66 mmHg y valores de PEEP mayores a 10 cmH₂O y FiO_2 mayor de 0,5. El tiempo promedio que usaron dicha terapia fue de 6 horas y un total de 10 días. concluyendo que no existían diferencias en cuanto a mortalidad y pronóstico respecto a los pacientes con VM convencional (123). Nuestro estudio, no es comparable a éste ya que se realiza el decúbito prono de forma más precoz y con mejores niveles de oxigenación medidos por $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, siguiendo las recomendaciones actuales de la SEMYCIUC (11).

5.7. COMPLICACIONES DURANTE EL INGRESO

Existe amplias diferencias de las complicaciones extrapulmonares entre las diferentes series. Las más frecuentes son la insuficiencia cardiaca, fracaso renal, trombosis venosa profunda o infección de catéter venoso central (81). En la serie publicada por *Dominguez-Cheri et al.*, la gripe presentó como complicaciones más frecuentes: neumonía (77%) seguida de shock (24,2%), fracaso renal (28,5%), anomalías electrolíticas (11,5%) y exacerbaciones pulmonares crónicas (9%) (14). Algunas series incluso registran un mayor número de complicaciones, pero ese número mayor se debe a que cuantifican el desarrollo de neumonía sobreinfectada como una complicación de la gripe, registrando complicaciones en 1 de cada 3 pacientes (126).

Nuestros datos quedan muy alejados de lo publicado hasta el momento, debido a: en primer lugar, no se cuantificó la neumonía secundaria como una complicación de la gripe sino que se analizaron de forma independiente y, en segundo lugar, porque se tuvieron en cuenta las complicaciones derivadas del ingreso en UCI y no únicamente originadas de manera directa por la gripe. La complicación más frecuente registrada fue la debilidad adquirida en la UCI en 11 (9,9%) enfermos seguido del derrame pleural en 7 (6,3%). Aunque si tenemos en cuenta la causa que conllevó el ingreso (que sería considerado como complicación en algunas series de casos), observamos que los datos son similares a lo publicado con: 12 (10,8%) de pacientes ingresan por patología cardiaca entre los que destacaban la cardiopatía isquémica o el bloqueo auriculoventricular y 3 (2,7%) enfermos ingresados por causa neurológica, encontrándose entre ellas la encefalitis o el estatus convulsivo.

Existen series de casos más amplias, en los que en un 5% de los casos se identificó a la gripe como causante de la encefalitis (132). También se han descrito casos de insuficiencia cardiaca o shock cardiogénico que se presentarían a la semana de inicio de la clínica infecciosa (53). Podría ser que existiese numerosos casos no diagnosticados debido a que no se solicita los biomarcadores cardiacos en los pacientes ingresados por insuficiencia respiratoria aguda. Según las autopsias hasta un 69% de los pacientes presentarían lesión cardiaca (88).

5.8. MORTALIDAD

La mayoría de las series descritas presentan un curso clínico benigno y sólo un 10-30% de los enfermos precisará de ingreso en UCI (11), con una mortalidad que se encuentra en torno al 17% en la mayoría de series descritas (18).

La mortalidad descrita en la serie española resultó ser de un 25% (11), siendo las principales causas de muerte en UCI la presencia de SDRA, la hipoxemia refractaria (20,23), la disfunción multiorgánica y el shock (133). En algunos estudios se ha relacionado también el fracaso renal con peor intercambio gaseoso, la mayor necesidad de apoyo ventilatorio invasivo y mortalidad (21) o la existencia de coinfección bacteriana con una mayor mortalidad y peor evolución de los pacientes. En algunos estudios la mortalidad descrita en el grupo de pacientes con coinfección llega a ser de hasta un 83% (48).

En nuestra serie, la mortalidad fue inferior, siendo la tasa de mortalidad durante el ingreso en UCI de 11 (9,9%) y al alta hospitalaria de 15 (13,5%).

La mortalidad fue mayor en los pacientes con mayor nivel en los índices de gravedad medido por SOFA siendo en los fallecidos de 11,3 puntos y de 5,5 en vivos. Al igual sucedió al medir los índices de APACHE II y SAPS II, que fueron más elevados en los pacientes que morían, siendo el APACHE II de $16,2 \pm 7,8$ en los vivos y $33,1 \pm 14,6$ en los fallecidos ($p < 0,001$) y la puntuación de SAPS II de $34,6 \pm 16,1$ y $51,1 \pm 14,5$ respectivamente ($p < 0,001$). El índice SOFA máximo también difirió entre vivos y muertos, siendo mayor en los que fallecen respecto a los que sobreviven con $11,3 \pm 3,2$ puntos y $5,5 \pm 3,3$, respectivamente ($p < 0,001$). Todos estos datos fueron congruentes con los estudios realizados en los que los pacientes que fallecieron presentaron mayores índices de gravedad (20,23).

La asociación entre fracaso renal y mortalidad no se analizó en nuestro estudio. No obstante, sí se realizó un análisis de aquellos parámetros analíticos que podrían marcar

la disfunción renal como la creatinina y la urea sin demostrarse diferencias estadísticamente significativas entre los que fueron dados de alta vivos y los fallecidos.

En relación a la presencia de coinfección bacteriana, en nuestro estudio, los resultados que obtuvimos no apoyan la hipótesis de que se asocie a una mayor mortalidad. No objetivamos diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad la presencia o no de sobreinfección bacteriana. Probablemente éste resultados se debe al pequeño tamaño muestral del grupo de pacientes fallecidos puesto que existe una tendencia de mayor mortalidad en el grupo de pacientes con coinfección con respecto al grupo que no lo presentaba, con 19,1% y 2,3% respectivamente. Como vemos, la tasa de mortalidad en el grupo de pacientes con coinfección, 19,1%, resultó mucho más bajo que la publicada en otros estudios (48).

En relación a los factores de riesgo relacionados con la mortalidad, algunos estudios han descrito los siguientes factores: edad mayor de 35 años, síntomas como la disnea o tratamiento antiviral tardío, considerándose como tal la administración del antiviral a partir de las 48 horas desde el inicio de la sintomatología (23,49). En nuestro estudio, la sintomatología presente en los pacientes al ingreso no difirió entre vivos y muertos, aunque en el grupo de los pacientes fallecidos existía una mayor proporción que presentaron fiebre, tos productiva o disnea. En otros parámetros sí objetivamos diferencias estadísticamente significativas como son: el tratamiento precoz con oseltamivir o la necesidad de soporte respiratorio.

Con el tratamiento precoz con oseltamivir fallecieron 9 (9,8%) enfermos frente a 6 (46,2%) que no lo recibieron. Nuestros resultados refrendan los obtenidos en otros estudios. Objetivamos también que fallecieron mayor número de pacientes en aquellos que precisaron soporte respiratorio, 92,7% (22).

Al observar las diferencias existentes entre la neumonía por gripe y la neumonía por gripe sobreinfectada no se observaron diferencias en cuanto a la edad, presentando los pacientes con NV $54,7 \pm 17,4$ y en el grupo con NS de $62,2 \pm 17,9$ años. Tampoco se

Discusión

observaron diferencias en la sintomatología, en el tratamiento recibido o en la mortalidad. De los 10 pacientes que resultaron éxitos, 8 (12,1%) pacientes presentaron NV y 2 (10%) NS. No difirió la evolución de los pacientes a nivel hospitalario. De los 12 éxitos, 9 (14,5%) en el NV y 3 (15%) en el NS.

Estos datos difieren de lo publicado, en los que sí se relaciona la mortalidad o el pronóstico de los pacientes con la sintomatología presentada. Tal vez, se deba a que la serie de casos con neumonía por gripe sobreinfectada no es muy numerosa, pues como podemos apreciar sí existen datos que tienden a la significación estadística. Respecto a los parámetros analíticos, los valores de PCT fueron más elevados en la NS que en la NV, siendo de 16,2 vs 1,8 y los niveles de urea que fueron más elevados en la NS. También fueron mayores los niveles de PvCO₂ con 75,3 vs 52,1 y de lactato con 2,4 vs 1,6.

Sin embargo, los pacientes con NS presentaron mayor disfunción multiorgánica expresada por SOFA con $7,9 \pm 4,5$ mientras que en el grupo que no presentaron sobreinfección tuvieron índice de SOFA de $6,3 \pm 3,6$, ($p = 0,111$).

Existe asociación entre la presencia de fracaso renal y la mortalidad de los pacientes que incluso se asocia con peor intercambio gaseoso. En los enfermos con fracaso renal se observó peor intercambio gaseoso y mayores tasas de ventilación mecánica (21). Esta asociación no se analizó en nuestro caso, aunque si se analizaron parámetros analíticos que podrían marcar la disfunción renal como la creatinina y la urea, con los que no se observan diferencias significativas entre los que fueron dados de alta y los fallecidos. Las cifras de creatinina durante la evolución de nuestros enfermos fueron de 0,8 mg/dl de media, y por tanto, nuestra serie no presenta gran número de casos con fracaso renal.

PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES

6. PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES.

Nuestro estudio presenta varios puntos fuertes. En primer lugar, se trata de un estudio que engloba a gran cantidad de pacientes, que expone la mayoría de los puntos relevantes de la patología relacionada con la gripe, desde su epidemiología hasta el tratamiento pasando por la ventilación mecánica e incluyendo uno de los puntos de confusión más relevantes a la hora de la toma de decisiones en la práctica clínica diaria como es la presencia o no de coinfección bacteriana. Tras la revisión bibliográfica realizada y desde nuestro conocimiento, hasta la fecha no conocemos la existencia de otros estudios que analicen tantos puntos de vista así como su relación con la mortalidad y la evolución de los pacientes en la UCI.

Nuestros resultados, globalmente, son concordantes con el resto de estudios realizados hasta la fecha, refrendando las bases teóricas para el manejo farmacológico como de soporte respiratorio de la gripe tanto estacional como pandémica.

Como limitaciones de nuestro estudio tenemos en primer lugar la heterogeneidad de los datos, en el que incluimos los sujetos afectados de gripe estacional como de gripe pandémica, así como el manejo realizado en el período prepandémico y postpandémico. Este punto puede tener relevancia puesto que en 2012 se publicó un artículo con las recomendaciones en relación al diagnóstico y tratamiento de los pacientes afectados de gripe que condujo a que el tratamiento realizado fue diferente en función del periodo en el que se produjo la infección. Sin embargo, no objetivamos una mayor mortalidad en el periodo prepandémico en comparación con el periodo postpandémico. De facto, los años en los que se produjo mayor número de fallecimientos fue en los años 2009 y 2014, en ambos con 3 fallecidos, mientras que los años con menor número de fallecidos ocurrió en 2010, 2011 y 2016, con 1 fallecido cada año y 2012, año en el que no se produjo fallecimientos.

Otra limitación del estudio fue que no se analizó si factores como la presencia de disfunción multiorgánica o la afectación radiológica medida por el número de

Puntos fuertes y limitaciones

cuadrantes afectos podía tener repercusión en el éxito o fracaso de la terapia respiratoria. Éste no era el objeto de nuestro estudio y consideramos que puede ser objeto de futuras investigaciones.

Por último, el pequeño tamaño muestral y el carácter retrospectivo de nuestro estudio. En relación al primer punto, podría explicar la causa por la que algunos de nuestros resultados, aunque tenía tendencia estadística, no llegaron a la significación estadística y por ello difieren con las conclusiones de otros estudios ya publicados, como por ejemplo en el apartado que relacionaba la existencia de coinfección y mortalidad en la que no presentó diferencias estadísticamente significativas. En el segundo punto, nuestro trabajo retrospectivo y observacional produce resultados de bajo nivel de evidencia, pero puede servir como punto de partida para generar hipótesis que deben ser refrendados en otros estudios más ambiciosos de carácter prospectivo y experimentales.

A la hora del análisis de la VM, no se tuvo en cuenta el volumen minuto sino el V_t , por lo que los datos que se concluyen de estos parámetros no se ven ajustados a peso ideal y por tanto, no podemos tomar conclusiones de ellos.

CONCLUSIONES

Análisis de los Pacientes con Gripe en la Unidad de Cuidados Intensivos

- Aunque el porcentaje de pacientes que ingresan por gripe en UCI es pequeño, durante los meses de enero a marzo suponen un número importante. El número de ingresos varía con los años, existiendo una cadencia cada dos años en el número de pacientes. La mayoría de pacientes ingresan por síntomas respiratorios, seguido por problemas cardíacos y neurológicos.
- La sintomatología de debut más frecuente fueron la fiebre, la disnea y la tos, ninguno de ellos se relacionó con la mortalidad de los pacientes. La complicación más frecuente fue el desarrollo de SDRA.
- La VMNI muestra un porcentaje de éxito mayor que el registrado por otras series. El decúbito prono es una terapia de rescate ventilatoria útil que mejora la hipoxemia medida a la hora tras el decúbito prono.
- La presencia de coinfección bacteriana más frecuente es el *Streptococcus pneumoniae*. Su presencia, no muestra un peor pronóstico. La procalcitonina es un marcador sensible, aunque no específico de sobreinfección bacteriana que no implica peor pronóstico de los pacientes.
- No existen patrones radiológicos específicos de gripe o de coinfección, aunque la mayoría de pacientes presenta un patrón alveolar con más de 2 cuadrantes afectados en la radiografía de tórax.
- La ventilación mecánica no invasiva, aplicada en centros con alta experiencia como el nuestro y bajo estrecha supervisión, no presenta diferencias en la mortalidad en comparación con aquellos pacientes que fueron intubados desde el ingreso.
- Los factores relacionados con una mayor mortalidad fueron el retraso en la administración del tratamiento antivírico, la disfunción orgánica múltiple y la necesidad de soporte respiratorio relacionado con un mayor deterioro del intercambio gaseoso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zambon M. Orthomyxoviruses: influenza. En: Barer MR, Irving W, Swann A and Perera N *Medical microbiology: a guide to microbial infections*. Nineteenth edition. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 450-463.e2.
2. Treanor JJ. Influenza Viruses, Including Avian Influenza and Swine Influenza. En: Mandell, Douglas, and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Ninth Edition. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 2143-2168.e7.
3. Lee FE., Treanor JJ. Viral infections. En: Broaddus, V Courtney, editor *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. Sixth edition. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 527-556.e15.
4. WHO. Pandemic (H1N1) 2009 - update 112. [Consultado 25 de diciembre de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/csr/don/2010_08_06/en/.
5. Dawood FS, Iuliano AD, Reed C, Meltzer MI, Shay DK, Cheng P-Y, et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(9):687-95.
6. Rovina N, Erifaki M, Katsaounou P, Lyxi G, Koutsoukou A, Koulouris NG, et al. Subjects hospitalized with the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in a respiratory infection unit: clinical factors correlating with ICU admission. *Respir Care*. 2014;59(10):1560-8.
7. Peteranderl C, Herold S, Schmoltdt C. Human Influenza Virus Infections. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(4):487-500.
8. Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet Lond Engl*. 2017;390(10095):697-708.
9. Reed C, Chaves SS, Perez A, D'Mello T, Daily Kirley P, Aragon D, et al. Complications among adults hospitalized with influenza: a comparison of seasonal influenza and the 2009 H1N1 pandemic. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014;59(2):166-74.
10. Martín Rodríguez C, Bueno González A, Polanco Rayo MJ, Portilla Botelho M, Espinosa González C, Corcobado Márquez C, et al. Registro de pacientes ingresados en la Unidad de Medicina Intensiva con neumonía atípica secundaria a gripe A. *Med Intensiva*. 2015;39(Espec Cong):175.
11. Rodríguez A, Alvarez-Rocha L, Sirvent JM, Zaragoza R, Nieto M, Arenzana A, et al. [Recommendations of the Infectious Diseases Work Group (GTEI) of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC) and the Infections in Critically Ill Patients Study Group (GEIPC) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) for the diagnosis and treatment of influenza A/H1N1 in seriously ill adults admitted to the Intensive Care Unit]. *Med Intensiva*. 2012;36(2):103-37.
12. Rodríguez A, Lisboa T, Rello J, Grupo Español de Trabajo de Gripe A Grave/SEMICYUC. [Pandemic influenza A (H1N1)v in the intensive care unit: what have we learned?]. *Arch Bronconeumol*. 2010;46 Suppl 2:24-31.
13. Chaves SS, Aragon D, Bennett N, Cooper T, D'Mello T, Farley M, et al. Patients hospitalized with laboratory-confirmed influenza during the 2010-2011 influenza season: exploring disease severity by virus type and subtype. *J Infect Dis*. 2013;208(8):1305-14.
14. Dominguez-Cherit G, De la Torre A, Rishu A, Pinto R, Ñamendys-Silva SA, Camacho-Ortiz A, et al. Influenza A (H1N1pdm09)-Related Critical Illness and Mortality in Mexico and Canada, 2014. *Crit Care Med*. 2016;44(10):1861-70.

Bibliografía

15. Hu Y, Lu S, Song Z, Wang W, Hao P, Li J, et al. Association between adverse clinical outcome in human disease caused by novel influenza A H7N9 virus and sustained viral shedding and emergence of antiviral resistance. *Lancet Lond Engl*. 2013;381(9885):2273-9.
16. Li H, Cao B. Pandemic and Avian Influenza A Viruses in Humans: Epidemiology, Virology, Clinical Characteristics, and Treatment Strategy. *Clin Chest Med*. 2017;38(1):59-70.
17. Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2018-19. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Disponible en: https://vgripe.isciii.es/documentos/20182019/InformesAnuales/Informe_Vigilancia_GRIPE_2018-2019_22julio2019.pdf.
18. Esquinas AM, Egbert Pravinkumar S, Scala R, Gay P, Soroksky A, Girault C, et al. Noninvasive mechanical ventilation in high-risk pulmonary infections: a clinical review. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2014;23(134):427-38.
19. Barbadillo S, De Molina FJG, Alvarez-Lerma F, Rodríguez A. Clinical differences between influenza A (H1N1)PDM09 and influenza A(H3N2) infection in critically ill patients. *Cochrane Library [Internet]*. [citado 7 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01407443/full?cookiesEnabled>
20. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA*. 2009;302(17):1872-9.
21. Jung JY, Park BH, Hong S-B, Koh Y, Suh GY, Jeon K, et al. Acute kidney injury in critically ill patients with pandemic influenza A pneumonia 2009 in Korea: a multicenter study. *J Crit Care*. 2011;26(6):577-85.
22. 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 Lond Engl*. 2016;20(1):337.
23. Bai L, Gu L, Cao B, Zhai X-L, Lu M, Lu Y, et al. Clinical features of pneumonia caused by 2009 influenza A(H1N1) virus in Beijing, China. *Chest*. 2011;139(5):1156-64.
24. Rewar S, Mirdha D, Rewar P. Treatment and Prevention of Pandemic H1N1 Influenza. *Ann Glob Health*. 2015;81(5):645-53.
25. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*. 2009;360(25):2605-15.
26. 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*. 2016;34(3):177-83.
27. OMS. Gripe (estacional) [Internet]. [citado 15 de diciembre de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
28. CDC. Types of Influenza Viruses [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 [citado 15 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>
29. Petrova VN, Russell CA. The evolution of seasonal influenza viruses. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(1):47-60.

30. Herold S, Becker C, Ridge KM, Budinger GRS. Influenza virus-induced lung injury: pathogenesis and implications for treatment. *Eur Respir J.* 2015;45(5):1463-78.
31. Loeb M, Dafoe N, Mahony J, John M, Sarabia A, Glavin V, et al. Surgical mask vs N95 respirator for preventing influenza among health care workers: a randomized trial. *JAMA.* 2009;302(17):1865-71.
32. Hagel S, Ludewig K, Moeser A, Baier M, Löffler B, Schleenvoigt B, et al. Characteristics and management of patients with influenza in a German hospital during the 2014/2015 influenza season. *Infection.* 2016;44(5):667-72.
33. 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.
34. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. The persistent legacy of the 1918 influenza virus. *N Engl J Med.* 2009;361(3):225-9.
35. Cantan B, Luyt C-E, Martin-Loeches I. Influenza Infections and Emergent Viral Infections in Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(4):488-97.
36. León Moya C, Gutiérrez Pizarra A, Cantón Bulnes ML, Arenzana-Seisdedos A, Rodríguez A, Garnacho-Montero J. Characteristics of immunocompromised patients with influenza A virus admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med Exp.* 2017;5(Suppl 2):1027.
37. Manuel Merino FJ, López Messa JB, Andrés de Llano JM, Martín-Macho González M, Román García B, Ortega Sáez M, et al. Diagnóstico de gripe al alta hospitalaria y su relación con ventilación mecánica y mortalidad. Análisis del CMBD de la red de hospitales de una comunidad autónoma durante 13 años. *Med Intensiva.* 2015;39(Espec Cong):179.
38. Marín-Corral J, Vila C, Masclans JR, Nolla J, Vidaur L, Bonastre J, et al. Prognostic value of nosocomial influenza A (H1N1) pdm09 infection. *Intensive Care Med Exp.* 2016;4(Suppl 1):A73.
39. Piralla A, Pariani E, Rovida F, Campanini G, Muzzi A, Emmi V, et al. Segregation of virulent influenza A(H1N1) variants in the lower respiratory tract of critically ill patients during the 2010-2011 seasonal epidemic. *PloS One.* 2011;6(12):e28332.
40. Wu C, Cheng X, Wang X, Lv X, Yang F, Liu T, et al. Clinical and molecular characteristics of the 2009 pandemic influenza H1N1 infection with severe or fatal disease from 2009 to 2011 in Shenzhen, China. *J Med Virol.* 2013;85(3):405-12.
41. Kim H-C, Choi S-H, Huh J-W, Sung H, Hong SB, Lim C-M, et al. Different pattern of viral infections and clinical outcomes in patient with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and chronic obstructive pulmonary disease with pneumonia. *J Med Virol.* 2016;88(12):2092-9.
42. Wiesen J, Komara JJ, Walker E, Wiedemann HP, Guzman JA. Relative cost and outcomes in the intensive care unit of acute lung injury (ALI) due to pandemic influenza compared with other etiologies: a single-center study. *Ann Intensive Care.* 2012;2(1):41.
43. Prasso JE, Deng JC. Postviral Complications: Bacterial Pneumonia. *Clin Chest Med.* 2017;38(1):127-38.
44. Kalil AC, Thomas PG. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology. *Crit Care Lond Engl.* 2019;23(1):258.

Bibliografía

45. Beumer MC, Koch RM, van Beuningen D, OudeLashof AM, van de Veerdonk FL, Kolwijck E, et al. Influenza virus and factors that are associated with ICU admission, pulmonary co-infections and ICU mortality. *J Crit Care.* 2019;50:59-65.
46. Burgos J, Larrosa MN, Martinez A, Belmonte J, González-López J, Rello J, et al. Impact of influenza season and environmental factors on the clinical presentation and outcome of invasive pneumococcal disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2015;34(1):177-86.
47. Ramon Coll N, Jiménez Jiménez G, Carvalho Brugger S, Codina Calero J, Balsera Garrido B, García M, et al. Descriptive analysis of influenza affected patients admitted in ICU from 2010 to 2016. *Intensive Care Med Exp.* 2016;4(Suppl 1):A2.
48. Maruyama T, Fujisawa T, Suga S, Nakamura H, Nagao M, Taniguchi K, et al. Outcomes and Prognostic Features of Patients With Influenza Requiring Hospitalization and Receiving Early Antiviral Therapy: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Chest.* 2016;149(2):526-34.
49. Lee N, Chan PKS, Wong CK, Wong K-T, Choi K-W, Joynt GM, et al. Viral clearance and inflammatory response patterns in adults hospitalized for pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus pneumonia. *Antivir Ther.* 2011;16(2):237-47.
50. Navarro-Marí JM, Pérez-Ruiz M, Galán Montemayor JC, Marcos Maeso MÁ, Reina J, de Oña Navarro M, et al. Circulation of other respiratory viruses and viral co-infection during the 2009 pandemic influenza. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30 Suppl 4:25-31.
51. de Prost N, Pham T, Carteaux G, Mekontso Dessap A, Brun-Buisson C, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome with no risk factor of the berlin definition: an ancillary analysis of the LUNG SAFE study. *Intensive Care Med Exp.* 2016;4(Suppl 1):A2.
52. Quddus A, Afari ME, Minami T. Influenza Induced Cardiomyopathy: An Unusual Cause of Hypoxemia. *Case Rep Cardiol.* 2015;2015:738146.
53. Wang J, Xu H, Yang X, Zhao D, Liu S, Sun X, et al. Cardiac complications associated with the influenza viruses A subtype H7N9 or pandemic H1N1 in critically ill patients under intensive care. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis.* 2017;21(1):12-8.
54. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2019;68(6):e1-47.
55. Ishiguro T, Takayanagi N, Kanauchi T, Uozumi R, Kawate E, Takaku Y, et al. Clinical and Radiographic Comparison of Influenza Virus-associated Pneumonia among Three Viral Subtypes. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2016;55(7):731-7.
56. Liu L, Zhang R-F, Lu H-Z, Lu S-H, Huang Q, Xiong Y-Y, et al. Sixty-two severe and critical patients with 2009 influenza A (H1N1) in Shanghai, China. *Chin Med J (Engl).* 2011;124(11):1662-6.
57. Wang H, Xiao X, Lu J, Chen Z, Li K, Liu H, et al. Factors associated with clinical outcome in 25 patients with avian influenza A (H7N9) infection in Guangzhou, China. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):534.
58. Stolz D. Procalcitonin in Severe Community-Acquired Pneumonia: Some Precision Medicine Ready for Prime Time. *Chest.* 2016;150(4):769-71.

59. Self WH, Grijalva CG, Williams DJ, Woodworth A, Balk RA, Fakhran S, et al. Procalcitonin as an Early Marker of the Need for Invasive Respiratory or Vasopressor Support in Adults With Community-Acquired Pneumonia. *Chest*. 2016;150(4):819-28.
60. Rodríguez AH, Avilés-Jurado FX, Díaz E, Schuetz P, Treffler SI, Solé-Violán J, et al. Procalcitonin (PCT) levels for ruling-out bacterial coinfection in ICU patients with influenza: A CHAID decision-tree analysis. *J Infect*. 2016;72(2):143-51.
61. Díez-Padrisa N, Bassat Q, Machevo S, Quintó L, Morais L, Nhampossa T, et al. Procalcitonin and C-Reactive Protein for Invasive Bacterial Pneumonia Diagnosis among Children in Mozambique, a Malaria-Endemic Area. *PLoS ONE* [Internet]. 2010 [citado 1 de enero de 2021];5(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2954814/>
62. Rodríguez A, Avilés Jurado FX, Díaz Santos E, Treffler S, Solé-Violán J, Cordero L, et al. Valor de la procalcitonina para diagnóstico de coinfección en pacientes críticos con gripe A (H1N1) PDM09 mediante análisis de árbol de decisión de CHAID. *Med Intensiva* 2015. 39 (Espec Cong):2-3.
63. Canadell L, Martín-Loeches I, Díaz E, Treffler S, Grau S, Yebenes JC, et al. Grado de adherencia al tratamiento antivirico recomendado durante la pandemia y periodo pospandémico de gripe A (H1N1)pdm09 en 148 unidades de cuidados intensivos españolas. *Med Intensiva* [Internet]. 1 de mayo de 2015 [citado 8 de diciembre de 2020];39(4):222-33. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210569114001430>
64. Lee N, Hui DSC, Zuo Z, Ngai KLK, Lui GCY, Wo SK, et al. A prospective intervention study on higher-dose oseltamivir treatment in adults hospitalized with influenza A and B infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013;57(11):1511-9.
65. Martín-Loeches I, Bermejo-Martin JF, Vallés J, Granada R, Vidaur L, Vergara-Serrano JC, et al. Macrolide-based regimens in absence of bacterial co-infection in critically ill H1N1 patients with primary viral pneumonia. *Intensive Care Med*. 2013;39(4):693-702.
66. Karsch K, Chen X, Miera O, Peters B, Obermeier P, Francis RC, et al. Pharmacokinetics of Oral and Intravenous Oseltamivir Treatment of Severe Influenza B Virus Infection Requiring Organ Replacement Therapy. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2017;42(1):155-64.
67. Noel ZR, Bastin MLT, Montgomery AA, Flannery AH. Comparison of High-Dose Versus Standard Dose Oseltamivir in Critically Ill Patients With Influenza. *J Intensive Care Med*. 2017;32(10):574-7.
68. Lee N, Choi KW, Chan PKS, Hui DSC, Lui GCY, Wong BCK, et al. Outcomes of adults hospitalised with severe influenza. *Thorax*. 2010;65(6):510-5.
69. Viasus D, Paño-Pardo JR, Pachón J, Riera M, López-Medrano F, Payeras A, et al. Timing of oseltamivir administration and outcomes in hospitalized adults with pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus infection. *Chest*. 2011;140(4):1025-32.
70. To KK-W, Chan JF-W, Yuen K-Y. Viral lung infections: epidemiology, virology, clinical features, and management of avian influenza A(H7N9). *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20(3):225-32.
71. Okur M, Erbey F, Yazicioglu O, Celik A, Tukenmez B, Sunnetcioglu M, et al. H1N1 influenza A virus Related Pneumonia and Respiratory Failure. *Indian J Virol Off Organ Indian Virol Soc*. 2013;24(1):85-9.

Bibliografía

72. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007;44 Suppl 2:S27-72.
73. Delaney JW, Pinto R, Long J, Lamontagne F, Adhikari NK, Kumar A, et al. The influence of corticosteroid treatment on the outcome of influenza A(H1N1pdm09)-related critical illness. *Crit Care Lond Engl*. 2016;20:75.
74. Yang Y, Guo F, Zhao W, Gu Q, Huang M, Cao Q, et al. Novel avian-origin influenza A (H7N9) in critically ill patients in China. *Crit Care Med*. 2015;43(2):339-45.
75. Cao B, Gao H, Zhou B, Deng X, Hu C, Deng C, et al. Adjuvant Corticosteroid Treatment in Adults With Influenza A (H7N9) Viral Pneumonia. *Crit Care Med*. 2016;44(6):e318-328.
76. 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(2):272-83.
77. Brun-Buisson C, Richard J-CM, Mercat A, Thiébaud ACM, Brochard L, REVA-SRLF A/H1N1v 2009 Registry Group. Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(9):1200-6.
78. Kim S-H, Hong S-B, Yun S-C, Choi W-I, Ahn J-J, 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(9):1207-14.
79. Garnacho-Montero J, León-Moya C, Gutiérrez-Pizarraya A, Arenzana-Seisdedos A, Vidaur L, Guerrero JE, et al. Clinical characteristics, evolution, and treatment-related risk factors for mortality among immunosuppressed patients with influenza A (H1N1) virus admitted to the intensive care unit. *J Crit Care*. 2018;48:172-7.
80. Guillaumet CV, Kollef MH. Corticosteroids for Influenza Pneumonia: Hold Off for Now! *Crit Care Med*. 2016;44(6):1246-8.
81. Nedel WL, Nora DG, Salluh JIF, Lisboa T, Póvoa P. Corticosteroids for severe influenza pneumonia: A critical appraisal. *World J Crit Care Med*. 2016;5(1):89-95.
82. Chawla R, Kansal S, Chauhan M, Jain A, Jibhkate BN. Predictors of mortality and length of stay in hospitalized cases of 2009 influenza A (H1N1): Experiences of a tertiary care center. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med*. 2013;17(5):275-82.
83. Ríos FG, Estenssoro E, Villarejo F, Valentini R, Aguilar L, Pezzola D, et al. Lung function and organ dysfunctions in 178 patients requiring mechanical ventilation during the 2009 influenza A (H1N1) pandemic. *Crit Care Lond Engl*. 2011;15(4):R201.
84. Oh DK, Lee MG, Choi EY, Lim J, Lee H-K, Kim SC, et al. Low-tidal volume mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome caused by pandemic influenza A/H1N1 infection. *J Crit Care*. 2013;28(4):358-64.
85. Liu W, Hua S, Peng L. The application of bi-level positive airway pressure in patients with severe pneumonia and acute respiratory failure caused by influenza A (H1N1) virus. *J Thorac Dis*. 2010;2(3):134-7.
86. Ferrer M, Torres A. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(1):1-6.

87. Ferri C, Marin-Corral J, Magret M, Bodí M, Trefler S, Díaz E, et al. Impact of non-invasive mechanical ventilation (niv) in critical patients with influenza (H1N1) PDM09. *Intensive Care Med Exp*. 2015;3(Suppl 1):A702.
88. Chang H-L, Hsu J-F, Tsai Y-M, Lin S-Y, Kuo H-F, Yang C-J. Acute respiratory distress syndrome and acute myocarditis developed in a previously healthy adult with influenza B. *BMC Pulm Med*. 2016;16:1.
89. Nicolini A, Tonveronachi E, Navalesi P, Antonelli M, Valentini I, Melotti RM, et al. Effectiveness and predictors of success of noninvasive ventilation during H1N1 pandemics: a multicenter study. *Minerva Anestesiol*. 2012;78(12):1333-40.
90. Masclans JR, Pérez M, Almirall J, Lorente L, Marqués A, Socias L, et al. Early non-invasive ventilation treatment for severe influenza pneumonia. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;19(3):249-56.
91. Belenguer-Muncharaz A, Reig-Valero R, Altaba-Tena S, Casero-Roig P, Ferrándiz-Sellés A. [Noninvasive mechanical ventilation in severe pneumonia due to H1N1 virus]. *Med Intensiva*. 2011;35(8):470-7.
92. Gómez Grande ML. [Noninvasive ventilation in pneumonia due to N1H1 virus]. *Med Intensiva*. 2011;35(8):457-9.
93. Rodríguez A, Ferri C, Martin-Loeches I, Díaz E, Masclans JR, Gordo F, et al. Risk Factors for Noninvasive Ventilation Failure in Critically Ill Subjects With Confirmed Influenza Infection. *Respir Care*. 2017;62(10):1307-15.
94. Bertolini G, Rossi C, Crespi D, Finazzi S, Morandotti M, Rossi S, et al. Is influenza A(H1N1) pneumonia more severe than other community-acquired pneumonias? Results of the GiViTI survey of 155 Italian ICUs. *Intensive Care Med*. 2011;37(11):1746-55.
95. Abdel Hakim K, Mohamed AI, Chaari A, Abulfateh FN, Alshaikh KA, Casey WF. Successful management of H1N1 related severe acute respiratory distress syndrome with noninvasive positive pressure ventilation. *Ann Transl Med*. 2016;4(9):175.
96. Timenetsky KT, Aquino SH, Saghabi C, Taniguchi C, Silvia CV, Correa L, et al. High success and low mortality rates with non-invasive ventilation in influenza A H1N1 patients in a tertiary hospital. *BMC Res Notes*. 2011;4:375.
97. Rello J, Pérez M, Roca O, Poulakou G, Souto J, Laborda C, et al. High-flow nasal therapy in adults with severe acute respiratory infection: a cohort study in patients with 2009 influenza A/H1N1v. *J Crit Care*. 2012;27(5):434-9.
98. Grasselli G, Bombino M, Patroniti N, Foti G, Benini A, Abbruzzese C, et al. Management of acute respiratory complications from influenza A (H1N1) infection: experience of a tertiary-level Intensive Care Unit. *Minerva Anestesiol*. 2011;77(9):884-91.
99. 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(20):1935-44.
100. Hiba V, Chowders M, Levi-Vinograd I, Rubinovitch B, Leibovici L, Paul M. Benefit of early treatment with oseltamivir in hospitalized patients with documented 2009 influenza A (H1N1): retrospective cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(5):1150-5.
101. Higuera Iglesias AL, Kudo K, Manabe T, Corcho Berdugo AE, Corrales Baeza A, Alfaro Ramos L, et al. Reducing occurrence and severity of pneumonia due to

Bibliografía

pandemic H1N1 2009 by early oseltamivir administration: a retrospective study in Mexico. *PloS One*. 2011;6(7):e21838.

102. Yu H, Liao Q, Yuan Y, Zhou L, Xiang N, Huai Y, et al. Effectiveness of oseltamivir on disease progression and viral RNA shedding in patients with mild pandemic 2009 influenza A H1N1: opportunistic retrospective study of medical charts in China. *BMJ*. 2010;341:c4779.

103. Marin-Corral J, Vila C, Masclans JR, Vázquez A, Martín Loeches I, Díaz E, et al. Clinical impact of delayed diagnosis of influenza A (H1N1) pdm09 in critically ill patients. *Intensive Care Med Exp*. 2016;4(Suppl 1):A67.

104. Varga N, Cortina-Gutiérrez A, Dono L, Martínez-Martínez M, Maldonado C, Papiol E, et al. Influenza A in severe acute respiratory infection. Timing for ICU admission is important. *Intensive Care Med Exp*. 2016;4(Suppl 1):A68.

105. Coleman BL, Fadel SA, Fitzpatrick T, Thomas S-M. Risk factors for serious outcomes associated with influenza illness in high- versus low- and middle-income countries: Systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12(1):22-9.

106. Robles Caballero A, Briones Orejuela CA, Extremera Navas P, Guallar Espallargas C, Civantos Marín B. Infección por influenza H1N1. Diferencias clínicas y epidemiológicas entre la epidemia de 2009 y casos posteriores. *Med Intensiva*. 2015;39(Espec Cong):175-6.

107. Díaz Santos E, Lema J, Rodríguez Oviedo A, Martín Loeches I, Treler S, Vallés Daunis J, et al. La influencia del serotipo de virus en la mortalidad en pacientes infectados por virus de la gripe. *Med Intensiva*. 2015;39(Espec Cong):176-7.

108. Amsallem M, Boucly A, Bréchet N, Trouillet JL, Nieszkowska A, Combes A, et al. Two years outcomes of influenza A (H1N1) - associated acute respiratory distress syndrome survivors treated by extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med*. 2013;39(S2):0327.

109. McLean HQ, Meece JK, Belongia EA. Influenza vaccination and risk of hospitalization among adults with laboratory confirmed influenza illness. *Vaccine*. 2014;32(4):453-7.

110. Shay DK, Chillarige Y, Kelman J, Forshee RA, Foppa IM, Werneck M, et al. Comparative Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccines Among US Medicare Beneficiaries in Preventing Postinfluenza Deaths During 2012-2013 and 2013-2014. *J Infect Dis*. 2017;215(4):510-7.

111. Thompson MG, Pierse N, Sue Huang Q, Prasad N, Duque J, Claire Newbern E, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing influenza-associated intensive care admissions and attenuating severe disease among adults in New Zealand 2012-2015. *Vaccine*. 2018;36(39):5916-25.

112. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Crit Care Med*. 2018;46(6):997-1000.

113. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1338-44.

114. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.

115. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993;270(24):2957-63.
116. Cabré L, Mancebo J, Solsona JF, Saura P, Gich I, Blanch L, et al. Multicenter study of the multiple organ dysfunction syndrome in intensive care units: the usefulness of Sequential Organ Failure Assessment scores in decision making. *Intensive Care Med*. 2005;31(7):927-33.
117. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
118. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(3):720-3.
119. Guía española para el manejo del asma (GEMA 4.2) 2017. [consultado 18 Oct 2017]. Disponible en: www.gemasma.comA4.2. Guía española para el manejo del asma.
120. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(6):324-35.
121. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Lond Engl*. 2015;385(9979):1729-37.
122. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-8.
123. Venkategowda PM, Rao SM, Harde YR, Raut MK, Mutkule DP, Munta K, et al. Prone position and pressure control inverse ratio ventilation in H1N1 patients with severe acute respiratory distress syndrome. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med*. 2016;20(1):44-9.
124. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam P-P, Science M, Kuster SP, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5061.
125. Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, Martinez-Quintana ME, Lopez-Martinez A, Llamas N, et al. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2012;38(3):458-66.
126. Ploin D, Chidiac C, Carrat F, Cohen B, Javouhey E, Mayaud C, et al. Complications and factors associated with severity of influenza in hospitalized children and adults during the pandemic wave of A(H1N1)pdm2009 infections--the Fluco French cohort. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2013;58(1):114-9.
127. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Lond Engl*. 2015;385(9979):1729-37.
128. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557-82.

Bibliografía

129. National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network, Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, et al. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2019;380(21):1997-2008.
130. Sarda C, Palma P, Rello J. Severe influenza: overview in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care.* 2019;25(5):449-57.
131. Chawla R, Mansuriya J, Modi N, Pandey A, Juneja D, Chawla A, et al. Acute respiratory distress syndrome: Predictors of noninvasive ventilation failure and intensive care unit mortality in clinical practice. *J Crit Care.* 2016;31(1):26-30.
132. Hon K-LE, Tsang YCK, Chan LCN, Tsang HW, Wong KYK, Wu YHG, et al. Outcome of Encephalitis in Pediatric Intensive Care Unit. *Indian J Pediatr.* 2016;83(10):1098-103.
133. Nin N, Soto L, Hurtado J, Lorente JA, Buroni M, Arancibia F, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with 2009 influenza A(H1N1) virus infection with respiratory failure requiring mechanical ventilation. *J Crit Care.* 2011;26(2):186-92.

COMUNICACIONES A CONGRESOS



CERTIFICADO DE PARTICIPACIÓN

Maria Del Carmen Lorente Conesa, Maravillas-Nieves Alcazar Espin, Ana Burruezo López,
Maria Dolores Casado Mansilla, Gonzalo-Martín Quintanilla, Fernando Sotos Solano, Angel
Agamez Luengas,

Pablo Bayoumi Delis, Chunshao Hu Yang, Lourdes Salinero Gonzalez

Ha participado con la comunicación poster titulada:

**NUTRICIÓN EN PACIENTES INGRESADOS EN UCI AFECTADOS
POR INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA SECUNDARIA A
GRIPE**

en el XXXIII Congreso Nacional de la SENPE celebrado en
Las Palmas de Gran Canaria del 17 al 19 de mayo de 2018
organizado por la
Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral
y para que conste firma el presente certificado

Sergio Ruiz Santana
Presidente del Comité Organizador



CERTIFICADO DE PARTICIPACIÓN

Maria Del Carmen Lorente Conesa, Maravillas-Nieves Alcazar Espin, Ana Burruezo López,
Maria Dolores Casado Mansilla, Gonzalo-Martín Quintanilla, Fernando Sotos Solano, Antonia
Lopez Martinez,

Augusto Montenegro Moure, Chunshao Hu Yang, Ruben Andujar Espinosa

Ha participado con la comunicación poster titulada:

RELACIÓN GRAVEDAD DE ENFERMOS CRÍTICOS Y NUTRICIÓN EN PACIENTES INGRESADOS CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA SECUNDARIA A GRIPE

en el XXXIII Congreso Nacional de la SENPE celebrado en
Las Palmas de Gran Canaria del 17 al 19 de mayo de 2018
organizado por la
Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral
y para que conste firmo el presente certificado

Sergio Ruiz Santana
Presidente del Comité Organizador

**GRANADA**
2018

10 a 13 de JunioLIII CONGRESO NACIONAL SEMICYUC
Medicina Intensiva: atención VIP al paciente crítico

Nº de Comunicación: 094

El Dr. D. Luis Álvarez Rocha, Presidente del Comité Científico de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)

CERTIFICA

Que la Comunicación número 094, titulada:

ANÁLISIS DE LOS PACIENTES INGRESADOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS CON DIAGNOSTICO DE GRIPE.

De la que son autores,

Lorente Conesa, M.C . Casado Mansilla, M.D . Quintanilla , G . Sotos Solano, F.J . Burruezo López, A . Montenegro Moure, A . Torres Serrato, D . Agamez Luengas, A.A . López Martínez, A . Carrillo Alcaraz, A .

Hospital Morales Meseguer; Murcia . Hospital Morales Meseguerh; Murcia .

Ha sido presentada en el LIII Congreso Nacional de la SEMICYUC, celebrado en Granada del 10 al 13 de junio de 2018.

Y para que conste a todos los efectos oportunos firma la presente, en Granada, el 13 de junio de 2018.





Dr. Don Luis Álvarez Rocha
Presidente Comité Científico

SEMICYUC. Paseo de la Reina Cristina 36, 1º D. 28014 Madrid, España.
Tel.: +34 91 502 12 13 · Fax: +34 91 502 12 14 · www.semicyuc.org



257



Nº de Comunicación: 093

El Dr. D. Luis Álvarez Rocha, Presidente del Comité Científico de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)

CERTIFICA

Que la Comunicación número 093, titulada:

ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS ENTRE LAS NEUMONÍA COMUNITARIA POR GRIPE CON Y SIN AISLAMIENTO BACTERIANO CONCOMITANTE

De la que son autores,

Lorente Conesa, M.C . Quintanilla , G . Casado Mansilla, M.D . Sotos Solano, F.J . Montenegro Moure, A . Bayoumy Delis, P.S . López Gómez , L . Burruezo L, A . Alcazar Espín, M.V . Carrillo Alcaraz, A .

Hospital Morales Meseguer; Murcia . Hospital Morales Meseguerh; Murcia .

Ha sido presentada en el LIII Congreso Nacional de la SEMICYUC, celebrado en Granada del 10 al 13 de junio de 2018.

Y para que conste a todos los efectos oportunos firma la presente, en Granada, el 13 de junio de 2018.

Dr. Don Luis Álvarez Rocha
Presidente Comité Científico