



Neumonía Vírica

en el ámbito de la
medicina intensiva

**Conferencia
de Expertos
de la SOCMIC
2015**

Coordinadores

**Francisco Fernández Dorado
Pau Garro Martínez**

EDIKA MED

Neumonía Vírica

en el ámbito
de la medicina intensiva



Coordinadores

Francisco Fernández Dorado

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Delfos. Barcelona
Presidente de la Societat Catalana de Medicina Intensiva i Crítica

Pau Garro Martínez

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital de Granollers. Barcelona
Vicepresidente de la Societat Catalana de Medicina Intensiva i Crítica

EDIKA MED

© 2015 SOCMIC

Edita: EdikaMed, S.L.

Josep Tarradellas, 52 - 08029 Barcelona

ISBN: 978-84-7877-839-3

Impreso por: Arvato Bertelsmann

Depósito legal: B-7263-2015

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita de los titulares del Copyright, la reproducción parcial o total de esta obra. Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a EdikaMed, S.L. o a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar, escanear o hacer copias digitales de algún fragmento de esta obra.

Relación de autores

Andrés Vergés, Cristina

Unidad de Virus Respiratorios
Sección de Virología
Laboratorio de Microbiología
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Vall d'Hebron Institut de Recerca
Universitat Autònoma de Barcelona

Antón Pagarolas, Andrés

Unidad de Virus Respiratorios
Sección de Virología
Laboratorio de Microbiología
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Vall d'Hebron Institut de Recerca
Universitat Autònoma de Barcelona

Artigas Raventós, Antonio

Área de Críticos
Hospital de Sabadell
Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí
CIBERES
Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell

Garratalà Fernández, Jordi

Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL
Barcelona. Universitat de Barcelona

Ferrer Barberá, Carmen

Enfermera Supervisora
Enfermedades Infecciosas
y Control de Infecciones
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Gimferrer Arriaga, Laura

Unidad de Virus Respiratorios
Sección de Virología
Laboratorio de Microbiología
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Vall d'Hebron Institut de Recerca
Universitat Autònoma de Barcelona

de Haro López, Candelaria

Área de Críticos
Hospital de Sabadell
Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí
CIBERES
Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell

Martínez Martínez, María

Servicio de Medicina Intensiva
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona
CIBERES
Universitat Autònoma de Barcelona

Pedro-Botet, María Luisa

Unidad de Enfermedades Infecciosas
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Badalona. Barcelona
CIBERES
Universitat Autònoma de Barcelona

Pumarola Suñé, Tomàs

Unidad de Virus Respiratorios
Sección de Virología
Laboratorio de Microbiología
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Vall d'Hebron Institut de Recerca
Universitat Autònoma de Barcelona

Rello Condomines, Jordi

Servicio de Medicina Intensiva
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona
CIBERES
Universitat Autònoma de Barcelona

Rodríguez Oviedo, Alejandro H.

Coordinador Nacional del
GETGAG/SEMICYUC
Servicio de Medicina Intensiva
Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona
IISPV (Institut d'Investigació Sanitària Pere
Virgili) y URV (Universitat Rovira i Virgili)

Simonetti, Antonella F.

Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL.
Barcelona. Universitat de Barcelona

Torres Martí, Antoni

Servicio de Neumología
Hospital Clínic
IDIBAPS. CIBERES
Universitat de Barcelona

Trefler, Sandra

Project manager. Base de datos GETGAG
(Grupo Español de Trabajo Gripe A Grave)/
SEMICYUC
Servicio de Medicina Intensiva
Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona
IISPV (Institut d'Investigació Sanitària Pere
Virgili) y URV (Universitat Rovira i Virgili)

Vaquer Araujo, Sergi

Área de Críticos
Hospital de Sabadell.
Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí
CIBERES
Universitat Autònoma de Barcelona

Índice

Presentación	VII
1. Papel de los virus respiratorios en la etiología de la neumonía adquirida en la comunidad	1
Antonella F. Simonetti, Jordi Carratalà Fernández	
2. Interacción entre neumococo y otros virus respiratorios con especial énfasis en la gripe A (H1N1) pandémica de 2009	13
María Luisa Pedro-Botet	
3. Epidemiología e impacto de la gripe A (H1N1)pdm09 grave en las UCI españolas. Periodo 2009-2014	25
Sandra Trefler, Alejandro H. Rodríguez Oviedo	
4. Neumonía viral asociada a la ventilación artificial	39
Antoni Torres Martí	
5. Diagnóstico microbiológico de las neumonías virales	49
Andrés Antón Pagarolas, Laura Gimferrer Arriaga, Cristina Andrés Vergés, Tomàs Pumarola Suñé	

6. Medidas de aislamiento para pacientes con enfermedades víricas respiratorias en UCI	65
Carmen Ferrer Barberá	
7. Ventilación mecánica y soporte extracorpóreo en la hipoxemia refractaria.	81
Sergi Vaquer Araujo, Candelaria de Haro López, Antonio Artigas Raventós	
8. Virus respiratorios emergentes en cuidados intensivos	103
María Martínez Martínez, Jordi Rello Condomines	

Presentación

Las infecciones víricas del tracto respiratorios son una de las patologías más prevalentes a nivel mundial y, aunque puedan progresar a neumonía, tradicionalmente no se les había considerado como responsables de insuficiencia respiratoria con necesidad de ingreso en Cuidados Intensivos. En 1995 la incidencia de neumonía comunitaria por virus estaba alrededor del 3%. Su mejor conocimiento y la aparición de técnicas diagnósticas sitúa en los últimos años su tasa de incidencia entre el 15 y 54% de las neumonías adquiridas en la comunidad.

También en nuestras Unidades de Cuidados Intensivos ha cambiado sustancialmente la perspectiva desde la que abordamos los virus en las infecciones respiratorias graves. El conocimiento aportado en investigaciones recientes sobre el papel de los virus en las infecciones respiratorias, la experiencia y aprendizaje tras la pandemia de 2009, así como el desarrollo de técnicas diagnósticas y terapéuticas, nos está llevando a replantear nuestra asistencia. Por ello, hemos decidido revisar en profundidad este tema y dedicar

nuestra *Conferencia de Expertos de 2015*, la décima de la SOCMIC, a la *Neumonía vírica en el ámbito de la Medicina Intensiva*.

Gracias a la desinteresada colaboración de profesionales expertos en el tema, en el ámbito de la sanidad en Catalunya, se revisan el papel de los virus en las infecciones respiratorias.

El Dr. J. Carratalà nos hace una revisión más amplia del papel de los virus en las neumonías adquiridas en la comunidad. Tradicionalmente su gravedad, más que a la propia infección vírica por sí misma, se atribuía al riesgo por infección en personas inmunodeprimidas, frágiles o con patología crónica. La aparición en 2003 del síndrome respiratorio agudo grave causado por un coronavirus, la gripe por H5N1 y H7N9, y sobre todo la experiencia con la pandemia por gripe A (H1N1) en 2009, ha puesto en un primer plano el papel de los virus en las infecciones respiratorias agudas graves en los pacientes no inmunodeprimidos, aunque su frecuencia e impacto en los enfermos críticos sigue siendo controvertido. Se ha estudiado el papel del neumococo en

la neumonía bacteriana, especialmente con el *Streptococcus pneumoniae*. Coincidiendo con la pandemia de gripe A (H1N1) se ha visto un cambio de distribución en la tasa de neumonías neumocócicas. La Dra. M. L. Pedro-Botet nos hace una excelente revisión y presenta sus resultados. Hay evidencia de que el virus de la gripe favorece la neumonía neumocócica, probablemente por mecanismos de disrupción de barrera local y alteración de la respuesta inflamatoria.

Con la pandemia de la gripe A (H1N1), el Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis (GTelyS) de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) decidió hacer un sistema de notificación para recabar la información de los pacientes que ingresaban en las UCI españolas. El responsable de este registro, que se mantiene desde entonces, es el Dr. A. Rodríguez, que nos presenta los resultados. Las características epidemiológicas de los pacientes críticos españoles afectados por la gripe A (H1N1)pdm09 durante los últimos años nos enseña que se trata de una población joven (40-60 años), y que sigue afectando a personas sanas; 3 de cada 10 ingresados en UCI no tienen comorbilidad ni factores de riesgo. Es interesante observar que, aunque actualmente no tenga la misma relevancia en la sociedad, en el último año la tasa de ingresos por neumonía vírica fue igual a la 2010, y con similar mortalidad-comorbilidad. También, que, probablemente, por haber disminuido el nivel de alerta en los sistemas sanitarios, la respuesta sanitaria y el inicio de tratamiento antiviral actualmente está siendo más tardío.

El Dr. A. Torres ha trabajado en la coinfección viral en el paciente crítico y su papel en la

neumonía asociada a la ventilación mecánica. Históricamente asociamos la presencia de lesiones labiales-mucosas por virus de herpes simple a la neumonía neumocócica; y es conocida la alta incidencia de portadores de citomegalovirus en la población, pero su papel en la evolución de la enfermedad, portador o coinfección no ha sido suficientemente estudiado. Esto, a pesar de que hasta en el 30% de pacientes con neumonías bacterianas se han encontrado virus en su tracto respiratorio, y que la evolución y pronóstico de estos pacientes es peor, seguimos sin tener evidencia que nos ayude a saber en qué casos es una coinfección que debería ser tratada. Otro tema que nos hace reflexionar es el papel de los virus en las neumonías nosocomiales, a raíz de las publicaciones con infecciones por *mimivirus*.

El Dr. A. Antón hace una excelente revisión de los virus respiratorios, y de las técnicas diagnósticas que disponemos actualmente. El uso de pruebas de diagnóstico virológico eficaces y rápidos (antigenemia o reacción en cadena de la polimerasa), ha permitido la detección de una mayor prevalencia de virus en pacientes de UCI. La utilización de técnicas de amplificación genética también ha permitido la detección de virus previamente difíciles de identificar.

La señora C. Ferrer, enfermera de control de infecciones, nos hace una revisión y actualización de las medidas de aislamiento y prevención que debemos adoptar para las infecciones víricas en general, y para infecciones por virus específicos. Desde las medidas de aislamiento para evitar transmisión nosocomial, la limpieza y desinfección de superficies y equipos, y las recomendaciones para los equipos de protección personal.

El Dr. A. Artigas revisa las estrategias de ventilación en los pacientes con insuficiencia respiratoria severa, con especial énfasis en la utilización de la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en los pacientes adultos. En España, en comparación con los países de nuestro entorno, la ECMO no se ha incorporado a las técnicas de cuidado de los pacientes críticos. Su indicación podría estar limitada a pacientes con proceso respiratorio agudo, muchas veces con fracaso respiratorio como única disfunción grave, y buen pronóstico vital si supera el proceso, como nos ocurre en casos de neumonía vírica en pacientes jóvenes y sin comorbilidad.

Por último, el Dr. J. Rello hace una revisión de los principales virus en las infecciones respiratorias graves y de las estrategias terapéuticas. Actuamos muy a menudo de forma empírica, ajustamos los tratamientos desconociendo si persiste replicación viral. Tampoco ha habido un significativo avance en el tratamiento con nuevos antiretrovirales, ni estrategias de combinación, como en otras infecciones víricas crónicas. Además, en los

últimos años están apareciendo una serie de agentes etiológicos emergentes como adenovirus, coronavirus y las fiebres hemorrágicas virales que son menos frecuentes pero tienen un gran impacto sobre la salud pública, muy relevante, aunque queda fuera de los objetivos de esta revisión.

En mi nombre, en el de la Junta Directiva y del Comité Científico de SOCMIC, y del soporte administrativo de L'Acadèmia, gracias a todos los asistentes a la Conferencia. A ellos, y a los que tienen la oportunidad de revisar el libro, si con los temas presentados hemos conseguido abrir una reflexión sobre cómo atendermos a los pacientes con neumonía vírica, nos damos por satisfechos. Creemos que es necesario investigar, en colaboración, de forma multidisciplinar, para mejorar el nivel de evidencia científica de las decisiones y atención que tomamos en nuestra práctica asistencial en estos pacientes.

Francisco Fernández Dorado
Presidente de la Societat Catalana
de Medicina Intensiva i Crítica

1

Papel de los virus respiratorios en la etiología de la neumonía adquirida en la comunidad

Antonella F. Simonetti, Jordi Carratalà Fernández

Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. Barcelona. Universitat de Barcelona

Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) continúa siendo uno de los principales problemas de salud pública en todo el mundo. Concretamente, según datos recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), es la cuarta causa de mortalidad, tras la cardiopatía isquémica, las enfermedades cerebrovasculares y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) [1]. Hasta hace pocos años, el papel de los virus en la etiología de la NAC había merecido escasa atención, probablemente por la ausencia de métodos diagnósticos rápidos y la falta de agentes antivirales específicos. Sin embargo, durante la pasada década hemos asistido a notables avances en el conocimiento de las neumonías virales. La disponibilidad de pruebas diagnósticas moleculares (PCR) ha aumentado la capacidad de detectar de forma rápida una am-

plia batería de virus respiratorios. Es probable que en los estudios epidemiológicos previos a la incorporación de tales técnicas diagnósticas, la función de determinados virus en las infecciones respiratorias haya sido subestimada [2-4]. Por otra parte, la aparición de nuevos antivirales activos frente a la influenza permite el tratamiento de las infecciones producidas por estos microorganismos.

En los últimos años se han identificado nuevos virus causantes de NAC, como metapneumovirus humano (MPVh), coronavirus NL63 y HKU1, y bocavirus humano. Por otro lado, la epidemia de síndrome respiratorio agudo y grave (SARS) —causada por un nuevo coronavirus (SARS-COV)— en 2003, el nuevo MERS (coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio), la pandemia de gripe por el virus influenza A (H1N1) pdm09 y los nuevos virus de gripe aviaria,

han hecho reconsiderar su intervención como causa potencial de neumonía grave.

En este capítulo revisamos epidemiología, diagnóstico, manifestaciones clínicas y tratamiento de la NAC en pacientes adultos producida por virus respiratorios comunes.

Epidemiología

De acuerdo con datos de la OMS, se ha estimado que cada año mueren alrededor de 3 millones de personas a causa de infecciones respiratorias bajas, principalmente neumonía [1]. En Europa se ha estimado una prevalencia de neumonía de 5-10 casos cada 1.000 habitantes/año, que aumenta a más de 15 casos por cada 1.000 habitantes/año en pacientes mayores de 65 años [5].

En las diferentes series publicadas, la frecuencia de los virus como causa de NAC varía de un 2 a un 35% [6-8], según las poblaciones estudiadas y las técnicas diagnósticas utilizadas. Los virus influenza continúan siendo los principales causantes de NAC, seguidos con distinta frecuencia, según las series y poblaciones analizadas, por otros virus respiratorios, como virus sincitial respiratorio (VSR), rinovirus, adenovirus, virus parainfluenza, coronavirus, MPVh y bocavirus humano.

En una revisión reciente [9] de 10 estudios de NAC en adultos, en los que se utilizó la PCR como método diagnóstico, y que incluye un total de 2.910 episodios, alrededor de un tercio de los mismo estuvo producido por virus: influenza (8%), rinovirus (6%), coronavirus (5%), VSR (3%), virus parainfluenza (2%) y adenovirus (2%).

En un estudio de 183 pacientes hospitalizados con NAC, Lieberman y cols. [10] documentaron una frecuencia de etiología viral del 31,7%. Estos investigadores realizaron una PCR para virus respiratorios en frotis faríngeo, frotis orofaríngeo y lavado nasal en los pacientes con NAC y, también, en dos grupos controles: pacientes ambulatorios con infección respiratoria alta sin neumonía, en los que se identificó la presencia de virus en el 51%, y controles sanos, en los que la presencia de virus respiratorios fue del 7,1%. A la luz de estos hallazgos, los autores consideran razonable pensar que aproximadamente el 25% de los casos de NAC pueden estar ocasionados por virus.

En un estudio poblacional llevado a cabo en el País Vasco [11], en el que se documentaron 700 pacientes adultos con NAC y en el que se utilizaron técnicas de inmunofluorescencia para determinar la presencia de determinados virus respiratorios (influenza A y B, parainfluenza 1 y 3, adenovirus y VSR), la frecuencia de virus fue del 10% en los pacientes hospitalizados y del 18% en los ambulatorios. La presencia de virus fue mayor en los pacientes mayores de 65 años. Los pacientes hospitalizados con NAC en los cuales se detectó la presencia de virus, presentaban también frecuentemente infección bacteriana.

Normalmente, los virus respiratorios siguen patrones estacionales de actividad: el VSR circula mayoritariamente a finales de otoño, los virus influenza principalmente en invierno y los rinovirus causan epidemias en primavera y otoño. Otras familias de virus están presentes durante todo el año [12]. Los virus influenza causan brotes epidémicos cada invierno, de intensidad variable, afectando entre el 5 y

30% de la población, con un grado muy variable de morbilidad y mortalidad, que aumenta en los pacientes de mayor edad y en los que presentan comorbilidades [13]. Durante la pandemia del virus influenza en el año 1918, se observó que la neumonía era una complicación frecuente y grave. Durante la pandemia de gripe asiática de 1957-1959, Louria y cols. documentaron la posible existencia tanto de la neumonía viral primaria como de la coinfección por influenza y bacterias, que puede ser concomitante u ocurrir en dos tiempos [14]. Actualmente, en pacientes de edad avanzada con altas tasas de vacunación se ha demostrado que el 2-6% de la población desarrolla gripe en cada temporada y, de estos, el 5% neumonía. Alrededor del 30% de los pacientes ingresados por gripe presentan infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax [15].

La gripe pandémica en el 2009 por el virus influenza A (H1N1)pdm09 afectó a personas de más de 200 países, causando alrededor de 18.000 decesos. El mayor número de enfermos críticos se produjo entre los adultos de alrededor de 40 años de edad, y la mitad de los casos cursaron con neumonía viral. En el Reino Unido, el 29% de los pacientes ingresados con este virus presentaba neumonía [16]. En una cohorte de pacientes hospitalizados por gripe durante la pandemia de 2009 en 13 hospitales españoles, se evidenció la presencia de neumonía en el 43% de los casos, y el 17% de ellos cursaron con coinfección bacteriana, mayoritariamente por *Streptococcus pneumoniae*. La presencia de neumonía en los pacientes infectados por este virus se asoció a un mayor número de complicaciones, ingreso en unidades de cuidados intensivos, necesidad de ventilación

mecánica y aumento de la mortalidad hospitalaria. La coinfección bacteriana se ha asociado a un peor pronóstico. Se ha sugerido que la administración precoz de oseltamivir podría haber condicionado un mejor pronóstico en los pacientes con neumonía por virus influenza A (H1N1) pdm09 [17].

El VSR, además de la bien conocida importancia en pediatría, es reconocido cada vez con mayor frecuencia como una eventual causa de infección respiratoria en adultos, especialmente en los pacientes más ancianos, en los inmunodeprimidos y en los afectados de patologías crónicas. Se ha documentado presencia de VSR hasta en el 10% de infecciones respiratorias en pacientes que viven en residencias de ancianos o frecuentan centros de día [18]. En un estudio poblacional, la infección por VSR ocurrió entre el 3 y el 7% de ancianos sanos y entre el 4 y el 10% de adultos considerados de alto riesgo por padecer enfermedades crónicas. El 2-7% de las infecciones por VSR se complicaron con el desarrollo de neumonía [15]. Los coronavirus son los segundos agentes patógenos más frecuentes como causa del resfriado común. La atención por los coronavirus aumentó en todo el mundo a partir de 2002, cuando se identificó un nuevo coronavirus, el SARS-COV, como responsable de la epidemia de SARS.

En estudios en los que se llevó a cabo una búsqueda sistemática de virus en el tracto respiratorio, se ha documentado la presencia de coronavirus en el 2-6% de casos de adultos con NAC [19,20]; se han descrito casos de NAC por coronavirus en adultos sanos y de neumonía grave en pacientes trasplantados [21].

El MPVh se describió en 2001 y desde entonces se han identificado casos esporádicos de neumonía y también brotes de infección por este virus en centros de crónicos. En una serie de pacientes ingresados con diagnóstico de infección por MPVh, el 27% presentaba neumonía y la mortalidad se situó alrededor del 7% [22]. La neumonía por MPVh se ha asociado a una mayor gravedad en los pacientes frágiles, con enfermedades crónicas de base. En un estudio realizado en dos hospitales en Francia entre 2007 y 2011, se documentaron 13 casos de neumonía en 54 pacientes hematológicos con infección por MPVh [23]; en todos los casos, se observó la presencia de nódulos centrilobulares en la tomografía computarizada (TC) de tórax. Es de destacar que en este estudio ningún paciente falleció a causa de la infección por MPVh, a pesar de la gravedad de las enfermedades hematológicas que presentaban.

Los rinovirus son la causa más frecuente de resfriado común; su papel, así como el de los bocavirus, como causa de NAC, sigue siendo un tema controvertido. A pesar de la documentación de casos de neumonía en los que

se identificaron rinovirus, especialmente en niños y en pacientes inmunodeprimidos, en la mayoría de los casos los virus fueron aislados a partir de muestras respiratorias altas en coinfección con otros microorganismos, por lo que su posible significado patógeno ha sido puesto en duda [24].

Los virus parainfluenza son causa frecuente de infecciones respiratorias en niños y causa reconocida de bronquiolitis y neumonías en esta población. Se han documentado casos de NAC por virus parainfluenza en niños e inmunodeprimidos y, anecdóticamente, en adultos sanos. En pacientes hospitalizados, se ha detectado su presencia entre el 0 y el 8% en pacientes con NAC [7,10,25]. En estudios realizados en residencia de ancianos se ha evidenciado aislamiento por estos virus en el 4-14% de infecciones respiratorias, con algún caso grave de neumonía. También se ha visto como pueden ser agentes precipitantes de neumonías bacterianas en este contexto [26].

Los adenovirus están implicados en brotes de neumonías, clásicamente descritos en reclutas militares [27].

Tabla 1. Virus asociados a neumonía adquirida en la comunidad en adultos

– Virus sincitial respiratorio	– Hantavirus
– Rinovirus	– Enterovirus
– Virus influenza A, B, y C	– Parechovirus
– Metapneumovirus humano	– Herpes virus humano 6 y 7
– Virus parainfluenza tipo 1, 2, 3 y 4	– Virus de Epstein-Barr
– Coronavirus tipo 229E, OC43, NL63, HKU1, SARS	– Virus Herpes Simplex
– Adenovirus	– Mimivirus
– Bocavirus humano	– Citomegalovirus
– Virus varicela-zoster	– Virus del sarampión

Diagnóstico

El diagnóstico de laboratorio de la NAC producida por virus se ha basado tradicionalmente en la detección de los virus o de los antígenos virales en muestras de las vías respiratorias altas (aspirados nasofaríngeos) o bajas (esputo inducido), con técnicas de inmunofluorescencia o mediante cultivos. También se han utilizado técnicas de serología para detectar el aumento en el título de anticuerpos específicos en dos muestras de sueros pareados (fase aguda y convalecencia), contra determinados tipos de virus. Con la introducción de la PCR, la capacidad en detectar los virus respiratorios ha aumentado de forma importante, e incluso se han descubierto en muestras respiratorias algunas especies virales difíciles de cultivar. A pesar de estos avances técnicos, el diagnóstico microbiológico de la neumonía viral sigue siendo complejo por la dificultad, en ocasiones, de obtener una muestra adecuada del tracto respiratorio inferior y, en particular, por la dificultad en distinguir colonización e infección.

En general, los métodos basados en la PCR son de dos a cinco veces más sensibles que los métodos diagnósticos tradicionales en la detección de virus respiratorios; esto es especialmente interesante en los adultos y ancianos, los cuales normalmente presentan una carga viral inferior respecto a los pacientes pediátricos [28]. Además, algunos virus respiratorios solo pueden ser detectados por PCR. Actualmente, se han desarrollado técnicas que permiten identificar hasta 15 diferentes especies de virus con la misma muestra (*Multiplex Real-time PCR*). La utilización de estas técnicas diagnósticas se está imple-

mentando en muchos centros en la práctica clínica rutinaria [29].

También hay que considerar que los cultivos virales precisan normalmente entre 3 y 14 días para dar los resultados, requieren experiencia técnica y son costosos en términos económicos y de tiempo de trabajo. Las técnicas de PCR combinan buena sensibilidad, especificidad y rapidez de resultados. La PCR en tiempo real, además de ser aún más rápida, permite el análisis cuantitativo de la carga viral, lo que podría tener importantes implicaciones para ayudar a diferenciar entre colonización e infección.

Manifestaciones clínicas

La capacidad de diferenciar la neumonía de causa vírica respecto a la bacteriana puede tener importantes implicaciones sobre el tratamiento. A pesar de los avances producidos en las pruebas diagnósticas microbiológicas, todavía no se obtiene el diagnóstico etiológico en la mitad de los casos de NAC. Por este motivo, se han intentado utilizar algunas variables clínicas para distinguir la neumonía viral de la bacteriana, aunque no existe un algoritmo capaz de diferenciar con certeza entre ambas clases de infecciones. Hay que considerar además que, con relativa frecuencia, virus y bacterias pueden coexistir.

Las características clínicas de la neumonía viral y bacteriana se solapan a menudo. Si bien es cierto que la neumonía neumocócica ocasiona con frecuencia un cuadro clínico bastante característico con inicio brusco, fiebre elevada, escalofríos, dolor pleurítico, expec-

toración purulenta, infiltrados alveolares con broncograma aéreo y leucocitosis, hay que considerar que, aún siendo la etiología más frecuente, solo representa una parte del conjunto de las NAC.

Durante la pandemia gripal del año 2009 se evidenció que los pacientes con neumonía viral primaria presentaban con menor frecuencia esputo purulento, taquicardia y, en la radiografía de tórax, menor frecuencia de derrame pleural que aquellos con coinfección bacteriana, mientras que mostraban más comúnmente infiltrados intersticiales difusos. La neumonía bilateral ocurrió en casi de la mitad de los pacientes [17].

La radiografía de tórax puede aportar información útil para intentar diferenciar la etiología de la NAC. Los infiltrados intersticiales con una distribución parcheada son generalmente más frecuentes en la neumonía viral, mientras los infiltrados alveolares, especialmente con un patrón de consolidación lobar, son sugestivos de infección bacteriana. Sin embargo, tanto los virus como las bacterias, por separado o concomitantemente, pueden manifestarse con un amplio espectro de manifestaciones radiológicas [30,31]. Por lo general, es muy frecuente la afectación multilobar en la neumonía vírica, mientras la presencia de derrame pleural ha sido asociada a infección bacteriana.

En los pacientes de edad avanzada y con comorbilidades, los virus pueden causar más frecuentemente neumonía y enfermedad grave. Hay múltiples factores implicados en este aumento de morbilidad, destacando el progresivo deterioro de la función del sistema inmunitario y los mecanismos de defensa res-

piratorios. El deterioro de este sistema puede comprometer el aclaramiento viral y favorecer la difusión de los virus hacia las vías respiratorias bajas, con un aumento de la inflamación en esta localización. En los ancianos, los síntomas clásicos de la gripe (fiebre elevada, odinofagia, rinorrea, mialgia, cefalea, etc.) pueden estar enmascarados, y en estos pacientes la neumonía por virus influenza puede manifestarse únicamente con fiebre de bajo grado y confusión [32,33].

Biomarcadores

La hipótesis de que la utilización conjunta de la PCR como método diagnóstico microbiológico y determinados biomarcadores, como la procalcitonina, pueda conducir a elaborar un algoritmo con un adecuado valor predictivo para el diagnóstico de la neumonía viral, es atractiva; esto permitiría un empleo más racional de los antibióticos en la NAC. Sin embargo, hasta el momento actual no existen estudios con una metodología adecuada que hayan sido capaces de demostrarlo.

En relación a los resultados de laboratorio en los pacientes con NAC, tanto las cifras de leucocitos como los valores de proteína C reactiva y procalcitonina son más elevados en la neumonía bacteriana frente a la neumonía viral. No obstante, ningún biomarcador presenta suficiente sensibilidad y especificidad para ser utilizado como única herramienta diagnóstica. Diversos estudios han analizado la posible utilidad de la procalcitonina para identificar la infección bacteriana y como guía para la prescripción (inicio y duración) de antibióticos. La procalcitonina es una prohormona cuyos valores aumentan en las primeras 12

horas después del inicio de la infección, y se reducen a la mitad cuando la infección está controlada [34]. En relación a la neumonía, concentraciones de procalcitonina mayores de 0,5 µg/l apoyan el diagnóstico de infección bacteriana, mientras que con valores de procalcitonina repetidamente bajos, la infección bacteriana resulta poco probable. Sin embargo, la definición del posible papel de la procalcitonina para el manejo clínico rutinario de la neumonía es todavía sujeto de estudio [35].

En un estudio realizado en pacientes hospitalizados en unidades de críticos durante la pandemia H1N1 del 2009, Piacentini y cols. evidenciaron que, en pacientes con neumonía por el virus pandémico, tanto el número de leucocitos como los valores de proteína C reactiva y de procalcitonina eran inferiores a los encontrados en los pacientes con diagnóstico de neumonía neumocócica [36]. Un estudio multicéntrico, realizado en Francia, que incluyó 103 pacientes ingresados en unidades de críticos, documentó un aumento de los valores de procalcitonina en pacientes con coinfección viral y bacteriana frente a los enfermos que presentaban únicamente neumonía viral [37].

Los resultados de un metaanálisis reciente sobre la utilidad de la procalcitonina para distinguir a los pacientes con neumonía por influenza de los que presentaban coinfección bacteriana, sugieren que los valores elevados de dicho biomarcador poseen una elevada sensibilidad para detectar los pacientes con coinfección bacteriana pero una baja especificidad. Por esta razón, la determinación de procalcitonina puede ser utilizada como prueba de exclusión de coinfección bacteria-

na pero no como test independiente para su diagnóstico [38].

Coinfecciones

La relevancia clínica de la detección de diferentes especies virales en muestras respiratorias de pacientes con NAC al mismo tiempo y la asociación de estos hallazgos con la gravedad de la infección, permanece incierta. Existen todavía escasos datos sobre la interacción virus-virus *in vivo*. Parece que los virus puedan interactuar de forma sinérgica o de forma competitiva. Hay datos anecdóticos de como pacientes con coinfecciones virales presenten una neumonía más grave frente a los pacientes con infección producida por un solo tipo de virus [39].

A principios del siglo XX se pensaba que *Haemophilus influenzae* podía ser el agente etiológico de la gripe ya que se aislaba con relativa frecuencia en los pacientes con un síndrome gripal [40]. En las principales pandemias de gripe del siglo pasado, la mayoría de los decesos fueron debidos a neumonía bacteriana secundaria [41]. En la pandemia del virus influenza H1N1 del 2009, se documentó coinfección bacteriana entre el 4 y el 24% de los pacientes, condicionando una mayor mortalidad [42].

Hay un interés creciente en profundizar en el conocimiento de la interacción entre virus y bacterias en la patogénesis de la neumonía. Tradicionalmente, se ha pensado que la infección viral por diferentes mecanismos favorece la infección bacteriana concomitante o posterior. En diferentes series de NAC en adultos,

las infecciones mixtas por virus y bacterias se han documentado en alrededor del 15% de los casos [33,43].

Las combinaciones encontradas con mayor frecuencia incluyen a *S. pneumoniae* junto a rinovirus o virus influenza tipo A. Es indudable que con el avance en las técnicas diagnósticas y su implementación en la práctica clínica diaria para el diagnóstico etiológico de la NAC, las infecciones mixtas serán diagnosticadas cada vez con mayor frecuencia.

Los resultados de algunos estudios sugieren que las coinfecciones pueden producir una mayor respuesta inflamatoria y consecuentemente una mayor gravedad y mortalidad, como se ha evidenciado en coinfecciones por *Staphylococcus aureus* y virus influenza y *S. pneumoniae* con virus influenza o con rinovirus [33,44,45].

Tratamiento

Las posibilidades de tratamiento de la NAC producida por virus se limitan actualmente a los virus de la influenza. Para el tratamiento de la gripe existen dos clases de fármacos: los adamantanos (amantadina y rimantadina) y los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir). Los adamantanos inhiben los canales del calcio (M2) y así previenen la entrada del virus a las células del huésped; el problema es que la mayoría de cepas circulantes de influenza A son resistentes a tales fármacos que, además, son intrínsecamente ineficaces frente a los virus de la influenza B.

Los inhibidores de la neuraminidasa se estudiaron inicialmente en ensayos clínicos alea-

torizados que incluyeron niños y adultos con gripe no complicada, y demostraron una reducción de 1,25 días en la duración de los síntomas y una disminución del riesgo de complicaciones [46]. Hasta la pandemia por el virus de la gripe A (H1N1)pdm09 existían escasos datos en relación con el tratamiento en los pacientes con neumonía y/o que requerían hospitalización. A partir de la información obtenida de estudios realizados principalmente durante la pandemia, pero también antes y después de ella, parece que el inicio precoz con inhibidores de la neuraminidasa se asocia a un mejor pronóstico [17,47,48,49] y que es esencial para limitar la multiplicación viral y la respuesta inflamatoria.

Para el tratamiento de los otros virus respiratorios que pueden causar NAC, las opciones son, hoy por hoy, prácticamente inexistentes. Ribavirina es un fármaco con una amplia actividad antivírica *in vitro* que incluye VSR, hMPV, virus influenza y virus parainfluenza, pero hay pocos datos clínicos sobre su eficacia en humanos. La ribavirina para el tratamiento del VSR se ve limitada por la escasa eficacia y los importantes efectos adversos [15]. Cidofovir se ha usado anecdóticamente en casos graves de neumonía por adenovirus en pacientes inmunodeprimidos, con la limitación de su importante toxicidad [50].

Hay, por tanto, una necesidad urgente de nuevos fármacos antivirales activos frente a los virus de la influenza (incluidas cepas resistentes a adamantanos e inhibidores de la neuraminidasa) y para otros virus respiratorios. El VSR y el hMPV son dianas especialmente importantes para el desarrollo de nuevos fármacos, ya que un tratamiento eficaz para las infecciones producidas por tales virus podría

reducir eventualmente la mortalidad de un número importante de niños, pacientes inmunodeprimidos y ancianos frágiles [24].

No hay consenso en la actualidad sobre si los pacientes diagnosticados de neumonía viral deberían ser tratados de todas formas con antibióticos. Según la opinión de algunos expertos, la dificultad en excluir con seguridad la presencia de coinfección bacteriana en los pacientes con NAC producida por virus (principalmente influenza), hace aconsejable utilizar igualmente los antibióticos, especialmente en los pacientes hospitalizados por neumonía grave, al menos hasta disponer de los resultados de todos los exámenes microbiológicos [51].

La administración de corticosteroides por el tratamiento de la NAC de etiología viral es controvertido, y los resultados varían según el virus implicado. Está bien establecida la ineficacia de los corticoides en infecciones por VSR [52]. En el tratamiento de la SARS, los resultados de 26 estudios realizados no fueron concluyentes, sugiriendo incluso que los corticoides podrían ser perjudiciales en dicha infección [53]. Durante la pandemia por el virus de la gripe A (H1N1)pdm09, se administraron dosis altas de corticoides hasta en un tercio de los pacientes, pero, a la luz de los resultados disponibles, el uso de estos fármacos no se recomienda actualmente en cuanto parece poder prolongar la multiplicación viral e, incluso, aumentar la mortalidad [54].

Prevención

Se ha demostrado que la vacunación frente a la gripe estacional se asocia a unas impor-

tantes reducciones de la morbilidad y mortalidad relacionadas con los virus de la influenza. En esta dirección, en un estudio poblacional que incluyó 300.000 pacientes ancianos, la administración de la vacuna trivalente de la gripe se asoció a una reducción de la mortalidad por cualquier causa del 50% y a una reducción de las tasas de hospitalización por afecciones cardiacas y respiratorias frente a la población no vacunada [55].

Hasta ahora, no existen vacunas comercializadas para el VSR; se ha experimentado con varios tipos pero con escaso éxito, aunque hay ensayos clínicos en marcha. Hace años, se utilizó una vacuna oral contra los adenovirus de tipo 4 y 7 para prevenir brotes de estas infecciones entre las reclutas militares en Estados Unidos.

En conclusión, con la excepción de los virus de la gripe, no hay todavía vacunas eficaces y seguras contra los otros virus respiratorios comunes. Estas vacunas podrían tener un impacto importante en la NAC, previniendo tanto la neumonía primaria viral como las infecciones bacterianas concomitantes o secundarias a la infección vírica.

Bibliografía

1. WHO. Revised global burden of disease estimates 2012. Disponible en: http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/en/. Acceso: 19 ene 2015.
2. File TM. Community-acquired pneumonia. *Lancet*. 2003;362:1991-2001.
3. Durrington HJ, Summers C. Recent changes in the management of community-acquired pneumonia in adults. *BMJ*. 2008;336:1429-33.
4. Lim WS, Baudoin SV, George RC, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of com-

- munity acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64 Suppl III:iii1-5.
5. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67:71-9.
 6. Marcos MA, Camps M, Pumarola T, et al. The role of viruses in the etiology of community-acquired pneumonia in adults. *Antivir Ther*. 2006;11:351-9.
 7. Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax*. 2008;63:42-8.
 8. Johnstone J, Majumdar SR, Fox JD, Marrie TJ. Viral infection in adults hospitalized with community acquired pneumonia: prevalence, pathogens and presentation. *Chest*. 2008;134:1141-8.
 9. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011;377: 1264-75.
 10. Lieberman D, Shimoni A, Shemer-Avni Y, et al. Respiratory viruses in adults with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2010; 138(4):811-6.
 11. Capelastegui A, España PP, Bilbao A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in a population-based study: link between etiology and patients characteristics, process-of-care, clinical evolution and outcomes. *BMC Infectious Diseases*. 2012;12:134.
 12. Mäkelä MJ, Puhakka T, Ruuskanen O, et al. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol*. 1998;36:539-42.
 13. Schoub B, Martin D. Influenza pandemic preparedness. WHO; 2006. Disponible en: [http:// www.who.int/csr/disease/influenza/southafricaplan.pdf](http://www.who.int/csr/disease/influenza/southafricaplan.pdf).
 14. Louria DE, Blumenfeld HL, Ellis JT, et al. Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958. II. Pulmonary complications of influenza. *J Clin Invest*. 1959;38:213-65.
 15. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, et al. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med*. 2005;352:1749-59.
 16. Nguyen-Van-Tam JS, Openshaw PJM, Hashim A, et al. Risk factors for hospitalization and poor outcome with pandemic A/H1N1 influenza: United Kingdom first wave (May-Sept. 2009). *Thorax*. 2010;65:645-51.
 17. Viasus D, Paño-Pardo JR, Pachón J, et al. Pneumonia complicating pandemic (H1N1) 2009: risk factors, clinical features, and outcomes. *Medicine*. 2011;90: 328-36.
 18. Falsey AR, McElhane J, Beran J, et al. Respiratory syncytial virus and other respiratory viral infections in older adults with moderate to severe influenza-like illness. *JID*. 2014;209:1873-81.
 19. Dare RK, Fry AM, Chittaganpitch M, et al. Human coronavirus infections in rural Thailand: a comprehensive study using real-time reverse-transcription polymerase chain reaction assays. *J Infect Dis*. 2007;96:1321-8.
 20. Woo PCY, Lau SKP, Tsoi H-W, et al. Clinical and molecular epidemiological features of coronavirus HKU1-associated community-acquired pneumonia. *J Infect Dis*. 2005;192: 1898-907.
 21. Garbino J, Crespo S, Aubert JD, et al. A prospective hospital-based study of the clinical impact of non-severe acute respiratory syndrome (non-SARS)-related human coronavirus infection. *Clin Infect Dis*. 2006;43: 1009-15.
 22. Walsh EE, Peterson DR, Falsey AR. Human metapneumovirus infections in adults: another piece of the puzzle. *Arch Intern Med*. 2008;168:2489-96.
 23. Godet C, Le Goff J, Beby-Defaux A, et al. Human metapneumovirus pneumonia in patients with hematological malignancies. *J Clin Virol*. 2014;61:593-6.
 24. Pavia AT. What is the role of respiratory viruses in community acquired pneumonia; what is the best therapy for influenza and other viral causes of CAP? *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27:157-75.
 25. Templeton KE, Scheltinga SA, Van den Eeden WC, et al. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis*. 2005;41:345-51.
 26. Public Health Laboratory Service Communicable Disease Surveillance Centre. Parainfluenza infections in the elderly 1976-82. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983; 287:1619.
 27. Tucker SN, Tingley DW, Scallan CD. Oral adenoviral-based vaccines: historical perspective and future opportunity. *Expert Rev Vaccines*. 2008;7:25-31.
 28. Talbot HK, Falsey AR. The diagnosis of viral respiratory disease in older adults. *Clin Infect Dis*. 2010;50: 747-51.

29. Tiveljung-Lindell A, Rotzen-Östlund M, Gupta S, et al. Development and implementation of a molecular diagnostic platform for daily rapid detection of 15 respiratory viruses. *J Med Virol.* 2009;81:167-75.
30. Virkki R, Juven T, Rikalainen H, et al. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax.* 2002;57:438-41.
31. Franquet T. Imaging of pulmonary viral pneumonia. *Radiology.* 2011;260:18-39.
32. Falsey AR, Walsh EE. Viral pneumonia in older adults. *Clin Infect Dis.* 2006;42:518-24.
33. Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax.* 2008;63:42-8.
34. Gilbert DN. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. *J Clin Microbiol.* 2010;48:2325-9.
35. Schuetz P, Albrich W, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8:575-87.
36. Piacentini E, Sánchez B, Arauzo V, et al. Procalcitonin levels are lower in intensive care unit patients with H1N1 influenza A virus pneumonia than in those with community-acquired bacterial pneumonia. *J Crit Care.* 2011;26:201-5.
37. Cuquemelle E, Soulis F, Villers D, et al. Can procalcitonin help identify associated bacterial infection in patients with severe influenza pneumonia? A multicentre study. *Intensive Care Med.* 2011;37:796-800.
38. Wu MH, Lin CC, Huang SL, et al. Can procalcitonin tests aid in identifying bacterial infections associated with influenza pneumonia? A systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013;7:349-55.
39. Cilla G, Oñate E, Pérez-Yarza EG, et al. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: high rate of viral coinfection. *J Med Virol.* 2008;80:1843-9.
40. Deng JC. Viral-bacterial interactions –therapeutic implications. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013;7 Suppl 3:24-35.
41. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Pre-dominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis.* 2008;198:962-70.
42. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. *JAMA.* 2009;302:1872-9.
43. Luchsinger V, Ruiz M, Zunino E, et al. Community-acquired pneumonia in Chile: the clinical relevance in the detection of viruses and atypical bacteria *Thorax.* 2013;68:1000-6.
44. Seki M, Kosai K, Yanagihara K, et al. Disease severity in patients with simultaneous influenza and bacterial pneumonia. *Intern Med.* 2007;46:953-8.
45. Palacios G, Hornig M, Cisterna D, et al. Streptococcus pneumoniae coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza. *PLoS One.* 2009;4:e8540-4.
46. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, et al. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet.* 2006;367:303-13.
47. Lee N, Choi KW, Chan PK, et al. Outcomes of adults hospitalized with severe influenza. *Thorax.* 2010;65:510-5.
48. Lee N, Chan PK, Lui GC, et al. Complications and outcomes of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection in hospitalized adults: how do they differ from those in seasonal influenza? *J Infect Dis.* 2011;203:1739-47.
49. Roberts NA. Treatment of influenza with neuraminidase inhibitors virological implications. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2001;353:1895-7.
50. Darr S, Madisch I, Heim A. Antiviral activity of cidofovir and ribavirin against the new human adenovirus subtype 14a that is associated with severe pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2008;47:731-2.
51. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44 Suppl 2:S27-72.
52. Jartti T, Vanto T, Heikkinen T, Ruuskanen O. Systemic glucocorticoids in childhood expiratory wheezing: relation between age and viral etiology with efficacy. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:873-8.

53. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006;3:e343.

54. Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med.* 2010;362:1708-19.

55. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *New Engl J Med.* 2003;348:1322-32.

2

Interacción entre neumococo y otros virus respiratorios con especial énfasis en la gripe A (H1N1) pandémica de 2009

María Luisa Pedro-Botet

Unidad de Enfermedades Infecciosas
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)
CIBERES. Universitat Autònoma de Barcelona

La interacción entre neumococo y virus respiratorios se produce a nivel individual y poblacional. A nivel individual, esta interacción se ha estudiado mediante estudios *in vitro*, modelos animales y en el hombre. A nivel poblacional, se han realizado estudios epidemiológicos sobre eficacia cruzada de las vacunas antigripal y antineumocócica y mediante estudios clínicos uni y multicéntricos [1].

En este capítulo se exponen los detalles de un estudio multicéntrico realizado en el área de Barcelona que pone de manifiesto la interacción a nivel poblacional entre neumococo y gripe A (H1N1) pandémica (GAP) de 2009 [2]. Los datos de este estudio se sitúan cronológicamente entre 2008 y 2010 y, por ello, en el texto y especialmente en la discusión

del trabajo, se hace mención a la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente, la entonces vigente y no la 13 valente, de la que dispusimos en España más tarde.

Streptococcus pneumoniae es causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo y responsable de síndromes clínicos diversos. El hábitat natural de neumococo es la nasofaringe, y los niños son su principal reservorio. La introducción en Estados Unidos en el año 2000 y en España en el 2001 de la vacuna antineumocócica heptavalente (PCV-7) se ha asociado a una disminución de la incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) causada por serotipos incluidos en la misma en niños y en adultos [3,4].

La incidencia de la enfermedad neumocócica en cualquier población está claramente influenciada por la localización geográfica, prevalencia de los diferentes serotipos, edad y situación vacunal, y parece estar asociada a la presencia de infecciones respiratorias víricas, como la gripe. Además, se han correlacionado casos de ENI ocasionados por serotipos no vacunales con brotes estacionales de virus respiratorio sincitial (VRS), gripe y metapneumovirus humanos [5]. Asimismo, otro estudio ha correlacionado temporalmente el número de casos de ENI por semana y los aislamientos semanales de VRS y de gripe, siendo evidente un incremento en la incidencia de la ENI coincidiendo con la circulación de estos virus en la comunidad [6].

Durante la GAP de 2009 se describió un aumento en la hospitalización de niños con neumonía complicada con empiema, la mayoría de ellos causados por *S. pneumoniae* [7]. Además se registró un incremento en la incidencia de la ENI coincidiendo con el inicio del brote de la gripe A en Denver, Colorado, uno de los centros de vigilancia de los CDC (Centers for Disease Control) en Estados Unidos [8]. En Cataluña, los primeros casos de la GAP aparecieron durante la semana 24 y adquirieron su tasa máxima durante las semanas 42 a 48 (de 12 de octubre de 2009 a 29 de noviembre de 2009) [9].

Nuestra hipótesis fue que la distribución, así como las características epidemiológicas y demográficas de la ENI durante el periodo epidémico de la GAP en 2009, fueron distintas a las observadas durante el mismo periodo en 2008 y 2010.

Los objetivos de este trabajo fueron analizar las características epidemiológicas y demo-

gráficas de la ENI durante el periodo epidémico de la GAP del 2009 y compararlas con las observadas durante los mismos periodos de los años 2008 y 2010 y analizar la tendencia en la distribución de los serotipos de *S. pneumoniae* durante el periodo epidémico de la GAP del 2009 y compararla con los mismos periodos de los años 2008 y 2010.

Pacientes y métodos

Se incluyeron de forma prospectiva todos los casos de ENI ocurridos en 2008, 2009 y 2010 mediante los sistemas de vigilancia de 3 hospitales universitarios, Germans Trias i Pujol de Badalona, Vall d'Hebron de Barcelona y Corporació Parc Taulí de Sabadell, con 670, 1.192 y 515 camas, respectivamente, que cubren de forma global una población de 1.483.781 habitantes > 18 años. Los casos de ENI registrados durante las semanas 42 a 48 fueron analizados retrospectivamente, tras identificar este periodo como el periodo pico de la GAP, 2009.

- *Pacientes.* La ENI se definió como el aislamiento de *S. pneumoniae* en muestras estériles: sangre, LCR, líquido pleural, líquido ascítico o articular y humor acuoso en adultos > 18 años.
- *Método.* Los casos de ENI detectados entre las semanas 42 y 48 de 2009 fueron comunicados en cada hospital por el microbiólogo a los clínicos responsables del estudio, quienes a su vez recogieron las siguientes variables: edad y sexo, vacuna antineumocócica polisacárida 23-V (PPV-23V) previa, con origen comunitario o nosocomial de la infección, enfermedades subyacentes, síndromes clínicos de la ENI, evolución clínica de los episodios y datos

microbiológicos, como tipo de muestra en la que se aisló el neumococo, detección de antígeno en orina y coinfección con GAP, 2009.

Asimismo, se evaluaron tendencias en el número de casos y en la incidencia de la ENI durante el periodo de 7 semanas y de todo el año 2009 en los 3 hospitales participantes, y se compararon estos resultados con los datos obtenidos durante los mismos periodos de 2008 y de 2010, respectivamente. Se utilizó el número total de habitantes de las áreas de influencia de los 3 hospitales (1.476.293 para 2008, 1.483.781 para 2009, y, 1.500.000 para 2010 como denominador).

Cepas bacterianas y serotipado

Las cepas de *S. pneumoniae* fueron serotipadas por la técnica de Quellung. Las cepas de *S. pneumoniae* ATCC 6303 y *S. pneumoniae* ATCC 49619 fueron utilizadas como cepas control.

La distribución de los serotipos identificados durante las 7 semanas de 2009 fue comparada con la correspondiente a los mismos periodos de 2008 y de 2010, con especial énfasis en los serotipos no incluidos en la vacuna heptavalente.

Definición de periodo epidémico de la GAP, 2009

Semanas con incidencia de GAP > 100 casos/10⁵ habitantes en Cataluña. Basados en los datos del sistema público sanitario catalán, el periodo epidémico de la GAP ocurrió entre las semanas 42 y 48 en el año 2009 (de 12 de octubre a 29 de noviembre) [9].

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS para Windows, versión 14.0 (SPSS), Epi Info, versión 6.0 y SAS, versión 9.2. Las variables cualitativas de 2008, 2009 y 2010 fueron comparadas utilizando los test de Fisher y Chi cuadrado. Para el análisis de las variables cuantitativas, se utilizaron el análisis de la varianza (ANOVA) y el test de Kruskal-Wallis. La incidencia de la ENI se definió como el número de episodios por 100.000 habitantes. El número de casos durante el periodo epidémico de la GAP de 2009 y durante todo el año fueron comparados con los datos obtenidos en los mismos periodos en 2008 y 2010 mediante cálculo de la regresión de Poisson (PROC GLIMMIX).

Resultados

Incidencia anual y durante el periodo de estudio (7 semanas) de la ENI en 2008, 2009 y 2010

Durante 2009, 203 pacientes presentaron episodios de ENI (55 en el HGTiP, 97 en el HVH y 51 en el HS), comparado con los 182 (55 en el HUGTiP, 72 en el HVH y 55 en el HS) ocurridos durante 2008 y los 139 (39 en el HUGTiP, 65 en el HVH y 35 en el HS) durante 2010. Comparada con 2008 y 2010 (12,32 y 9,26 por 100.000 habitantes, respectivamente), la incidencia anual de la ENI en 2009 (13,68) aumentó, aunque no uniformemente, en todos los centros participantes en un 10 y un 40%, respectivamente.

El 21,1% de casos de ENI (43 de 203) ocurrieron entre las semanas 42 y 48 en 2009,

coincidiendo con el periodo epidémico de la GAP (10 en el HUGTiP, 21 en el HVH y 12 en el HS) comparado con 29 de los 182 (15,9%) (9 en el HUGTiP, 8 en el HVH, y 12 en el HS) durante 2008 y 22 de los 139 (15,8% (4 en el HUGTiP, 12 en el HVH y 6 en el HS) registrados en 2010 ($p = 0,3$) (fig. 1). De hecho, la incidencia de la ENI durante el periodo de estudio de las 7 semanas aumentó de 1,96/100.000 en 2008 a 2,89/100.000 en 2009 y volvió a disminuir a 1,46/100.000 habitantes en 2010 ($p = 0,02$), según modelo de regresión de Poisson.

Características epidemiológicas y demográficas de la ENI durante el periodo de estudio (semanas 42-48) de 2008, 2009 y 2010

Como se puede observar en la **tabla 1**, la mayoría de los pacientes de los 3 periodos de

estudio fueron varones, aunque las mujeres tendieron a ser más prevalentes (aunque de forma no significativa) en 2009. Durante los 3 periodos, más del 80% de los casos de ENI fueron adquiridos en la comunidad. Aunque no se registraron diferencias en el hecho de haber recibido la vacunación antineumocócica —7/25 (28%) frente a 14/32 (43,8%) frente a 6/18 (33,3%) en 2008, 2009 y 2010, respectivamente—, esta vacuna estuvo indicada por ser > 65 años y/o presentar enfermedades crónicas subyacentes) significativamente más frecuentemente en 2010 (21/22, 95,4%) que en 2009 (28/43, 65,1%) y que en 2008 (20/29, 68,9%) ($p = 0,03$). De hecho, 12 pacientes (41,4%) en 2008, 12 (27,9%) en 2009 y 15 (68,2%) en 2010 fueron > 65 años y 8 pacientes (47,1%) en 2008, 16 (51,6%) en 2009 y 6 (85,7%) en 2010 tuvieron al menos 1 enfermedad subyacente ($p > 0,05$) para la que la PPV-23 está recomendada, a pesar de ser pacientes < 65 años.

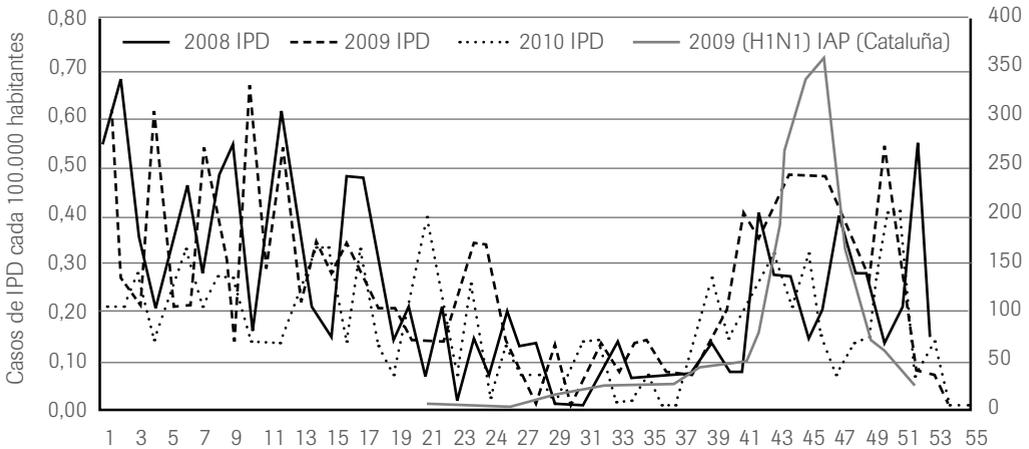


Figura 1. Incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva por año y semana en adultos > 18 años e incidencia de la gripe A pandémica H1N1 2009 en Cataluña. IPD: enfermedad neumocócica invasiva. IAP: gripe A (H1N1) pandémica [9]. Los valores de enfermedad neumocócica invasiva corresponden al eje izquierdo de ordenadas y los de la gripe A (H1N1) pandémica al eje derecho de ordenadas.

Tabla 1. Características epidemiológicas y demográficas de los episodios de enfermedad neumocócica invasiva durante el periodo de 7 semanas de estudio en 2008, 2009 y 2010^a

	2008	2009	2010	<i>p</i>
Número de casos	29	43	22	
Edad	59,5 (27-78)	53,5 (17-95)	68 (42-88)	0,004
Sexo (varones)	22 (75,9)	23 (53,5)	13 (59,1)	NS
Vacunación previa antineumocócica	7/25 (28)	14/32 (43,8)	6/18 (33,3)	NS
Indicación de vacuna antineumocócica ^b	20 (68,9)	28 (65,1)	21 (95,4)	0,03
Adquisición de la infección				
Comunidad	25/29 (86,2)	36/43 (83,7)	18/22 (81,8)	NS
Nosohusial	4/29 (13,8)	6/43 (14)	3/22 (13,6)	
Nosocomial	0	1/43 (2,3)	1/22 (4,5)	
Síndrome clínico				
Neumonía	27/29 (93,1)	34/43 (79,1)	20/22 (90,9)	NS
Meningitis	1/29 (3,4)	4/43 (9,3)	2/22 (9,1)	
Sepsis primaria	0	2/43 (4,7)	0	
Empiema pleural	6/29 (20,7)	5/43 (11,6)	1/22 (4,5)	
Peritonitis	1/29 (3,4)	1/43 (3,4)	0	
Endocarditis	0	1/43 (3,4)	0	

^a Los datos se presentan como n (%) excepto si se especifica de otro modo. ^b Para pacientes que cumplieron criterios para recibir la vacuna antineumocócica, como > 65 años y/o enfermedades subyacentes. NS: no significativo.

Los pacientes incluidos en 2008 y muy especialmente en 2010 fueron mayores que los registrados en 2009 (59,5 en 2008 y 68 en 2010 frente a 53,5 en 2009; $p = 0,04$) y tuvieron enfermedades de base de forma significativa más frecuente que en 2009 –19/29 (65,5%) en 2008 y 20/22 (90,9%) en 2010 frente a 27/43 (62,8%) en 2009; $p = 0,05$ –, siendo la insuficiencia cardíaca crónica, la insuficiencia renal crónica y las neoplasias malignas hematológicas las más prevalentes (tabla 2).

El origen de la ENI fue identificado en la mayoría de los pacientes, siendo la neumonía la más prevalente tanto en 2008 como en 2009 y en 2010. Sin embargo, se detectó un incremento no significativo de casos de meningitis ($n = 4$), sepsis de origen desconocido ($n = 2$) y endocarditis ($n = 1$) coincidiendo con la GAP de 2009 (tabla 1).

No se detectaron diferencias entre 2008, 2009 y 2010 en lo concerniente a las compli-

Tabla 2. Factores de riesgo y enfermedades subyacentes en pacientes con enfermedad neumocócica invasiva durante los periodos de 7 semanas de estudio en 2008, 2009 y 2010^a

	2008	2009	2010	p
Tabaquismo	18/29 (62,1)	25/43 (58,1)	11/22 (50)	NS
Alcoholismo crónico	6/29 (20,7)	8/43 (18,6)	3/22 (13,6)	NS
Al menos una de los siguientes	19/29 (65,5)	27/43 (62,8)	20/22 (90,9)	0,05
Diabetes	4/21 (19)	3/22 (13,6)	3/10 (30)	NS
Neoplasias hematológicas	0	3/43 (7)	3/22 (13,6)	0,06
Neoplasias solidas	6/29 (20,7)	7/43 (16,3)	3/22 (13,6)	NS
Neumopatía crónica	4/28 (14,3)	12/43 (27,9)	9/22 (40,9)	NS
Enfermedad neurológica	3/22 (13,6)	6/43 (14)	3/22 (13,6)	NS
Inmunosupresores	7/29 (24,1)	7/42 (16,3)	6/22 (27,3)	NS
Insuficiencia cardiaca	4/28 (14,3)	4/43 (9,3)	8/22 (36,4)	0,02
Cirrosis hepática	2/28 (7,1)	8/43 (18,6)	4/22 (18,2)	NS
Insuficiencia renal crónica	0	1/43 (2,3)	5/22 (22,7)	0,002
Infección por VIH	2/29 (6,9)	6/43 (14)	1/22 (4,5)	NS
Trasplante de órgano sólido	0	1/43 (2,3)	1/22 (4,5)	NS
Trasplante de progenitores hematopoyéticos	1/29 (3,4)	1/43 (2,3)	0	NS

^a Los datos se presentan como n (%), excepto si se especifica de otro modo. NS: no significativo.

caciones evolutivas de la ENI (20/29 —69% frente a 26/43 (60,5% frente a 17/22 (77,3%), respectivamente; $p > 0,05$)—, aunque la mortalidad a los 30 días fue mayor en pacientes con ENI en 2009 que en 2008 ($p = 0,05$) y 2010 ($p > 0,05$).

Se realizó un subanálisis centrado en el origen de la infección en los pacientes que falle-

cieron y se observó que la mortalidad de los pacientes con neumonía fue de 3,7% (2/20) en 2008, 17,6% (6/34) en 2009, y 10% (2/20) en 2010 ($p > 0,05$), siendo del 0% (0/1) para los que tuvieron una meningitis en 2008, 25% (1/4) en 2009 y 50% (1/2) en 2010 y del 50% para aquellos con sepsis primaria en 2009 (el único año en el que se registró sepsis primaria neumocócica).

Datos microbiológicos y tendencias observadas en la distribución de serotipos

La mayoría de los pacientes (88/94; 93,6%) presentaron un hemocultivo positivo y correspondieron 79 (89,8%) a una neumonía (9 con empiema pleural), 5 (5,7%) a una meningitis, 2 (2,3%) a una sepsis primaria, 1 (1,1%) a una peritonitis y 1 (1,1%) a una endocarditis infecciosa, sin diferencias apreciables entre los 3 años de estudio. La detección de antígeno en orina fue positiva en 45 de 65 (69,2%) episodios en los que se realizó esta técnica. 43 pacientes (95,6%) con antigenuria neumocócica positiva mostraron un hemocultivo positivo. En 2009, se constató coinfección con la GAP en 3 de 30 pacientes (10%) en los que constó que se había realizado un aspirado nasofaríngeo.

La **tabla 3** muestra que 84 cepas de neumococo fueron serotipadas durante los 3 años. La mayoría de los serotipos (78/84, 94%) no estuvieron incluidos en la PCV-7 y no se detectaron diferencias entre 2008 (26/28, 92,9%), 2009 (33/35, 94,3%) y 2010 (20/21, 95,2%). 10 serotipos no incluidos en la vacuna PCV-7 y 1 (el 9V) incluido en la PCV-7 no presentes en 2008, aparecieron en 2009 y volvieron casi a desaparecer (9/10) en 2010. Por el contrario los serotipos incluidos en la PPV-23 prevalecieron durante los periodos de estudio de los 3 años (62/84, 73,8%) y fueron significativamente más prevalentes en 2008 (25/28, 89,3%) que en 2009 (21/35, 60%) y que en 2010 (16/21, 76,2%) ($p = 0,02$).

Discusión

Los resultados de este estudio demuestran que durante las semanas 42 y 48, en las que la gripe A pandémica 2009 alcanzó el periodo epidémico en Cataluña, la incidencia de la ENI fue estadísticamente superior que en los mismos periodos de los años 2008 y 2010 (en los que no hubo gripe A pandémica 2009) en un área geográfica con casi 1,5 millón de habitantes adultos localizada en Barcelona.

En la actualidad, el riesgo de ENI parece asociarse a la presencia de infección vírica respiratoria como, por ejemplo, la gripe [1,5]. La asociación entre la gripe pandémica o estacional y la infección neumocócica es bien conocida desde hace algunas décadas [10] y puede radicar en la expresión exagerada del receptor neumocócico en células epiteliales respiratorias activadas a su vez por la infección vírica [1], aunque en esta serie solo se registró coinfección en algunos casos. Existen algunas publicaciones durante la gripe A pandémica del 2009 en las que destaca que las infecciones pulmonares bacterianas, principalmente las causadas por neumococo, ocurrieron en los pacientes con gripe A pandémica que fallecieron [11].

De hecho, la presencia de neumococo se correlacionó estrechamente con la gravedad de los casos de gripe A pandémica, definidos como los que requirieron ingreso hospitalario o murieron [12]. Como en nuestra serie, se observó una asociación temporal entre los casos de ENI y la exposición a virus respiratorios estacionales en un estudio prospectivo que incluyó 4.147 casos de ENI y observaron

Tabla 3. Distribución de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en 2008, 2009 y 2010

S	2008	2009	2010	En total
1	7/28 (25)	1/35 (2,9)	0	8/84 (9,5)
3	4/28 (14,3)	2/35 (5,7)	5/21 (23,8)	11/84 (13,1)
5	0	3/35 (8,6)	0	3/84 (3,6)
6C	0	0	1/21 (4,8)	1/84 (1,2)
7F	5/28 (17,9)	2/35 (5,7)	1/21 (4,8)	8/84 (9,5)
8	0	1/35 (2,9)	0	1/84 (1,2)
9V*	0	3/35 (8,6)	0	3/84 (3,6)
9N	1/28 (3,6)	1/35 (2,9)	1/21 (4,8)	3/84 (3,6)
10A	0	1/35 (2,9)	0	1/84 (1,2)
12F	0	1/35 (2,9)	2/21 (9,5)	3/84 (3,6)
13	0	4/35 (11,4)	0	4/84 (4,8)
14*	3/28 (10,7)	1/35 (2,9)	0	4/84 (4,8)
15A	0	1/35 (2,9)	0	1/84 (1,2)
16F	1/28 (3,6)	2/35 (5,7)	0	3/84 (3,6)
17F	1/28 (3,6)	0	1/21 (4,8)	2/84 (2,4)
19A	4/28 (14,3)	3/35 (8,6)	4/21 (19)	11/84 (13,1)
19F*	0	0	1/21 (4,8)	1/84 (1,2)
22F	0	1/35 (2,9)	1/21 (4,8)	2/84 (2,4)
23B	1/28 (3,6)	2/35 (5,7)	1/21 (4,8)	4/84 (4,8)
23A	0	0	1/21 (4,8)	1/84 (1,2)
24F	0	0	1/21 (4,8)	1/84 (1,2)
29	0	0	1/21 (4,8)	1/84 (1,2)
33F	0	1/35 (2,9)	0	1/84 (1,2)
35B	1/28 (3,6)	0	0	1/84 (1,2)
36	0	4/35 (11,4)	0	4/84 (4,8)
49	0	1/35 (2,9)	0	1/84 (1,2)

* Serotipos incluidos en la vacuna antineumocócica capsulada heptavalente.

una correlación entre la frecuencia semanal de casos de ENI y la frecuencia en el aislamiento semanal de VRS y de influenza [6].

En 2010, se publicó alguna evidencia en cuanto a la relación entre la difusión del virus de la gripe A H1N1, 2009 y la incidencia

de la ENI. Durante la pandemia de la gripe A H1N1 2009, se detectó un incremento en la hospitalización de los niños con neumonía complicada con empiema con respecto a datos históricos sobre las 4 estaciones, siendo neumococo el microorganismo más frecuentemente implicado [7]. Los autores afirman que, a pesar de que una asociación temporal no demuestra causalidad, el incremento en la frecuencia de empiemas puede representar un incremento de la neumonía bacteriana como complicación de la infección por H1N1 2009 [7]. Más recientemente, se ha demostrado que la gripe pandémica de 2009 tuvo un impacto significativo en la frecuencia de la hospitalización por neumonía neumocócica, especialmente en algunas franjas de edad y en Estados Unidos [13]. Además, el escaso número de coinfecciones en esta serie puede justificarse por el también escaso número de aspirados nasofaríngeos realizados en este estudio (3 de los 30 casos registrados en el periodo). Evidencia adicional radica en el incremento de casos de ENI entre adultos jóvenes de Denver coincidiendo con el incremento registrado en octubre de 2009 de las hospitalizaciones asociadas a la gripe [8]. Se han descrito brotes de enfermedad grave neumocócica tras gripe estacional y algunos estudios han mostrado una correlación entre ambas entidades [5,6].

Se han apreciado algunas diferencias demográficas y clínicas cuando se comparan los casos de ENI detectados entre las semanas 42 y 48 durante la GAP de 2009 con los registrados en el mismo periodo en 2008 y 2010; además, se correlacionaron con datos publicados por otros autores durante la GAP [8]. En primer lugar, los pacientes en 2009 fueron significativamente más jóvenes y, a

pesar de que el sexo masculino predominó en los 3 años de estudio, la proporción de mujeres fue particularmente elevada en 2009 comparada con la de 2008 y la de 2010. De hecho, la mayoría de casos de ENI registrados en Denver durante la GAP de 2009 afectaron a individuos entre 20 y 59 años, mientras que la mayoría de casos de ENI en años no pandémicos afectaron a individuos > 65 años [8]. Aunque la neumonía fue el síndrome clínico más frecuente durante los 3 años de estudio, se registró un discreto incremento de casos de sepsis primaria, endocarditis y meningitis en 2009. Los pacientes de 2009 tuvieron la prevalencia menor de enfermedades de base comparado con 2008 y 2010, y destacó un discreto aumento de ellas en 2010. A pesar de que los pacientes en 2009 fueron más jóvenes y tuvieron menos enfermedades subyacentes, la mortalidad en 2009 fue discretamente superior que en 2008 y en 2010 y similar (15-20%) a la de otras series no coincidentes con la GAP de 2009. Esto puede ser debido a aspectos dependientes del microorganismo, ya que la mortalidad de pacientes con neumonía fue claramente superior y se detectó un mayor número de pacientes con sepsis y con meningitis durante la GAP de 2009.

Los serotipos no incluidos en la PCV-7 prevalecieron y se mantuvieron estables durante los 3 años de estudio. Aunque en Estados Unidos se observó una disminución significativa en la incidencia de la ENI en niños y adultos de forma precoz tras la implantación de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente [14], el número de casos aumentó en adultos en Barcelona de forma tardía tras su implantación (2005-2007), coincidiendo con la expansión de serotipos no contenidos en

la PCV-7 [4]. A pesar de ello, la tasa de ENI por serotipos de la PCV-7 disminuyó en pacientes > 65 años sugiriendo el desarrollo de una inmunidad paralela y una reducción en la colonización de la población general por los 7 serotipos incluidos en ella [15]. La aparición durante la GAP de 2009 de 10 serotipos no incluidos en la PCV-7, y su desaparición poco después, en 2010, sugiere que la pandemia viral conllevó una expansión de la colonización orofaríngea por serotipos no incluidos en la PCV-7 (excepto en el caso del St 9V) y, por ende, la diseminación de estos serotipos, causando enfermedad invasiva en algunos de ellos.

A pesar de que los pacientes afectados de ENI en 2009 fueron más jóvenes y sanos, la mortalidad fue significativamente superior a la de 2008 y tendió a superar la de 2010. Consideramos que la relación entre neumococo y gripe debe entenderse a nivel poblacional más que a nivel individual. La mayoría de los adultos con riesgo de padecer una ENI no están completamente protegidos frente a *S. pneumoniae*, a pesar de la PPV-23 [16,17]. Además, sólo el 53,8% de los pacientes con riesgo de padecer una ENI habían sido vacunados previamente.

Por tanto, consideramos necesario abordar la prevención de la enfermedad neumocócica de forma distinta, reduciendo por una parte el reservorio de la colonización orofaríngea en los niños mediante la vacunación de todos los niños y, por otra, vacunando frente a la gripe a adultos y niños con factores de riesgo. Como en otros países del hemisferio norte, en España se podrían haber previsto algunos datos demográficos, epidemiológicos y clíni-

cos gracias a la rápida difusión de los datos vividos en los países del hemisferio sur [18]. Así pues, consideramos que se debería haber planteado una vacunación universal antineumocócica tanto en niños como en adultos, dado que la vacuna conjugada antineumocócica se ha asociado a una reducción en la hospitalización por gripe del 45% [19].

Las limitaciones de este estudio incluyen el hecho de que a pesar de ser un estudio multicéntrico, el número de episodios de ENI fue pequeño para hacer un estudio epidemiológico. Además, no se detectó el virus de la gripe A pandémica H1N1 2009 en un número significativo de pacientes y, en consecuencia, la tasa de coinfecciones se desconoce. No se registraron ni el índice de masa corporal ni el embarazo en todos los centros, por lo que no se analizaron estas variables. Los pacientes de las regiones de influencia de los distintos centros pudieron haber acudido a otros centros sanitarios del área. Sin embargo, el hecho de que el estudio abarque 3 años le da mayor credibilidad y minimiza el impacto de este factor. Finalmente, una asociación entre la gripe A pandémica y la ENI no implica necesariamente causalidad, ya que otros factores desconocidos hasta el momento pueden no haber sido descartados.

En conclusión, se ha observado un cambio en la distribución de los casos de ENI en adultos durante el año 2009 coincidiendo con la pandemia de la gripe A H1N1 en 3 hospitales situados en el área de Barcelona, lo que sugiere una estrecha relación entre la gripe y la ENI. Este estudio multicéntrico sugiere que una pandemia de gripe puede asociarse a cambios importantes en las características

de pacientes, de una parte, y serotipo y virulencia de neumococo, de otra, lo que a su vez puede comportar cambios importantes en la evolución y tasa de mortalidad de la ENI. En caso de la eclosión de una nueva pandemia viral, debería considerarse la necesidad de ampliar la cobertura pública de la indicación de la vacuna antineumocócica.

Nota de la autora

Parte de este texto ha sido publicado en el siguiente artículo: Pedro-Botet ML, Burgos J, Luján M, et al. Impact of the 2009 influenza A H1N1 pandemic on invasive pneumococcal disease in adults. Scand J Infect Dis. 2014;46:185-92.

Bibliografía

1. Moore DP, Dagan R, Mahdi SA. Respiratory viral and pneumococcal coinfection of the respiratory tract: implications of pneumococcal vaccination. *Expert Rev Respir Med.* 2012;6(4):451-65.
2. Pedro-Botet ML, Burgos J, Luján M, et al. Impact of the 2009 influenza A H1N1 pandemic on invasive pneumococcal disease in adults. *Scand J Infect Dis.* 2014;46:185-92.
3. Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, et al. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis.* 2008;46:174-82.
4. Ardanuy C, Tubau F, Pallares R, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease among adult patients in Barcelona before and after pediatric 7-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction, 1997-2007. *Clin Infect Dis.* 2009;48:57-64.
5. Ampofo K, Bender J, Sheng X, et al. Seasonal invasive pneumococcal disease in children: role of

- preceding respiratory viral infection. *Pediatrics.* 2008;122:229.
6. Talbot TR, Poehling KA, Hartert TV, et al. Seasonality of invasive pneumococcal disease: temporal relation to documented influenza and respiratory syncytial viral circulation. *Am J Med.* 2005;118:285-91.
7. Ampofo K, Herbener A, Blaschke AJ, et al. Association of 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection and increased hospitalization with parapneumonic empyema in children in Utah. *Pediatr Infect Dis.* 2010;29:905-9.
8. Nelson GE, Gershman KA, Swerdlow DL, et al. Invasive pneumococcal disease and pandemic (H1N1) 2009, Denver (Colorado), USA. *Emerg Infect Dis.* 2012;18:208-16.
9. Butletí Epidemiològic de Catalunya, Volum XXXI, N.º 6-13. Departament de Salut de Catalunya, 2010.
10. Bender JM, Ampofo K, Sheng X, et al. Parapneumonic empyema deaths during past century, Utah. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:44-8.
11. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) (USA, May-August 2009). Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(38):1071-4.
12. Palacios G, Hornig M, Cisterna D, et al. *Streptococcus pneumoniae* coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza. *PLoS One.* 2009;4(12):e8540.
13. Fleming-Dutra KE, Taylor TH, Link-Gelles R, et al. Effect of the 2009 Influenza A (H1N1) pandemic on invasive pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis.* 2013;207:1135-43.
14. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med.* 2003;348:1737-46.
15. Kayhty H, Auranen K, Nohynek H, et al. Nasopharyngeal colonization: a target for pneumococcal vaccination. *Expert Rev Vaccines.* 2006;5:651-67.
16. Ridda I, Macintyre CR, Linley R, et al. Immunological responses to pneumococcal vaccine in frail older people. *Vaccine.* 2009;27:1628-36.

17. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1): CD000422.

18. New South Wales Public Health Network (mcret@doh.health.nsw.gov.au). Progression and impact of

the first winter wave of the 2009 pandemic H1N1 influenza in New South Wales, Australia. www.euro-surveillance.org. Acceso: octubre 2009.

19. Madhi S, Klugman K, Group TVT. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus associated pneumonia. *Nat Med.* 2004;10:811-13.

3

Epidemiología e impacto de la gripe A (H1N1)pdm09 grave en las UCI españolas. Periodo 2009-2014

Sandra Trefler*, Alejandro H. Rodríguez Oviedo**

* Project manager. Base de datos GETGAG (Grupo Español de Trabajo Gripe A Grave)/SEMICYUC

** Coordinador Nacional del GETGAG/SEMICYUC

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona
IISPV (Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili) y URV (Universitat Rovira i Virgili)

Introducción

En junio de 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la primera pandemia de este siglo por el nuevo virus de la gripe A, ahora reconocido como A (H1N1)pdm09. Pocos meses después, y coincidiendo con el verano europeo, se registraron los primeros casos graves en España [1] y, desde entonces, el nuevo virus se ha mantenido en circulación como el tipo predominante, a excepción de la temporada invernal 2012 que no se observó su circulación. Hasta el presente (mayo de 2014), un total de 2.256 pacientes han sido ingresados en las 148 UCI españolas que han comunicado voluntariamente

los datos a la base (GETGAG) del Grupo de Trabajo Enfermedades Infecciosas y Sepsis (GTEIS) de la SEMICYUC [1-12].

A pesar de la elevada alarma social observada durante el año de la pandemia, y tal vez por razones sociopolíticas relacionadas con la gestión de la pandemia, la gripe A (H1N1)pdm09 ha quedado relegada del interés público, como lo demuestra la escasa vacunación aún dentro del colectivo de profesionales de la salud, a pesar de que la asistencia de pacientes graves afectados por esta enfermedad es creciente. Durante el desarrollo de este capítulo intentaremos resaltar no solo la epidemiología sino también algunas caracte-

terísticas particulares de la enfermedad y el impacto que adquiere cuando los pacientes requieren ingreso en la UCI.

Epidemiología

Un total de 963 casos graves de gripe A (H1N1)pdm09 fueron comunicados al registro GETGAG durante más de las 30 semanas que duró la pandemia, lo que significó un ingreso medio de pacientes en las UCI de 32 por semana. Durante el periodo invernal 2010-11 se observó recirculación del nuevo virus, que desplazó totalmente al virus estacional, condicionando el ingreso de 485 pacientes durante 11 semanas, lo que significó un incremento en los ingresos semanales (44) a UCI con respecto a la pandemia. Durante el invierno 2012 no se observó circulación del virus pandémico pero, nuevamente durante el periodo invernal 2013-14, el virus recirculó de forma predominante (> 97%) y condicionó el ingreso en UCI de 890 pacientes durante 14 semanas, lo cual equivale a 64 por semana, evidenciando que lejos de disminuir la frecuencia de pacientes asistidos en las UCI por gripe A (H1N1)pdm09, esta se ha incrementado considerablemente.

Características de los pacientes críticos con gripe A (H1N1)pdm09 en España

En la **tabla 1** presentamos las características epidemiológicas de los 2.338 pacientes in-

gresados en las UCI participantes del GETGAG desde 2009. Como se puede observar, si bien los pacientes en todos los periodos fueron jóvenes, la edad media fue significativamente superior en los periodos pospandemia. También se observó una mayor proporción de hombres afectados en el periodo 2010-11 respecto a los otros. La gravedad general de los pacientes, valorada al ingreso a UCI mediante la puntuación APACHE II y el compromiso orgánico cuantificado por la escala SOFA, fue significativamente superior en ambos periodos pospandémicos. A pesar de los esfuerzos realizados desde diversos organismos de salud a fin de concienciar a la población sobre la necesidad de una consulta precoz luego del inicio de los síntomas gripales, el tiempo medio transcurrido hasta el ingreso en el hospital fue superior a los 4 días en todos los periodos y significativamente superior en ambos periodos pospandemia. De forma similar, el tiempo transcurrido hasta el ingreso en la UCI se incrementó significativamente desde casi 2 días durante la pandemia hasta casi 4 días en 2014.

La principal causa de ingreso de los pacientes fue la neumonía viral primaria, por la cual ingresaron casi 7 de cada 10 pacientes (**fig. 1**). La coinfección respiratoria de origen comunitario fue significativamente más frecuente en los periodos pospandemia.

Comorbilidades

Tal como lo comunicaron otros autores [13-15], tres de cada 10 pacientes que ingresaron en UCI no presentaban comorbilidades o factores considerados de riesgo para adquirir

Tabla 1. Características demográficas de los 2338 pacientes ingresados en 148 UCI españolas por gripe A (H1N1)pdm09 desde 2009 al 2014.

Variables	Gripe A 2009 (n=963)	Gripe A 2010-11 (n=485)	Gripe A 2014 (n=890)
Edad en años			
Media (DE)	44,7 (14,9)	50,1 (14,4) ^a	55,1(14,6)*
Mediana (25%-75%)	44 (34-54)	51 (40-60)	56 (44-66) ^c
Sexo masculino, n(%)	532 (55,0)	316 (65,2) ^{a,b}	521 (58,5) ^c
APACHE II, media (DE)	13,9 (7,2)	16,3 (7,5) ^a	16,7 (7,6) ^a
SOFA, media (DE)	5,5 (3,5)	6,3 (3,8) ^a	6,4 (3,5) ^a
Días desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso al hospital, media (DE)	4,3 (2,6)	4,9 (3,5)	4,7 (4,0) ^a
Días desde el ingreso al hospital hasta la UCI, media (DE)	1,8 (2,0)	2,4 (3,8) ^a	2,6 (3,5) ^a

^a $p < 0,01$ para todas las comparaciones respecto de gripe A 2009; ^b vs. ^c $p < 0,01$.

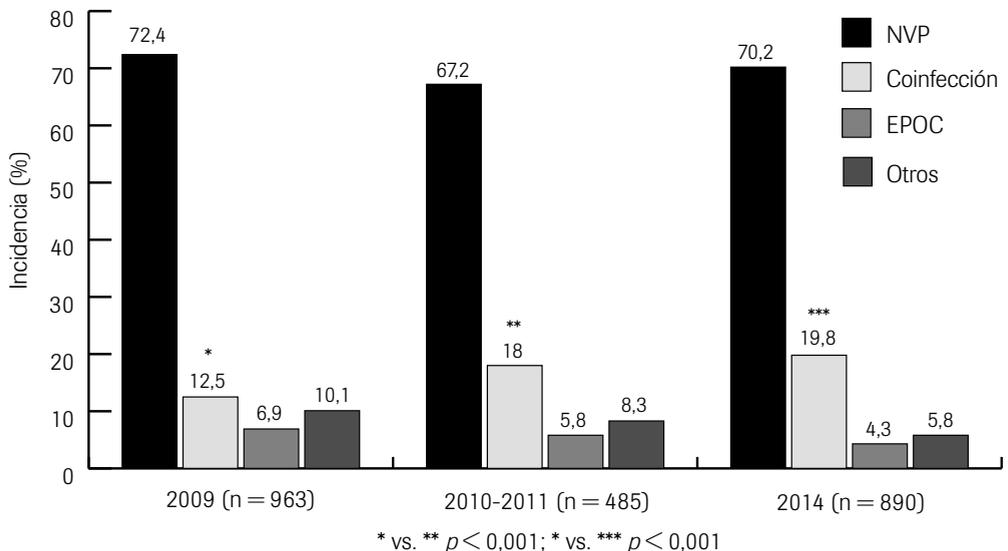


Figura 1. Principales condiciones clínicas por la que ingresan a UCI con gripe A (H1N1)pdm09.

formas graves de gripe (fig. 2). La obesidad, considerada como un índice de masa corporal (IMC) > 30, fue el factor de riesgo más frecuente en todos los periodos (fig. 3), seguido de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y diabetes. Aunque muchas de estas comorbilidades o factores de riesgo, como la obesidad y el embarazo, fueron asociados a un mayor riesgo de sufrir formas graves de la enfermedad, el impacto que tienen sobre la mortalidad es controvertido. Con el objetivo de valorar qué comorbilidades pueden condicionar una mayor mortalidad en la UCI con un número elevado de pacientes (considerando los 3 periodos) se incluyeron todas las comorbilidades y el nivel de gravedad APACHE II en un modelo multivariado (regresión logística binaria). Dicho análisis evidenció que las únicas comorbilidades asociadas de forma independiente con la mortalidad fueron la enfermedad hematológica (OR 2,34, IC 95% 1,56-3,49, p

< 0,001) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/SIDA (OR 2,29, IC 95% 1,18-4,43, $p = 0,014$) y, por supuesto, el nivel de gravedad general APACHE II (OR 1,11, IC 95% 1,09-1,13, $p < 0,001$). Estos resultados se corresponden con diferentes estudios publicados [5,8,9] y resulta interesante realizar algunas consideraciones al respecto de ciertas comorbilidades o factores de riesgo.

Si bien la obesidad ha sido uno de los factores de riesgo más frecuentes observados durante la pandemia, su impacto sobre la mortalidad es muy controvertido. Durante la pandemia, el GETGAG [9] estudió en 416 pacientes críticos la evolución de 150 pacientes obesos. Los autores observaron que la obesidad no se asoció a mayor mortalidad aunque sí a una mayor utilización de recursos sanitarios, ya que estos pacientes prolongan tanto su estancia en la UCI como los días de ventilación mecánica. Estos resultados son coincidentes

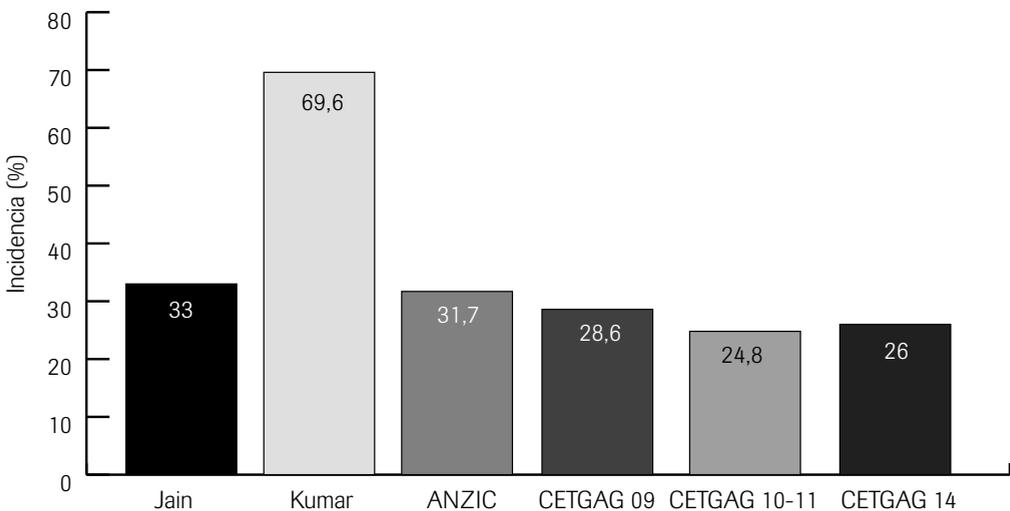


Figura 2. Porcentaje de pacientes con gripe A (H1N1)pdm09 que no presentan comorbilidades según diferentes autores y el registro GETGAG.

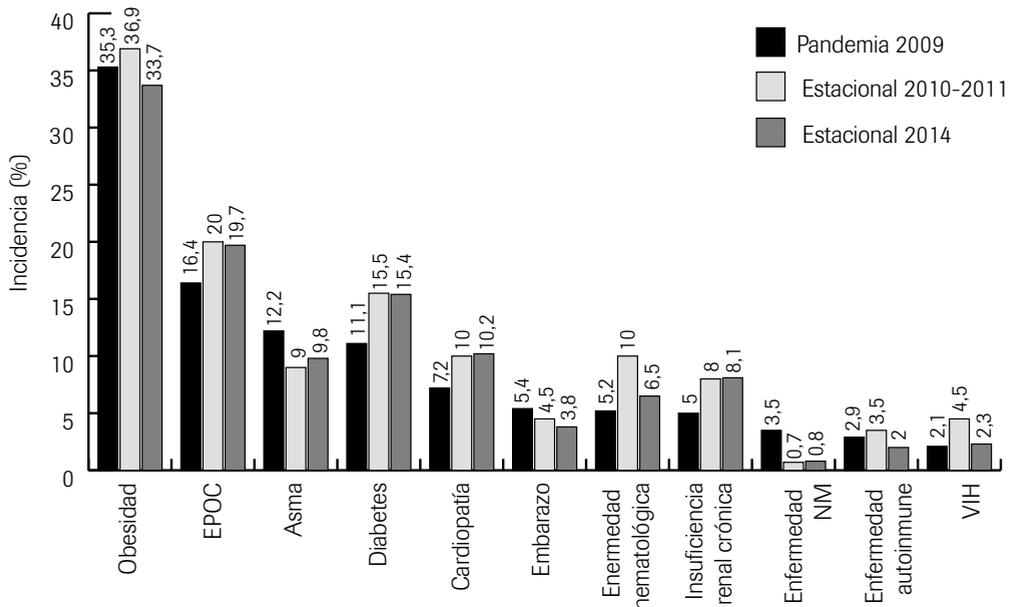


Figura 3. Porcentaje de comorbilidades/factores de riesgo en los pacientes ingresados en UCI por gripe A (H1N1)pdm09(Base GETGAG)

con estudios realizados en Méjico [16] y Canadá [17]. Sin embargo, un estudio cooperativo internacional [18] de reciente publicación, que incluye a más de 70.000 pacientes que necesitaron hospitalización y 9.700 de ellos en UCI, evidenció que la obesidad fue un factor asociado de forma independiente con la mortalidad (OR 2,9, IC 95% 1,3-6,6). Limitaciones metodológicas de este estudio, basado en datos epidemiológicos de diferentes países, condicionan a que sus resultados deban ser interpretados con precaución, ya que solo un 11,3% de los pacientes de UCI presentaron obesidad, un porcentaje sustancialmente inferior al observado en España (> 35%). Por otra parte, otro estudio realizado en California [19] no observó esta asociación con la mortalidad en pacientes con obesidad, excepto cuando diferenció la obesidad mórbida (IMC > 40, OR

2,8, IC 95%1,4-5,9). Aunque el impacto de la obesidad sobre la mortalidad no esté del todo claro, no hay duda que los pacientes obesos son una población de riesgo que debería recibir vacunación antiviral, independientemente del IMC que se considere.

La influenza es una causa frecuente de enfermedad respiratoria en pacientes con infección por HIV [14]. Sin embargo, varios estudios [20-22] realizados durante la pandemia de gripe A, han sugerido que esta infección no necesariamente se asocia a mayor riesgo de hospitalización ni a mayor mortalidad. Un estudio [23] evaluó, sobre 623 pacientes con infección confirmada por gripe A (H1N1) pdm09, a 56 de ellos (9%) infectados con VIH. Los autores concluyen que no hubo diferencias significativas en la duración de la

hospitalización, recuperación clínica, complicaciones intrahospitalarias y mortalidad entre los grupos. Otro estudio [24], que incluyó a 911 pacientes con gripe A (H1N1)pdm09, de los cuales 31 (3,4%) tenían infección por VIH, halló que ambos grupos de pacientes presentaron similar frecuencia de ingreso en UCI (34 frente a 29%) y de mortalidad cruda (13% y 13%). Estos hallazgos son contrarios a nuestra observación en pacientes críticos. De los 56 pacientes con VIH en la base del GETGAG (2009-14), 23 (41%) fallecieron en UCI, mientras que solo lo hizo el 21,3% ($p < 0,001$) de los pacientes con VIH negativo. Esto representa más del doble de riesgo de fallecimiento (OR 2,57, IC 95% 1,44-4,57). La diferencia entre los estudios puede relacionarse con el tipo de población incluida, ya que la mortalidad global en el estudio de Martínez y cols. [23] fue tan sólo del 2,6% y en el de Peters y cols. [24] del 13%. Posiblemente, y tal como lo sugieren algunos autores [25], la presentación clínica y las complicaciones asociadas al virus pandémico tengan una estrecha relación con el estado de inmunosupresión y las comorbilidades de alto riesgo, por lo cual los resultados son difíciles de trasladar a pacientes críticos.

Tratamiento antiviral

El virus de la gripe A (H1N1)pdm09 es sensible (susceptible) a los medicamentos antivirales inhibidores de la neuraminidasa, como oseltamivir (OS) y zanamivir (ZN), pero es resistente a los medicamentos antivirales del grupo adamantano (amantadina y rimantadina) al igual que los virus de la influenza A estacional (H3N2).

Distintas organizaciones de salud concuerdan en que debe administrarse tratamiento antiviral lo antes posible a todas las personas con un caso «posible» o «confirmado» de gripe A pandémica que requieran hospitalización, que tengan una enfermedad progresiva grave o que cursen con complicaciones, y esto debe hacerse con independencia del estado de salud previo o del antecedente de vacunación. El tratamiento es más efectivo si se inicia dentro de las primeras 48 horas del comienzo de los síntomas, aunque este hecho no debe limitar su inicio más allá de este período. Un reciente estudio [26] en pacientes con influenza A (H3N2) ha demostrado que la administración de oseltamivir antes del cuarto día se asoció a una mayor reducción de la concentración de ARN viral. Por ello, el tratamiento se iniciará independientemente del tiempo de inicio de los síntomas, aunque se espera que su efecto pueda ser menor. A pesar de estas recomendaciones, la mayoría de los autores [1,15,20,27] observa un retraso superior a las 48 horas sugeridas (**fig. 4**). Casi la totalidad de los pacientes recibió tratamiento antiviral, con incremento significativo desde el 2009 (74,1%), 2010-11 (99%) y 2014 (95,7%), siendo OS el de mayor utilización y ZN en sólo un 7% de los casos con mayor frecuencia durante 2010-11 donde se realizaron algunos ensayos clínicos.

En España, el tiempo medio de administración del antiviral desde el comienzo de los síntomas fue de 4,7 días durante la pandemia y se incrementó hasta 5,14 días durante el invierno del 2014. Las causas de este retraso pueden ser multifactoriales, de difícil valoración y un tema aún no resuelto. Diferentes metaanálisis [28-30] no encuentran justifica-

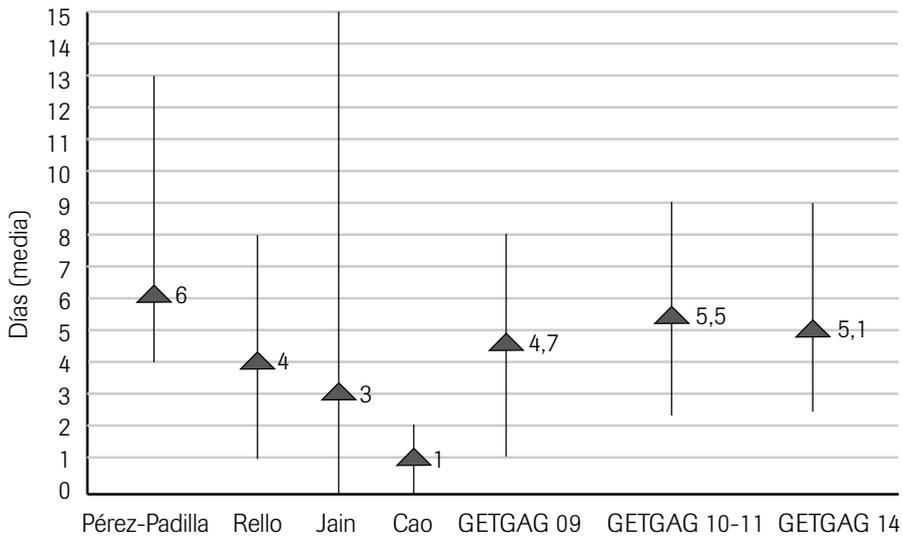


Figura 4. Tiempo medio transcurrido entre el inicio de los síntomas y la administración de la primera dosis del antiviral según diferentes autores y en la base GETGAG.

ción coste-beneficio para el empleo de OS en la profilaxis o tratamiento en sujetos sanos y consideran que no existe suficiente evidencia para su administración en las diferentes complicaciones relacionadas con la gripe A. Estas observaciones son contrarias a lo advertido por diferentes autores en los pacientes críticos [15].

Nuestro grupo, analizando 657 pacientes críticos, observó [2] que la administración precoz de OS se asoció a una menor mortalidad cruda en general (fig. 5) y cuando diferenció la presencia o no presencia de comorbilidades. Hay que remarcar que en todos los casos el número necesario de pacientes a tratar para salvar una vida (NNT) fue bajo. Estos resultados se confirmaron mediante un modelo multivariado de regresión y mediante «propensity score», donde el tratamiento precoz (< 2 días) se asoció de forma inde-

pendiente con una mejor evolución (OR 0,44, IC 95% 0,21-0,84, $p = 0,02$). La discrepancia entre los metaanálisis y nuestro estudio observacional puede relacionarse con el tipo de pacientes considerados, ya que los metaanálisis solo estiman estudios aleatorizados, en los cuales no son incluidos los pacientes críticos. En nuestra opinión, intentar trasladar estos resultados a la población de pacientes críticos parece poco adecuado.

Para intentar aportar algo más de luz sobre este difícil tema, un grupo multinacional (en el cual ha participado el GETGAG) ha publicado recientemente [31] un metaanálisis con más de 29.000 casos —pero ahora mediante el análisis de datos individuales, no sobre los resultados— en el cual se observó una reducción en el riesgo de muerte (OR 0,81, IC 95% 0,70-0,93, $p < 0,001$) en los pacientes hospitalizados que recibieron antiviral con respecto

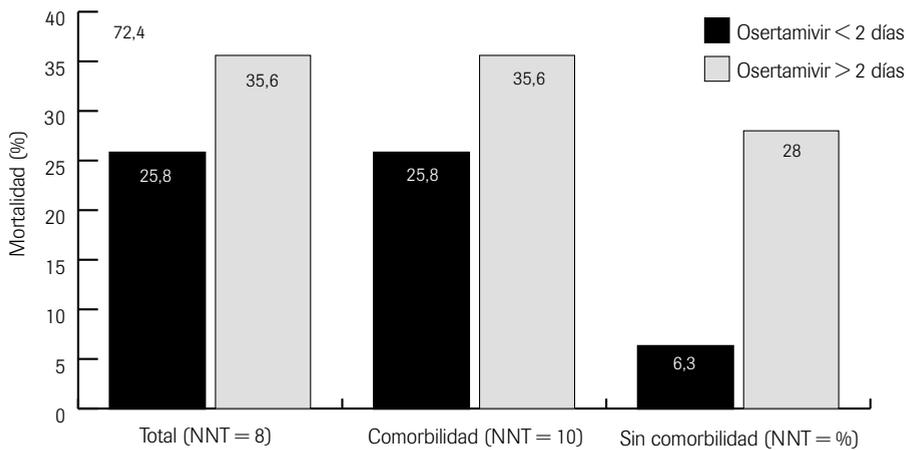


Figura 5. Impacto del tratamiento antiviral precoz en la mortalidad de pacientes críticos ingresados en UCI durante la pandemia 2009, en general y según la presencia o no de comorbilidades. Obsérvese el bajo número de pacientes a tratar (NNT) para salvar una vida.

a los que no lo recibieron. Además, el tratamiento antiviral precoz (< 2 días) se asoció a una gran disminución del riesgo de muerte (OR 0,48, IC 95% 0,41-0,56, $p < 0,001$). A pesar de las críticas que recibió el estudio [32], las cuales no poseen un adecuado fundamento metodológico, la mejor evidencia hasta el presente sobre el impacto del tratamiento antiviral en pacientes críticos se basa en los estudios mencionados. Aún con las limitaciones reconocidas en ellos, el CDC (Centers for Disease Control) en una comunicación de abril de 2014 [33] continúa recomendando el tratamiento antiviral junto con la vacunación en el tratamiento de la influenza.

Nuestro grupo [34] también estudió el grado de adherencia al tratamiento antiviral recomendado por la SEMICYUC en más de 1.000 pacientes ingresados en las UCI del estudio GETGAG durante el periodo 2009-2011. El grado de adhesión global, considerando

2009-2011, fue bajo (41,6%) e inferior en el periodo pospandemia (38 frente a 43,9%; $p = 0,07$). En este periodo, también la falta de adherencia total (en dosis y tiempo) fue significativamente mayor (20,8%) con respecto al pandémico (9,9%; $p = 0,007$). Al estudiar la mortalidad ajustada en el tiempo (regresión de Cox) se observó que en general (HR 0,56, IC 95% 0,32-0,97, $p = 0,03$) y al diferenciar los periodos, el seguimiento de las recomendaciones del tratamiento antiviral se asoció con una menor mortalidad (fig. 6). Por esto es por lo que recomendamos, en concordancia con el CDC, iniciar tratamiento antiviral en todos los pacientes hospitalizados por gripe A (H1N1)pdm09.

Mortalidad

La mortalidad cruda de los pacientes hospitalizados por gripe A(H1N1)pdm09 es muy va-

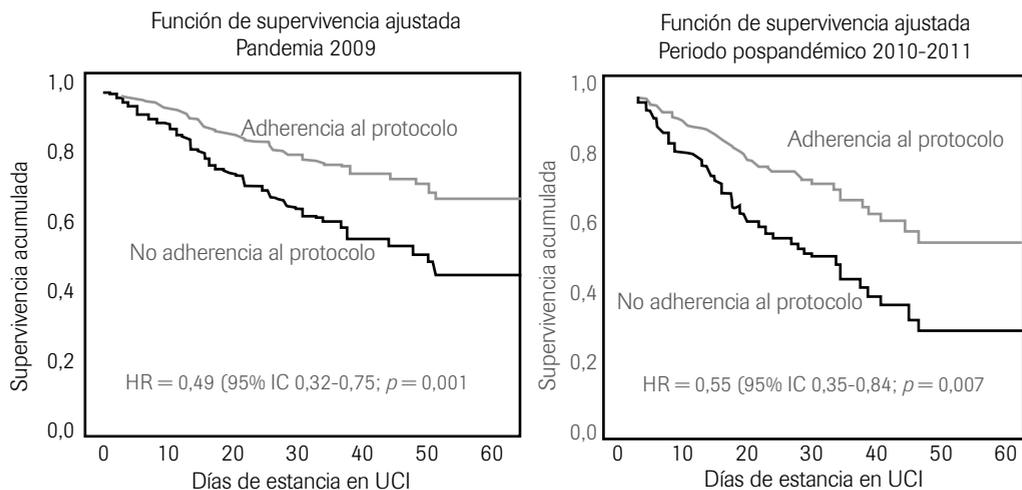


Figura 6. Curvas de supervivencia ajustada (Regresión de Cox) según la adherencia o no al tratamiento antiviral recomendado durante la pandemia 2009 y el periodo pospandémico 2010-11.

riable según los autores (fig. 7), con valores que oscilan entre el 7 y el 41%. Estas discrepancias pueden explicarse por las diferentes

poblaciones incluidas, así como los diferentes momentos considerados. La mortalidad cruda general en los 2.169 pacientes incluidos

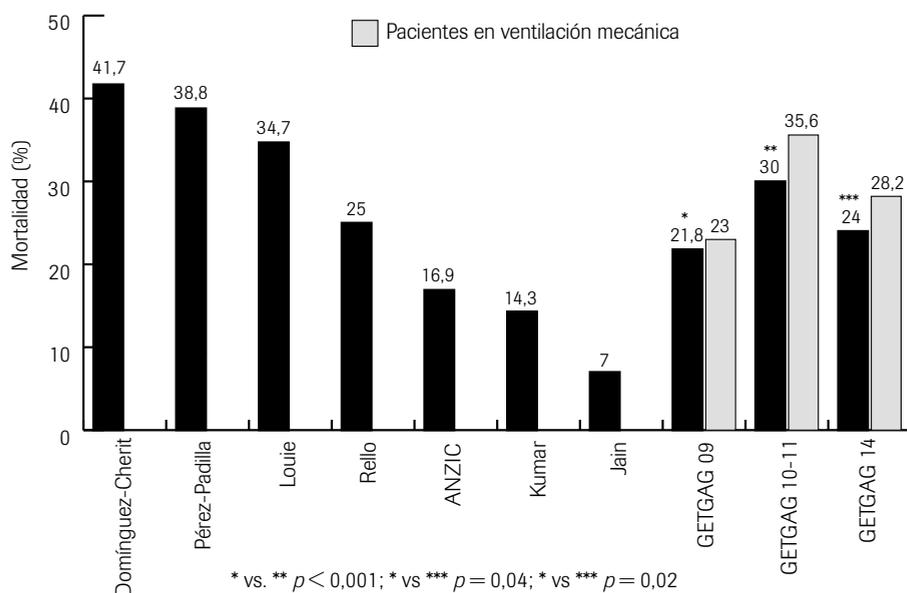


Figura 7. Mortalidad cruda (%) de los pacientes hospitalizados por gripe A (H1N1) según diferentes autores y en la base GETGAG.

en la base GETGAG y con datos completos fue del 21,9%. La mortalidad fue significativamente mayor en ambos periodos pospandémicos con respecto del pandémico y en el 2010-11 respecto al 2014 (figs. 7 y 8) a pesar de un nivel de gravedad similar (tabla 2). La mortalidad fue mayor en los pacientes sometidos a ventilación mecánica (VM 27,3%) con respecto a quienes no la requirieron (3,5%,

$p < 0,001$), tanto en general como en cada periodo (fig. 7).

En la tabla 2 se presentan solamente las variables que han dado resultados con diferencias significativas respecto de la mortalidad en el análisis univariado. Todas estas variables fueron incluidas en un modelo multivariado (regresión logística binaria condicional ade-

Tabla 2. Características epidemiológicas, comorbilidades y factores de riesgo asociados con la mortalidad de los 2.169 pacientes críticos con infección confirmada por gripe A (H1N1)pdm09 en el registro GETGAG/SEMICYUC (APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment)

Variables	Supervivientes (n = 1695)	Fallecidos (n = 474)	Valor p
Edad en años, mediana (25-75%)	49 (37-59)	54 (42-65)	< 0,001
Sexo masculino, n (%)	962 (56,8)	308 (65,0)	0,002
APACHE II, mediana (25-75%)	13 (9-18)	20 (15-26)	< 0,001
SOFA, mediana (25-75%)	5 (3-7)	8 (5-11)	< 0,01
Días desde el ingreso al hospital hasta la UCI, mediana (25-75%)	1 (2-6)	1 (1-3)	< 0,001
Días desde comienzo síntomas hasta primera dosis del antiviral, mediana (25-75%)	5 (3-7)	5 (3-7)	< 0,001
Número de cuadrantes infiltrados en la Rx tórax, mediana (25-75%)	2 (1-3)	3 (2-4)	< 0,001
Antiviral precoz (< 2 días), n (%)	345 (20,4)	82 (17,3)	0,010
Insuficiencia renal aguda, n (%)	265 (15,6)	222 (46,8)	< 0,001
Ventilación mecánica, n (%)	1213 (71,6)	455 (96,0)	0,01
Shock al ingreso, n (%)	743 (43,8)	373 (78,7)	0,001
Enfermedad hematológica, n (%)	71 (4,2)	74 (15,6)	0,001
Coinfección comunitaria, n (%)	251 (14,8)	119 (25,1)	0,001

lante) para analizar su asociación con la mortalidad como variable dependiente. El análisis multivariado evidenció que el nivel de gravedad APACHE II (OR 1,07, $p < 0,001$); los días de ingreso hasta UCI (OR 1,05, $p = 0,02$); los días hasta recibir el antiviral (OR 1,06, $p = 0,002$); el número de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax (OR 1,32, $p < 0,001$), la insuficiencia renal aguda (OR 2,44, $p < 0,001$), la ventilación mecánica (OR 3,92, $p < 0,001$), el shock al ingreso (OR 1,61, $p = 0,003$) y la enfermedad hematológica (OR 2,57, $p < 0,001$), fueron las variables asociadas de forma independiente con la mortalidad (fig. 9).

Conclusiones

Las características epidemiológicas de los pacientes críticos españoles afectados por la gripe A (H1N1)pdm09 durante los últimos años nos enseñan que se trata de una población joven (40-60), donde 3 de cada 10 pacientes no muestran factores de riesgo ni comorbilidades graves. La obesidad, la EPOC y el asma son las principales condiciones asociadas a un mayor riesgo de desarrollar formas más graves, aunque esto no se ha relacionado con una mayor mortalidad. La enfermedad hematológica y el SIDA se han asociado con mayor mortalidad en nuestra experiencia.

La administración del antiviral es en general tardía, y se relaciona con un peor pronóstico vital. La adhesión al tratamiento recomendado es baja y ha disminuido considerablemente desde la pandemia. A pesar de la controversia que existe en torno a la efectividad del antiviral sobre la evolución, basándonos en nuestros

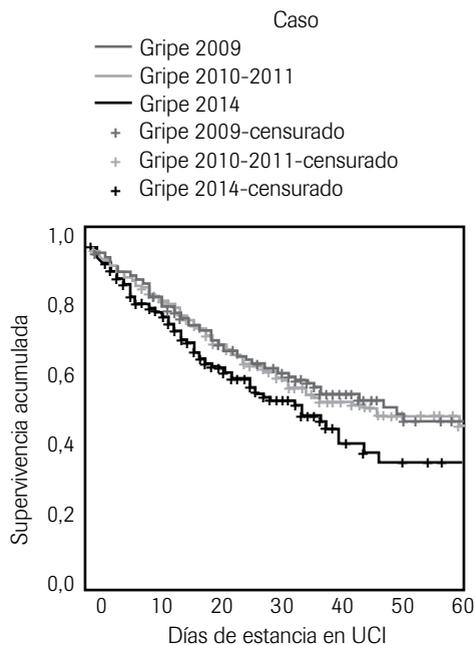


Figura 8. Mortalidad en el tiempo (K-Meier) de los pacientes incluidos en la base de datos GETGAG según los diferentes periodos considerados.

resultados, mantenemos la recomendación de la administración precoz de tratamiento antiviral en los pacientes hospitalizados con sospecha o confirmación de gripe A (H1N1)pdm09.

La mortalidad de los pacientes ingresados en UCI no es despreciable, ya que 2 de cada 10 de ellos fallecen, y se ha evidenciado un aumento de la mortalidad en los periodos pospandémicos, especialmente durante el invierno de 2010-2011. Esta mortalidad es aún mayor en los pacientes que requieren ventilación mecánica. Factores relacionados con la precocidad de la asistencia, con la gravedad general y con las complicaciones se asocian de forma independiente con la mortalidad.

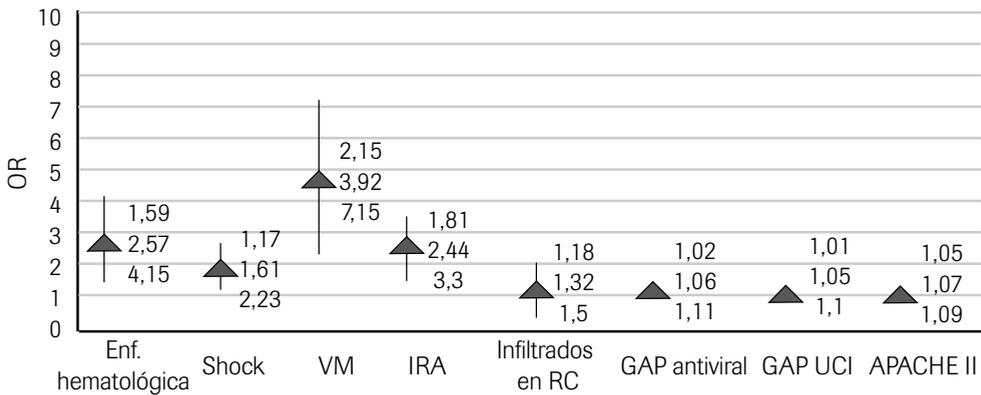


Figura 9. Variables asociadas de forma independiente con la mortalidad (análisis multivariado). GAP antiviral: días desde comienzo de síntomas hasta primer dosis de antiviral. GAP UCI: días desde ingreso hospital hasta ingreso en UCI. VM: ventilación mecánica. IRA: insuficiencia renal aguda.

Deseamos remarcar la necesidad de concienciar a la sociedad y a los diferentes grupos de riesgo sobre la importancia de la vacunación y de realizar un diagnóstico precoz que asegure una rápida asistencia y un precoz tratamiento antiviral. Estos son los pilares para intentar disminuir la mortalidad en este grupo especial de pacientes críticos.

Agradecimiento

A todos los investigadores que han participado y participan en el GETGAG. Sin ellos, esta información no hubiera sido posible

Bibliografía

1. Rello J, Rodríguez A, Ibáñez P, et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit Care.* 2009;13;R148-57.
2. Rodríguez A, Díaz E, Martín-Loeches I, et al. Impact of early oseltamivir treatment on outcome in critically ill patients with 2009 pandemic influenza A. *J Antimicrob Chemoter.* 2011;66:1140-9.
3. Rodríguez A, Pozo F, León C. First influenza season outbreak after 2009 pandemic influenza A in Spain. *Chest.* 2011;140:1102-3.
4. Díaz E, Rodríguez A, Martín-Loeches I, et al. Impact of obesity in patients infected with new influenza A (H1N1)v. *Chest.* 2011;139:382-6.
5. Martín-Loeches I, Díaz E, Vidaur L, et al.; H1N1 SEMICYUC/REIPI/CIBERES Working Group. Pandemic and post-pandemic influenza A (H1N1) infection in critically ill patients. *Crit Care.* 2011;15(6):R286.
6. Rodríguez A, Martín-Loeches I, Bonastre J, et al.; SEMICYUC-CIBERES-REIPI Working Group. First influenza season after the 2009 pandemic influenza: report of the first 300 ICU admissions in Spain. *Med Intensiva.* 2011;35(4):208-16.
7. Martín-Loeches I, Rodríguez A, Bonastre J, et al.; H1N1 SEMICYUC Working Group. Severe pandemic (H1N1)v influenza A infection: report on the first deaths in Spain. *Respirology.* 2011;16(1):78-85.
8. Martín-Loeches I, Sanchez-Corral A, Díaz E, et al.; H1N1 SEMICYUC Working Group. Community-

- acquired respiratory coinfection in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus. *Chest*. 2011;139(3):555-62.
9. Díaz E, Rodríguez A, Martín-Loeches I, et al.; H1N1 SEMICYUC Working Group. Impact of obesity in patients infected with 2009 influenza A(H1N1). *Chest*. 2011;139(2):382-6.
10. Rodríguez A, Socías L, Guerrero JE, et al. Grupo Español de Trabajo de Gripe A Grave/SEMICYUC. Pandemic influenza A in the ICU: experience in Spain and Latin America. *ETGAG/SEMICYUC/(Spanish Working Group on Severe Pandemic Influenza A/SEMICYUC)*. *Med Intensiva*. 2010;34(2):87-94.
11. Díaz E, Martín-Loeches I, Canadell L, et al. H1N1 SEMICYUC-CIBERES-REIPI Working group (GETGAG). Corticosteroid therapy in patients with primary viral pneumonia due to pandemic (H1N1) 2009 influenza. *J Infect*. 2012;64(3):311-8.
12. Garnacho Montero J, Gutiérrez Pizarraya A, Márquez JA, et al.; Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units Working Group. Epidemiology, clinical features, and prognosis of elderly adults with severe forms of influenza A (H1N1). *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(3):350-6.
13. The ANZIC influenza investigators. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med*. 2009;361:1925-34.
14. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. *JAMA*. 2009;302:1872-9.
15. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med*. 2009;361:1935-44.
16. Thompson DL, Jungk J, Hancock E, et al. Risk factors for 2009 pandemic influenza A (H1N1)-related hospitalization and death among racial/ethnic groups in New Mexico. *Am J Public Health*. 2011;101:1776-84.
17. Kwong JC, Campitelli MA, Rosella LC. Obesity and respiratory hospitalizations during influenza seasons in Ontario, Canada: a cohort study. *Clin Infect Dis*. 2011;53:413-21.
18. Van Kerkhove MD, Vandemaële KA, Shinde V, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med*. 2011;8:e1001053.
19. Louie JK, Acosta M, Samuel MC, et al; California Pandemic (H1N1) Working Group. A novel risk factor for a novel virus: obesity and 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Clin Infect Dis*. 2011;52:301-12.
20. Pérez-Padilla R, De la Rosa Zamboni D, Ponce de León S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med*. 2009;361:680-9.
21. Presanis AM, De Angelis D; the New York City Swine Flu Investigation Team et al. The severity of pandemic H1N1 influenza in the United States, from April to July 2009: a Bayesian analysis. *PLoS Med*. 2009;6:e1000207.
22. Vaillant L, Ruche G, Tarantola A, Barboza P; the Epidemic Intelligence Team at InVS. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. *Euro Surveill*. 2009;14:pii=19309.
23. Martínez E, Marcos MA, Hoyo-Ulloa L, et al. Influenza A H1N1 in HIV-infected adults. *HIV Medicine*. 2011;12:236-45.
24. Peters PJ, Skarbinski J, Louie JK, et al. HIV-infected hospitalized patients with 2009 pandemic influenza A(pH1N1), United States, spring and summer 2009. *Clin Infect Dis*. 2011;52 Suppl 1:S183-8.
25. Sheth AN, Patel P, Peters PJ. Influenza and HIV: lessons from the 2009 H1N1 influenza pandemic. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2011;8:181-91.
26. Phua J, Ngerng WJ, Lim TK. The impact of a delay in intensive care unit admission for community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2010;36:826-33.
27. Cao B, Li XW, Mao Y, et al. National influenza A pandemic (H1N1) 2009 clinical investigation group of China. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med*. 2009;361:2507-17.
28. Michiels B, Van Puyenbroeck K, Verhoeven V, et al. The value of neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of seasonal influenza: a systematic review of systematic reviews. *PLoS One*. 2013;8:e60348.
29. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 10;4:CD008965. doi: 10.1002/14651858.

30. Jefferson T, Jones M, Doshi P, et al. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ*. 2014;348:g2545.
31. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al.; PRIDE Consortium Investigators. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2014;2:395-404.
32. Kmietowicz Z. Study claiming tamiflu saved lives was based on «flawed» analysis. *BMJ*. 2014;348:g2228.
33. CDC Recommendations for influenza antiviral medications remain unchanged: <http://emergency.cdc.gov/han/han00324.asp>. Acceso: diciembre de 2014.
34. Canadell L, Martín-Loeches I, Díaz E, et al.; GET-GAG. Degree of adherence to recommended antiviral treatment during the pandemic and post-pandemic periods of influenza A(H1N1)pdm09 in 148 intensive care units in Spain. *Med Intensiva*. 20145. pii: S0210-5691(14)00143-0. doi: 10.1016/j.medin.2014.06.001. Pendiente de publicación.

4

Neumonía viral asociada a la ventilación artificial

Antoni Torres Martí

Servicio de Neumología

Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. IDIBAPS. CIBERES

Introducción

La neumonía nosocomial es la infección más común adquirida en la unidad de cuidados intensivos (UCI); su frecuencia global hospitalaria estaría en 10 casos/1.000 admisiones. Este número puede aumentar hasta 20 veces en los pacientes que requieren ventilación mecánica invasiva (VMI) [1-3]. La incidencia global de la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVVM) pueden oscilar entre 15 y 20% [2-6]. La presencia de esta complicación prolonga la duración de la hospitalización, aumenta el coste de los cuidados e incrementa la mortalidad [4,5,7,8].

Clásicamente, la etiología de esta entidad se ha atribuido a infecciones bacterianas, aunque en un porcentaje significativo de pacientes con sospecha clínica NAVVM no se identifican bacterias.

En los últimos años, la introducción de técnicas de alta sensibilidad para la detección de virus en el tracto respiratorio, como la amplificación de ácidos nucleicos por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), ha mejorado significativamente el rendimiento diagnóstico para infecciones como la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), aumentando la tasa de aislamiento desde menos del 10%, utilizando técnicas tradicionales, hasta el 35% cuando se utiliza PCR en pacientes con NAC que requieren ingreso hospitalario [9].

Por otra parte, han surgido nuevas evidencias que muestran que la presencia de virus en las vías respiratorias, de pacientes inmunocompetentes que requieren ventilación mecánica invasiva (VMI), es más alto de lo que se pensaba [10-12].

Sin embargo, hay algunas limitaciones para determinar el papel de los virus en NAVVM:

a) la dificultad para establecer una relación causal entre el aislamiento viral en las vías respiratorias y la NAVM; b) la falta de una prueba de referencia estándar accesible clave para establecer el diagnóstico, y c) la falta de evidencia sobre la eficacia de la terapia antiviral en el contexto de una NAVM viral sospechosa.

Incidencia

Aunque muchos estudios clínicos han centrado sus intereses en aspectos particulares sobre el papel de los virus en el paciente crítico, pocos de ellos han determinado la frecuencia de complicación viral del tracto respiratorio en pacientes con factores de riesgo o sospecha de NAVM.

El estudio «ideal» que aborde esta cuestión debería tener un diseño apropiado (cohorte prospectiva) y una evaluación sistemática de las muestras del tracto respiratorio superior e inferior, incluyendo la PCR. Después de una exhaustiva revisión bibliográfica, sólo 3 estudios cumplen con la mayoría de estos requisitos [10,12,13] .

Aunque la presencia de virus en muestras respiratorias no siempre se acompaña de un diagnóstico definitivo de la NAVM viral, y teniendo en cuenta que no todos los estudios informaron este diagnóstico final, todos ellos reportaron una incidencia muy baja de los virus respiratorios «clásicos». Los agentes aislados más frecuentemente son *virus herpes simple* (VHS) y *citomegalovirus* (CMV) y por esta razón nos centraremos especialmente en la descripción de los aspectos más relevantes

de las infecciones de las vías respiratorias relacionadas con estos virus.

Virus herpes simple

La primo infección herpética ocurre generalmente durante la infancia, y en la mayoría de los casos su presentación es asintomática. Un pequeño porcentaje de pacientes puede presentar gingivo-estomatitis o faringitis.

El virus herpes simple tipo 1 (VHS-1) se puede aislar en la saliva del 1 al 5% de la población sana. Varios factores, como el traumatismo del tejido, la radiación, la exposición al calor o las infecciones bacterianas agudas, pueden provocar la reactivación de una infección latente y causar lesiones en piel y mucosas [14] .

La afectación del tracto respiratorio inferior por VHS-1 fue considerada inicialmente como una entidad exclusiva de pacientes inmunodeprimidos. Sin embargo, en las últimas dos décadas, diferentes estudios han alertado sobre el papel potencial de VHS-1 en pacientes críticos no inmunodeprimidos.

Incidencia y factores de riesgo

La infección respiratoria por VHS en pacientes críticamente enfermos no inmunodeprimidos se informó por primera vez en 1983, en pacientes con síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) [15]; anteriormente, la presencia de VHS en el tracto respiratorio inferior era considerada excepcional. Cuatro estudios, con análisis de muestras de necropsias, en pacientes no seleccionados durante el período de 1966-1982, reportaron una

incidencia de 48/8.535 casos (0,5%), con una mortalidad muy alta, principalmente a pacientes con neoplasia subyacente o con quemaduras extensas [16]. Se asumió que la implicación del VHS en las vías respiratorias es muy infrecuente, pero cuando aparece conlleva mal pronóstico.

Los hallazgos de una alta incidencia de VHS en pacientes con SDRA despertaron interés en la hipótesis de que la reactivación del VHS puede jugar un papel en un resultado clínico desfavorable en pacientes no inmunodeprimidos en estado crítico. Esto se reflejó en un aumento del número de publicaciones que investigaban la frecuencia de VHS.

La incidencia total reportada posteriormente osciló entre 5 y 64% [10,15,17-25]. La amplia variabilidad de incidencia de VHS se debió a diferencias en los diseños de los estudios, en la población estudiada y en la diferente aplicación de las pruebas diagnósticas. A pesar de estas diferencias, se identificaba una población especialmente susceptible y diferentes factores de riesgo, como grandes quemados, SDRA, intubación y ventilación mecánica prolongada, serología positiva para el VHS-1 (IgG), aparición de lesiones herpéticas mucocutáneas, edad avanzada, puntuaciones de gravedad altas al ingreso y la administración de corticoterapia sistémica durante la estancia en la UCI.

Cabe señalar que, a pesar de la amplia gama de incidencia reportada en la literatura médica, el estudio de mejor calidad (en términos de diseño, número adecuado de pacientes estudiados, uso de pruebas diagnósticas de alta sensibilidad y la evaluación consecutiva de pacientes no inmunodeprimidos crítica-

mente enfermos) mostró una alta incidencia de detección de VHS en el tracto respiratorio inferior (64%) y de neumonía por VHS (21%) entre los pacientes sometidos a ventilación mecánica durante más de 5 días [12]. En este estudio, la presencia de lesiones orales y/o labiales herpéticas, muestra faríngea positiva y lesiones bronquiales macroscópicas fueron predictores para neumonía herpética.

Patogénesis

La reactivación del virus latente parece ser el mecanismo inicial de la infección respiratoria VHS: todos los pacientes con infección respiratoria herpética en UCI tienen una serología positiva anterior por VHS y, por lo general, una muestra faríngea positivo para VHS o lesiones orales-labiales anteriores a la infección del tracto inferior [10,25].

La manipulación y el traumatismo de las vías respiratorias predisponen a la reactivación viral en la mucosa oro faríngea y vía aérea superior, con la consiguiente micro aspiración a vías aéreas distales, con riesgo potencial de afectación del parénquima pulmonar [10,14]. Por lo tanto, la reactivación viral en la mucosa traqueo bronquial explica por qué en algunos casos hay infección respiratoria, sin evidencia de virus en la mucosa oro-faríngea [12,16].

Aunque se ha descrito la propagación hematógena, este mecanismo parece estar limitado a los pacientes con un mayor grado de inmunosupresión [26].

Típicamente, la reactivación viral comienza entre los días 3 y 5 de ventilación mecánica, seguido por un aumento exponencial de la

carga viral en las vías respiratorias inferiores, alcanzando su máximo en el día 12. La carga viral en este punto puede alcanzar en las secreciones traqueo-bronquiales hasta 108 copias/ml, medida por PCR [25] y corresponde a la concentración viral que se encuentra en las lesiones vesiculares de mucosa oral. Esta fase va seguida por un lento descenso de la carga viral. Esta cronología puede ser relevante al considerar el diagnóstico de neumonía viral asociada a ventilación mecánica de forma individual.

Cabe señalar que una carga viral alta (evaluada por cultivo viral) parece que se correlaciona bien con el diagnóstico de neumonía, cuando hay un examen histológico: la citología del fluido de lavado bronco alveolar y/o biopsia bronquial se asume como el mejor estándar. Una carga viral de 8×10^4 copias/ 10^6 tiene una sensibilidad del 81% y una especificidad del 83% para el diagnóstico de neumonía herpética [12].

En modelos animales, la instilación de VHS en las fosas nasales causa neumonía y desencadena una fuerte respuesta inflamatoria, con extenso daño tisular secundario a la inducción de la óxido nítrico sintetasa en el parénquima pulmonar. La inhibición de esta enzima mejora el daño tisular, la distensibilidad pulmonar y la supervivencia. Curiosamente, estos efectos son independientes de la carga viral, lo que sugiere un mecanismo de la amplificación de la respuesta inflamatoria en lugar de una patogenicidad viral directa [27].

Resultados clínicos

La detección de VHS en el tracto respiratorio inferior no significa necesariamente infec-

ción pulmonar, y sobre una base individual, no está claro si representa la contaminación viral del tracto respiratorio inferior desde la boca y/o garganta, la excreción viral local en el árbol traqueo bronquial o una infección por VHS [14]. Por estas razones, el papel exacto de VHS aún no ha sido aclarado: es sólo un marcador de gravedad de la enfermedad frente a un patógeno o juega un papel propio con la morbilidad y la mortalidad.

El análisis se complica aún más cuando se consideran las asociaciones de virus-bacteria en NAVM (52% de los casos) [10,12].

Varios estudios han encontrado un incremento en los días de ventilación mecánica y la estancia en UCI y/o la estancia hospitalaria en pacientes infectados con el VHS [10,13,15,25]. Se trata de estudios prospectivos, que evaluaron un gran número de pacientes y, curiosamente, no demostraron un aumento de la mortalidad.

El único estudio prospectivo que se suele citar como ejemplo de aumento de la mortalidad en el grupo de pacientes VHS(+), no alcanzó significación estadística cuando se ajusta por gravedad, evaluada por el APACHE II, lo que indica que los resultados no parecen ser consistentes [23].

Los estudios que han encontrado un aumento de la mortalidad en los pacientes infectados por el VHS fueron retrospectivos [10,28], o prospectivos, pero con una muestra muy pequeña y limitados a la población con SDRA [15].

En resumen, la pregunta acerca del papel del VHS y los efectos de su infección en la mortalidad queda aún por aclarar.

Tratamiento

A pesar de la alta incidencia clínica y la asociación con los resultados adversos, no hay ensayos aleatorios controlados que permitan dar recomendaciones definitivas sobre el tratamiento en estos pacientes.

En todos los estudios mencionados, el tratamiento ha sido no-estandarizado y no hay resultados clínicos en condiciones aleatorizadas. El único era un pequeño estudio que evaluó la eficacia y seguridad del aciclovir para la prevención de la reactivación de VHS en pacientes con SDRA.

Aunque el aciclovir fue eficaz en la prevención de la reactivación viral en el tracto respiratorio (reducción del riesgo absoluto al 65%), la gravedad de la insuficiencia respiratoria, el tiempo de ventilación mecánica y la mortalidad, no hubo diferencias entre el grupo intervención y el control.

Dadas las características particulares de esta patología (su alta incidencia, la asociación con resultados clínicos desfavorables y los posibles tratamientos) son necesarios ensayos clínicos aleatorios que pueden aclarar este problema.

Citomegalovirus

La mayoría de los adultos inmunocompetentes sanos han sido infectados con CMV, un hecho que se evidencia por la presencia de IgG específica para este virus [29]. La infección permanece latente sin causar enfermedad en la mayoría de los casos. La reactivación y la enfermedad por CMV tradicionalmente ha sido descrita en poblaciones con

alteraciones severas de la inmunidad celular [30]; sin embargo, en las últimas dos décadas ha habido una creciente evidencia que muestra que la reactivación del CMV es un hallazgo frecuente en los pacientes críticos inmunocompetentes [31]. La frecuencia varía, de acuerdo con los métodos de diagnóstico utilizados, del 12% si se utilizan cultivos hasta el 33% con diagnóstico por PCR [29].

La reactivación viral comienza entre los días 14 y 21 de estancia en la UCI. Los factores de riesgo para la reactivación son: estancia prolongada en UCI, puntuaciones de gravedad elevadas y sepsis grave; en este grupo, la incidencia puede alcanzar hasta el 36%. A pesar que no se pueda encontrar una relación clara entre causa y efecto, la reactivación se asocia con aumento de la mortalidad y la estancia hospitalaria [29,31].

La reactivación viral en humanos puede comenzar en el parénquima pulmonar [22,28,32]. En modelos animales con CMV latente, la sepsis puede producir la reactivación de una infección pulmonar viral; esta reactivación se asocia con un aumento persistente de la respuesta inflamatoria mediada por citocinas en el pulmón y ambos hallazgos (reactivación y la inflamación persistente) no se desarrollan en la presencia de tratamiento previo con ganciclovir [33].

Por lo tanto, a la evidencia epidemiológica de la asociación de los resultados clínicos-CMV desfavorable, añade la evidencia biológica de una patogenicidad pulmonar potencial.

Papazian y cols., en 1996 publicaron el primer estudio que mostró una alta incidencia de NAVM causada por CMV [32]. Estu-

diaron 85 pacientes con SDRA, ventilación mecánica prolongada y sospecha de NAVM con cultivos en muestras respiratorias negativos para bacterias (25 biopsias de pulmón y 60 biopsias posmortem). Los hallazgos histopatológicos de neumonía por CMV se encontraron en 25 pacientes (solo 3 casos también presentaban evidencia de neumonía bacteriana).

El mismo grupo estudió el valor diagnóstico de las biopsias de pulmón en pacientes con lesión pulmonar aguda, con sospecha de NAVM, y que tenían cultivos negativos de muestras respiratoria, evaluando su utilidad para los posibles cambios en el tratamiento. En una muestra de 100 pacientes, la evidencia de infección por CMV se encontró en 30 de ellos (en 3 pacientes encontraron VHS), 4 casos también tenían evidencia de SDRA en una fase de fibro-proliferativa. Junto al diagnóstico de fibrosis pulmonar, NAVM por CMV fue el hallazgo más frecuente y que condicionó cambios en el tratamiento [34].

El valor de las diferentes técnicas de diagnóstico no está claro; en el primer estudio mencionado, el cultivo de lavado broncoalveolar (BAL) tuvo una sensibilidad del 53% y una especificidad del 92% [32]. En el otro estudio del mismo grupo, el diagnóstico se hizo con los hallazgos histopatológicos, tras cultivos negativos y antigenemia PP65 negativa [34]. El único estudio que evaluó PCR en BAL en una muestra seleccionada de pacientes con sospecha de NAVM, halló un 13% de las muestras positivas, sin inclusiones citoplasmáticas, y no hubo evaluación histológica, por lo que no se pudo hacer un diagnóstico definitivo [12].

En consecuencia, el diagnóstico de NAVM por CMV puede ser más habitual de lo sospechado, pero hay dificultades y cuestiones pendientes de aclarar con respecto a las pruebas para su diagnóstico. Los estudios sugieren una baja sensibilidad de las pruebas de diagnóstico estándar. Por otro lado, en las poblaciones estudiadas, CMV parece tener un papel patogénico claro como lo demuestra la amplia presencia de neumonitis, así como inclusiones citoplasmáticas en las muestras de biopsia [32,34].

El tratamiento de cada paciente en forma individual se complica aún más cuando se considera el riesgo y los beneficios del tratamiento con ganciclovir, con potenciales efectos adversos graves. Por estas razones, se necesitan ensayos clínicos aleatorios para aclarar el papel del tratamiento antiviral en pacientes con reactivación por CMV.

De la misma manera, es difícil hacer una recomendación final sobre el enfoque general en un paciente con sospecha de NAVM por CMV: se podría sugerir que se debe sospechar en pacientes con los factores de riesgo mencionados, infiltrado pulmonar persistente con deterioro clínico y sin evidencia de la infección bacteriana. Si el paciente también tiene pruebas de la reactivación viral (preferiblemente evaluados por PCR), debe considerarse iniciar tratamiento antiviral. La biopsia pulmonar parece jugar un papel importante en este grupo de pacientes, ya que pueden demostrar la neumonía por CMV incluso con muestras respiratorias negativas. La evidencia científica de CMV en la NAV se ha publicado en forma de metaanálisis en el año 2009 [35].

Mimivirus

Acanthamoeba polyphaga (mimivirus) es un virus de ADN bicatenario con el mayor genoma viral descrito [35]. Aunque se pensó que podría ser un agente causal de neumonía, su papel en esta entidad no ha sido definido categóricamente.

El hallazgo de este microorganismo fue descrito en 1992 como parte de un presunto brote de neumonía por *Legionella*. Inicialmente categorizado como bacteria, finalmente fue reclasificado como un virus en 2003. Posteriormente, se informó de evidencia serológica de mimivirus en 7-9% de los pacientes con neumonía, comunitaria y nosocomial [36,37].

El papel potencial de este virus ha sido cuestionado en un estudio que evaluó cohortes con neumonía por diferentes serologías, presentando resultados negativos en todos los casos. En la cohorte de neumonía nosocomial había 71 muestras de pacientes de edad avanzada de los centros de atención de salud; se desconoce si alguno de ellos requirió VMI [38].

Sólo un estudio ha evaluado sistemáticamente pacientes ventilados con sospecha de NAVM [39]. De 300 pacientes con sospecha de NAVM, 59 tenían serología positiva para mimivirus (19,6%), de los cuales 64% tenían BAL positivo para bacterias. Una comparación de dos grupos de pacientes, uno mimivirus seropositivos frente a un grupo seronegativo, categorizados por edad, categoría diagnóstica y severidad, mostró que el grupo seropositivo tuvo mayor duración de la VM y de estancia en UCI; no se encontraron di-

ferencias en la mortalidad. Cabe hacer notar que la efectividad general de coincidencia fue de 95% y otras variables relevantes, como el tratamiento antibacteriano adecuado y la tasa de bacteriemia, fueron similares en ambos grupos.

Así, aunque no se pueda hacer ninguna recomendación definitiva respecto al cribado para detección de este agente microbiológico, hay una evidencia acumulada de un papel potencial de este nuevo virus en la NAVM.

Conclusiones

Los virus respiratorios no son microorganismos frecuentes en la NAVM.

VHS y CMV se detectan con frecuencia en el tracto respiratorio inferior de pacientes ventilados. VHS se detecta entre los días 7 y 14 de VMI; su presencia no implica necesariamente patogenicidad, pero la asociación con resultados clínicos adversos apoya la hipótesis de un papel patogénico en un porcentaje variable de pacientes. Debe considerarse la posibilidad de neumonía relacionada con el VHS en pacientes con VMI prolongada, con reactivación de lesiones herpéticas mucocutáneas y en población de riesgo con lesiones por quemaduras o lesión pulmonar aguda.

La reactivación del CMV es común en pacientes críticamente enfermos y por lo general ocurre entre los días 14 a 21 en pacientes con factores de riesgo definidos. El posible papel patogénico de CMV parece claro en los pacientes con lesión pulmonar aguda e insuficiencia respiratoria persistente, en los

que no se haya identificado agente bacteriano como causa de la NAVM. La mejor prueba de diagnóstico no está definida, pero además de los métodos habituales, las biopsias pulmonares deben ser consideradas antes de comenzar un tratamiento específico.

El papel de mimivirus es incierto y pendiente de ser definido, pero la evidencia serológica de este nuevo virus en el contexto de la NAV parece estar asociado a resultados clínicos adversos.

Bibliografía

1. American Thoracic Society Documents. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired pneumonia, ventilator-associated pneumonia, and health care associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;17:388-416.
2. Celis R, Torres A, Gatell JM, et al. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk factors and prognosis. *Chest.* 1988;93:318-24.
3. Torres A, Aznar R, Gatell JM, et al. Incidence, risk, and prognosis factors of pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142:523-8.
4. Koulenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C, et al. Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. *Crit Care Med.* 2009;37:2360-8.
5. Warren DK, Shukla SJ, Olsen MA, et al. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. *Crit Care Med.* 2003;31:1312-7.
6. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med.* 2003;31:676-82.
7. Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. *JAMA.* 1993;270:1965-70.
8. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: A cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med.* 1993;94:281-8.
9. Marcos MA, Esperatti M, Torres A. Viral pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22:143-7.
10. Bruynseels P, Jorens PG, Demey HE, et al. Herpes simplex virus in the respiratory tract of critical care patients: a prospective study. *Lancet.* 2003;362:1536-41.
11. Ong GM, Lowry K, Mahajan S, et al. Herpes simplex type 1 shedding is associated with reduced hospital survival in patients receiving assisted ventilation in a tertiary referral intensive care unit. *J Med Virol.* 2004;72:121-5.
12. Luyt CE, Combes A, Deback C, et al. Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:935-42.
13. Daubin C, Vincent S, Vabret A. Nosocomial viral ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2005;31:1116-22.
14. Simoons-Smit AM, Kraan EM, Beishuizen A, et al. Herpes simplex virus type 1 and respiratory disease in critically-ill patients: Real pathogen or innocent bystander? *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:1050-9.
15. Tuxen DV, Cade JF, McDonald MI, et al. Herpes simplex virus from the lower respiratory tract in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126:416-9.
16. Tuxen DV. Prevention of lower respiratory herpes simplex virus infection with acyclovir in patients with adult respiratory distress syndrome. *Chest.* 1994;106:S28-33.
17. Prellner T, Flamholz L, Haidl S, et al. Herpes simplex virus –the most frequently isolated pathogen in the lungs of patients with severe respiratory distress. *Scand J Infect Dis.* 1992;24:283-92.
18. Schuller D, Spessert C, Fraser VJ, Goodenberger DM. Herpes simplex virus from respiratory tract se-

- cretions: epidemiology, clinical characteristics, and outcome in immunocompromised and nonimmunocompromised hosts. *Am J Med.* 1993;94:29-33.
19. Byers RJ, Hasleton PS, Quigley A, et al. Pulmonary herpes simplex in burns patients. *Eur Respir J.* 1996;9:2313-7.
 20. Cook CH, Yenchar JK, Kraner TO, et al. Occult herpes family viruses may increase mortality in critically ill surgical patients. *Am J Surg.* 1998;176:357-60.
 21. Cherr GS, Meredith JW, Chang M. Herpes simplex pneumonia in trauma patients. *J Trauma.* 2000;49:547-9.
 22. Cook CH, Martin LC, Yenchar JK, et al. Occult herpes family viral infections are endemic in critically ill surgical patients. *Crit Care Med.* 2003;31:1923-9.
 23. Ong GM, Lowry K, Mahajan S, et al. Herpes simplex type 1 shedding is associated with reduced hospital survival in patients receiving assisted ventilation in a tertiary referral intensive care unit. *J Med Virol.* 2004;72:121-5.
 24. Linssen CF, Jacobs JA, Stelma FF, et al. Herpes simplex virus load in bronchoalveolar lavage fluid is related to poor outcome in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2008;34:2202-9.
 25. De Vos N, Van Hoovels L, Vankeerberghen A. Monitoring of herpes simplex virus in the lower respiratory tract of critically ill patients using real-time PCR: a prospective study. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:358-63.
 26. Ramsey PG, Fife KH, Hackman RC, et al. Herpes simplex virus pneumonia: clinical, virologic, and pathologic features in 20 patients. *Ann Intern Med.* 1982;97:813-20.
 27. Adler H, Beland JL, Del-Pan NC, et al. Suppression of herpes simplex virus type 1 (VHS-1)-induced pneumonia in mice by inhibition of inducible nitric oxide synthase (iNOS, NOS2). *J Exp Med.* 1997;185:1533-40.
 28. Cook CH, Yenchar JK, Kraner TO, et al. Occult herpes family viruses may increase mortality in critically ill surgical patients. *Am J Surg.* 1998;176:357-60.
 29. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA.* 2008;300:413-22.
 30. Anderson LJ. Major trends in nosocomial viral infections. *Am J Med.* 1991;91:S107-11.
 31. Kalil AC, Florescu DF. Prevalence and mortality associated with cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2009;37:2350-8.
 32. Papazian L, Fraise A, Garbe L, et al. Cytomegalovirus. An unexpected cause of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology.* 1996;84:280-7.
 33. Cook CH, Zhang Y, Sedmak DD, et al. Pulmonary cytomegalovirus reactivation causes pathology in immunocompetent mice. *Crit Care Med.* 2006;34:842-9.
 34. Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, et al. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med.* 2007;35:755-62.
 35. Kalil A, Florescu D. Prevalence and mortality associated with cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2009;37(8):2350-8.
 36. Raoult D, Audic S, Robert C, et al. The 1.2-megabase genome sequence of mimivirus. *Science.* 2004;306:1344-50.
 37. La Scola B, Marrie TJ, Auffray JP, Raoult D. Mimivirus in pneumonia patients. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:449-52.
 38. Berger P, Papazian L, Drancourt M, et al. Ameba-associated microorganisms and diagnosis of nosocomial pneumonia. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:248-55.
 39. Dare RK, Chittaganpitch M, Erdman DD. Screening pneumonia patients for mimivirus. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:465-7.
 40. Vincent A, La Scola B, Forel JM, et al. Clinical significance of a positive serology for mimivirus in patients presenting a suspicion of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2009;37:111-8.

5

Diagnóstico microbiológico de las neumonías virales

Andrés Antón Pagarolas, Laura Gimferrer Arriaga,
Cristina Andrés Vergés, Tomàs Pumarola Suñé

Unidad de Virus Respiratorios. Sección de Virología. Laboratorio de Microbiología
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona
Vall d'Hebron Institut de Recerca. Universitat Autònoma de Barcelona

Introducción

La infección respiratoria aguda (IRA) es la patología más frecuente a lo largo de la vida del ser humano. La mayoría de las infecciones respiratorias solo afectan al tracto respiratorio superior (TRS) y pueden ser consideradas leves, de curso benigno y autolimitado (catarro común, rinitis y faringo-amigdalitis). Sin embargo, se estima que alrededor del 5% pueden implicar al tracto respiratorio inferior (TRI), como bronquitis, bronquiolitis y neumonía, requiriendo en muchos casos el ingreso hospitalario. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año se registran 450 millones de casos de neumonía, y unos 4 millones de personas mueren por esta enfermedad. En niños, entre un 42 y un 76% de los casos de neumonía-

adquirida en la comunidad (NAC) son de etiología vírica y, en adultos, entre un 15 y un 65% de las NAC, utilizando métodos moleculares. En países en desarrollo esta incidencia podría ser incluso cinco veces mayor que en países desarrollados [1].

Las infecciones respiratorias de origen vírico son una importante causa de morbilidad y mortalidad, muy especialmente en los niños más pequeños, los ancianos, los pacientes gravemente inmunodeprimidos o con una patología pulmonar subyacente u otros factores de riesgo. En receptores de progenitores hematopoyéticos, la mortalidad asociada con la infección del TRI debido a virus respiratorios está entre el 25 y el 45%. Además, la transmisión de los virus respiratorios es principalmente por gotas y contacto, y, con menor frecuencia, aérea, por lo que potencialmente

pueden causar brotes de tipo nosocomial, siendo la hospitalización prolongada un posible factor de riesgo de la infección y de complicaciones asociadas. El diagnóstico microbiológico rápido y preciso de la IRA es la herramienta más apropiada en el manejo temprano de este tipo de infecciones [2].

Un mismo síndrome respiratorio puede ser causado por virus diferentes, y un mismo virus puede originar diversos síndromes. Sin embargo, no es infrecuente la asociación entre un determinado virus y un síndrome respiratorio en particular y, dependiendo de la estacionalidad y de la edad del paciente, es posible aventurar un diagnóstico presuntivo basado en las características clínicas y epidemiológicas de la infección. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la inespecificidad del cuadro clínico hace necesaria la realización de un diagnóstico microbiológico para determinar el agente etiológico.

Las infecciones respiratorias, destacando la NAC, están causadas por diferentes microorganismos patógenos, como bacterias, virus, hongos y parásitos. A pesar del gran avance tecnológico aplicado en el diagnóstico de la infección respiratoria, en menos de un 50% de los casos se llega a un diagnóstico del agente etiológico causal. Actualmente, sobre todo desde la pandemia por el virus A (H1N1)pdm09, en el año 2009, existe un interés creciente en conocer los diferentes microorganismos implicados.

Con las técnicas convencionales de diagnóstico microbiológico clásicas, como el aislamiento en cultivo celular, la detección de antígeno o incluso la serología, muy proba-

blemente se haya subestimado el papel de los virus en esta patología. Sin embargo, en los últimos años la disponibilidad de métodos moleculares para el diagnóstico, como los basados en la amplificación de ácidos nucleicos por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), ha incrementado considerablemente la capacidad para detectar e identificar otros virus causantes de infección respiratoria, como rinovirus, coronavirus y metapneumovirus.

Los virus respiratorios más comunes asociados a infección respiratoria son los de la gripe (A, B y C), virus respiratorio sincitial (VRS-A y B), virus parainfluenza (HPIV-1, 2, 3, 4a, 4b) y coronavirus (HCoV-229E, NL63, OC43, HKU1, SARS-CoV y MERS-CoV), enterovirus (EV-A, B, C y D), rinovirus (HRV-A, B y C), parechovirus (HPeV1-6), adenovirus (HAdVA-F), metapneumovirus (HMPV-A y B), bocavirus (HBoV1-4) y poliomavirus (PyV KI y WU). La epidemiología de estos virus respiratorios está influenciada por la estacionalidad y su potencial epidémico. Otros virus que se encuentran con menor frecuencia asociados a enfermedad respiratoria son el varicela-zoster, hantavirus, virus Epstein-Barr, herpesvirus 6 y 7, virus del herpes simple, mimivirus, citomegalovirus y virus del sarampión [3]. Tampoco hay que olvidar otros virus considerados emergentes o reemergentes, que aunque parecen estar delimitados en diferentes áreas geográficas, deben ser motivo de vigilancia a consecuencia de su potencial riesgo para la salud pública mundial. Entre ellos habría que destacar, subtipos gripales (H7N9, H5N8, H3N2v, entre otros) diferentes a los estacionales (H3N2, H1N1pdm09), MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Corona-

virus), adenovirus serotipo 14 (HAdV-14) y enterovirus-D68 (EV-D68), entre otros.

Entre las herramientas de diagnóstico microbiológico de la infección respiratorio viral, no debemos considerar solamente las técnicas que nos van a permitir realizar el diagnóstico etiológico. Aunque no se encuentran disponibles en la gran mayor parte de laboratorios de microbiología, también están incluidas las técnicas de caracterización genética y fenotípica, que permitirán describir su diversidad, pudiendo además caracterizar nuevas variantes virales, con posibles cambios genéticos que podrían afectar a su tropismo, su antigenicidad o su sensibilidad a los antivirales. Este conocimiento contribuye a una mejor comprensión del rol de los virus en las infecciones del tracto respiratorio.

El principal objetivo de los métodos de diagnóstico microbiológico de los virus respiratorios es poder actuar precozmente en el tratamiento de la infección. A pesar del limitado repertorio de antivirales para el tratamiento de las infecciones virales respiratorias, tener la capacidad para diagnosticar virus como agente causal de infección respiratoria debe ser parte integral del tratamiento de los pacientes, permitiendo recomendar la administración de antivirales en el caso de estar éstos disponibles, reducir o racionalizar también el uso innecesario de antibióticos y adoptar las medidas de higiene y de control necesarias para reducir los riesgos potenciales de transmisión horizontal. Además, permitirá adquirir una valiosa información relativa a su impacto clínico, los signos, síntomas y gravedad asociados, los factores de riesgo, el patrón de estacionalidad si lo

tuviera y su variabilidad, entre otras características.

Métodos de diagnóstico

Los métodos de diagnóstico microbiológico de la IRA de etiología vírica son el aislamiento en cultivo celular, la detección de antígeno, los métodos moleculares y la serología.

Recogida de las muestras

La sensibilidad de una prueba de laboratorio para el diagnóstico se encuentra muy condicionada por el tipo de muestra y su localización, momento en el que es recogida desde el inicio de los síntomas, su transporte y conservación. La correcta recogida de las muestras más óptimas para el diagnóstico, realizado de forma temprana después de la aparición de los síntomas, es un requisito previo para un diagnóstico de laboratorio fiable de la infección respiratoria. La recogida de la muestra debe ser realizada antes de las 48-72 horas del comienzo de los primeros síntomas, debido a que el período de excreción viral de los virus respiratorios es en general muy corto y es durante los primeros días después del inicio de los síntomas cuando la carga viral excretada es máxima. La excreción de partículas víricas a partir de la aparición de los síntomas desciende progresivamente con el paso de los días en el paciente inmunocompetente, aunque en algunos casos el completo aclaramiento no sucede hasta pasadas unas semanas e incluso meses. La toma de muestra es más crítica en las obtenidas de paciente adulto, sobre todo en el paciente de edad avanzada, con respecto a las muestras obtenidas en

niños, debido a que generalmente presentan una menor carga viral, el periodo de excreción viral es menor y, también, presentan una menor hidratación, por lo que la recogida de muestra resulta menos representativa.

El principal requisito necesario a la hora de valorar las muestras obtenidas a partir del tracto respiratorio es que éstas deben contener el mayor número posible de células epiteliales ciliadas, en las que los virus respiratorios replican. En este sentido, las muestras más apropiadas son el frotis de faringe o nasofaringe y los lavados o aspirados nasales o bronquiales. Las muestras deben tomarse preferentemente del área afectada, frotis o aspirado nasal y faríngeo en el caso de sospecha de infección del TRS y lavado broncoalveolar (o aspirados traqueales) en el caso de sospecha de infección del TRI. En los niños, un aspirado nasofaríngeo es la muestra de elección, pero debido a las molestias en su obtención, en los adultos se acostumbra a obtener un frotis nasal y faríngeo, el cual posee una menor sensibilidad que el aspirado nasofaríngeo pero mayor a la de un frotis faríngeo, faringo-amigdalario o nasal. En caso de infección del TRI, la obtención de una muestra del foco de infección es lo más representativo. Sin embargo, debido a la dificultad de su obtención, suelen utilizarse muestras de TRS para establecer el diagnóstico. Cabe tener en cuenta la posibilidad, en estos casos, de obtener un resultado falsamente negativo. Este factor debe contemplarse en el diagnóstico de virus con un marcado tropismo por el TRI, tal y como sucede con el MERS-CoV y el SARS-CoV, para los que siempre que sea posible se obtendrán muestras de TRS y, especialmente, del TRI, ya que en estas últimas la tasa de positividad es mayor al presentar mayores cargas virales [4].

El transporte de las muestras al laboratorio debe realizarse en un plazo entre 24 y 48 horas, a una temperatura de entre 2 y 8 °C, con objeto de asegurar la viabilidad de las partículas víricas o la integridad del material genético. Para la óptima conservación es recomendable utilizar un medio de transporte adecuado, que consiste en una solución salina de pH neutro con estabilizadores de proteínas, como el suero bovino fetal, y soluciones antibióticas (penicilina, estreptomina y anfotericina B), que inhiben el crecimiento de bacterias y hongos. Si la muestra no puede ser procesada dentro de las primeras 48 horas, debe ser congelada entre -20 y -70 °C.

El aislamiento o detección de los virus respiratorios está altamente condicionado al tipo de muestra utilizado, a su conservación y al transporte. Estos factores podrían explicar la gran variabilidad observada en los estudios de incidencia para los diferentes virus respiratorios publicados hasta el momento [1], además de la situación geográfica, las cohortes de pacientes estudiados y el periodo de estudio.

Aislamiento mediante cultivo celular

De los primeros métodos de diagnóstico virológico disponibles, hay que destacar el aislamiento de virus en cultivo celular. Hasta la amplia aceptación de los métodos moleculares para el diagnóstico de los virus respiratorios por su mayor sensibilidad, especificidad y reproducibilidad, el aislamiento vírico en cultivo celular había sido considerado el método de referencia. Actualmente, como herramienta de diagnóstico ha sido relegado a muy pocos laboratorios de virología en España, principalmente por el gran consumo de recursos ne-

cesarios, la implantación coste-efectiva de las técnicas moleculares, el tiempo para obtener un resultado y la incapacidad o dificultad de aislar algunos de los nuevos virus conocidos (tales como HMPV, HPIV-4 y HRV-C).

El tipo, la recogida, el transporte y la preparación de las muestras clínicas son factores muy importantes que cabe considerar en el aislamiento de los virus en cultivo celular, especialmente en el caso de algunos virus respiratorios, que son particularmente lábiles. El principal objetivo de estos procedimientos es conservar el título viral y la infectividad en unos niveles óptimos hasta el momento de la inoculación. Las muestras respiratorias son previamente descontaminadas de la flora acompañante mediante el empleo de soluciones de antibióticos y antifúngicos, antes de ser inoculadas en las diferentes líneas celulares (HeLa, HEp-2, Vero, LLC-MK2, MDCK, MDCK-Siat1, MRC-5, etc.), según el virus que se pretenda aislar. La detección de la replicación vírica se realiza mediante la observación del efecto citopático sobre las células del cultivo; en algunos casos, es específico de un determinado virus respiratorio, pero en otros se trata de un efecto citopático inespecífico que podría incluso ser confundido con un efecto tóxico de la muestra sobre la línea celular.

La identificación del virus aislado en cultivo celular puede realizarse por diferentes métodos, como la inhibición de la hemaglutinación, la inmunofluorescencia y la detección de actividad neuraminidasa, siendo la inmunofluorescencia la más ampliamente utilizada. La confirmación mediante PCR específica no se considera recomendable, ya que en los casos de muestras con elevada carga viral, podría

detectarse el material genético de la muestra inoculada y no el del virus presuntamente aislado.

La principal aportación del cultivo celular es la confirmación de la viabilidad e infectividad del virus, información que no es posible de obtener mediante los métodos de detección de antígeno y, en especial, con los métodos moleculares. Además, los virus aislados en cultivo celular pueden ser utilizados en estudios posteriores de caracterización antigénica, de sensibilidad a los antivirales, etc. También permite el descubrimiento de nuevos virus o serotipos previamente no identificados, ya que pueden ser considerados métodos más universales al no requerir de un conocimiento previo de unas secuencias genómicas para ser utilizadas como diana de la técnica diagnóstica, tal y como sucede en los métodos moleculares, y que son susceptibles a cambios genéticos que pueden comprometer la sensibilidad de la técnica.

Existen métodos basados en cultivo celular capaces de detectar la presencia de virus respiratorios de forma precoz; el más común es el «Shell vial». Después de la inoculación de la muestra, a las 24-48 horas y antes de la aparición del efecto citopático, se puede detectar la presencia de proteínas víricas por inmunofluorescencia.

En el caso de los virus de la gripe, el aislamiento también es posible inoculando la muestra previamente descontaminada en el interior de la cavidad alantoidea o amniótica de huevos embrionados de gallina. Una vez finalizada la incubación, hay que confirmar el aislamiento viral mediante hemaglutinación o detección de la actividad neuraminidasa, tal y

como haríamos con un aislamiento obtenido por cultivo celular.

Detección de antígenos mediante inmunofluorescencia

Existen diferentes métodos aplicados en la detección de antígeno, basados en la inmunocromatografía capilar (IC), el enzoinmunoanálisis (EIA) de membrana o la inmunofluorescencia (IF), que a pesar de presentar una menor sensibilidad y especificidad respecto de los métodos moleculares, permiten un diagnóstico rápido y sencillo.

Los métodos mediante IF permiten detectar hasta 8 de los virus respiratorios más prevalentes (HAdV, VGA, VGB, HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3, VRS y HMPV). Este método puede aplicarse tanto a partir de muestra directa como de un aislamiento obtenido por cultivo celular. Esta técnica consiste en la detección directa o indirecta de los antígenos virales mediante anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína, examinando la preparación de la muestra bajo un microscopio de fluorescencia. La especificidad de estos métodos de detección es elevada; sin embargo, su sensibilidad varía entre el 50 y el 80% si la comparamos con los métodos moleculares [2,5], siempre dependiente de la experiencia del personal que realiza la lectura del resultado. El tiempo requerido para su realización es aproximadamente de 60-90 minutos desde la recepción de la muestra. Otra de las ventajas es el bajo coste de los reactivos. Como desventaja cabe destacar que no se encuentre disponible para otros virus que también son causa de enfermedad respiratoria, como BoV, HCoV (229E, OC43, NL63 y HKU-1), HPIV-4

y HRV, los cuales sí son detectados mediante métodos moleculares.

Los métodos rápidos de detección de antígeno, basados en técnicas de IC y de EIA, tienen la ventaja adicional de ser de lectura visual sin la necesidad de instrumental. No obstante presentan en general una baja sensibilidad y especificidad, dependiendo del agente etiológico a detectar. Por ejemplo, para el diagnóstico de virus respiratorios presentan una gran variabilidad en su sensibilidad (10%-75%) y especificidad (50%-100%), dependiendo del virus que se pretende detectar, la edad del paciente, la recogida de la muestra y el tiempo desde el inicio de los síntomas [2,5]. Para estos métodos rápidos se ha observado un correcto rendimiento trabajando con muestras pediátricas, al presentar títulos más elevados de virus y por períodos de tiempo más prolongados que en los adultos, población para la que no se recomienda la utilización de esta tecnología [6]. En el diagnóstico de los virus respiratorios, los principales sistemas comerciales de detección están especialmente orientados al diagnóstico de los virus de la gripe y del VRS. Estos métodos rápidos presentan valores predictivos positivos más elevados cuando se realizan durante los períodos de mayor prevalencia, por ejemplo, durante los brotes epidémicos. Para los virus de la gripe se observan importantes variaciones en cuanto los valores de sensibilidad y especificidad según los diferentes subtipos gripales, por lo que no se recomienda su utilización.

Aunque es deseable un diagnóstico preciso para cualquiera de los virus respiratorios conocidos, estos métodos de detección son realmente una excelente alternativa para to-

do servicio hospitalario, que necesitará un diagnóstico rápido y específico para alguno de los virus respiratorios, y así permitir tomar tempranas decisiones sobre el cuidado del paciente, principalmente las relacionadas con el tratamiento o la implantación de medidas de control de la infección nosocomial. Sin embargo, esto solo es aconsejable en los centros hospitalarios que no disponen de un laboratorio de microbiología operativo las 24 horas durante toda la semana. Hay que tener en cuenta que, aunque sencillas, estas técnicas requieren de una mínima experiencia para obtener el mejor rendimiento en su utilización, cumpliendo al mismo tiempo todos los requisitos establecidos en un sistema de calidad [6]. Además, ya que estos métodos rápidos acostumbra a ser específicos del patógeno, en el caso de obtener un resultado negativo, en un laboratorio de microbiología se podrían realizar a continuación las técnicas necesarias para completar el diagnóstico, a partir de la misma muestra, siempre custodiada y preservada en las mejores condiciones.

Métodos moleculares para la detección de virus respiratorios

Los métodos moleculares para la detección de virus respiratorios, sobre todo los basados en amplificación mediante PCR en sus diferentes versiones (a tiempo final, anidada, en tiempo real, etc.) [7,8], NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification) o bien LAMP (Loop Mediated isothermal Amplification) [9], han permitido incrementar de manera considerable la detección de virus respiratorios. Además, entre los métodos moleculares, las técnicas de secuenciación permiten la realización de estudios adicionales de genotipa-

do, de epidemiología molecular y de detección de mutaciones asociadas a resistencia a los antivirales, por citar algunos ejemplos. De este modo, los métodos moleculares están contribuyendo a un mejor conocimiento del papel de los virus en las enfermedades respiratorias y su epidemiología.

Así, el diagnóstico virológico ha adquirido una importancia creciente con el desarrollo de nuevos ensayos moleculares, en algunos casos capaces de detectar simultáneamente múltiples virus respiratorios. Este hecho es especialmente relevante en los virus que no pueden ser aislados en cultivo celular, o bien su aislamiento es difícil. Además, las técnicas moleculares pueden ser automatizadas en el laboratorio, reduciendo el coste del personal técnico, minimizando errores y ganando reproducibilidad.

Los métodos moleculares tienen un gran número de ventajas sobre otros métodos de diagnóstico. Demuestran una sensibilidad superior, hasta 5 veces superior, a los métodos convencionales. Esta mayor sensibilidad incrementa la capacidad para detectar virus respiratorios, especialmente en las muestras con menor carga viral, siendo esta metodología la de elección para el diagnóstico de la infección respiratoria viral en el paciente adulto, tal y como hemos comentado anteriormente. Sin embargo, el gran reto es poder determinar si un virus detectado en el TRS o TRI mediante métodos moleculares es el causante de la infección respiratoria. Debido a la elevada sensibilidad de los métodos moleculares, no se puede descartar una posible contaminación de la muestra, una colonización o una excreción prolongada de virus [2,10]. En

un paciente sintomático, un resultado positivo por PCR puede ser interpretado como el agente causal de la enfermedad (p. ej., VRS), el agente causal de una infección asintomática (p. ej., RV), una prolongada persistencia de un virus causante de una infección pasada (p. ej., HBoV o RV), una infección latente o una colonización o una reactivación (p. ej., EBV o VHH-6). Un resultado positivo por PCR en una muestra respiratoria de un paciente asintomático, si no ha habido contaminación en el laboratorio, puede ser porque presenta signos o síntomas no reconocidos o no habituales, es realmente una infección asintomática, una infección asintomática y persistente o bien hay una contaminación de la mucosa [11].

Las infecciones respiratorias atribuidas a más de un virus se habían observado previamente mediante técnicas de detección de antígeno por inmunofluorescencia, aunque con menor frecuencia. Actualmente, este porcentaje de coinfecciones o codetecciones (entre un 10 y un 50%, según las poblaciones) [12,13] se ha incrementado con el empleo generalizado de las técnicas moleculares a causa de su elevada sensibilidad. En algunos estudios, estas coinfecciones se han asociado a una mayor gravedad, aunque los estudios existentes son contradictorios. Sin embargo, empleando técnicas moleculares también se ha descrito la detección de virus respiratorios en personas asintomáticas, tal y como sucede frecuentemente con los rinovirus, con lo que no es posible en estos casos asociar presencia con enfermedad respiratoria. Otros virus, como HPIV, hCoV, y hAdV, son detectados con menor frecuencia en el paciente asintomático, mientras que otros, como VRS, virus de la gripe y HMPV son raramente encontrados en

ausencia de signos y síntomas [12]. La realización de estudios de prevalencia de los virus frecuentemente detectados en co-detección con otros virus respiratorios, comparando lo observado en población sintomática y asintomática, debería ayudar a discernir el papel que estos virus podrían tener en la enfermedad.

La PCR en tiempo real permite amplificar de forma específica una determinada región genómica del virus de interés, monitorizando en tiempo real dicha amplificación en cada uno de los ciclos mediante sondas específicas marcadas con un fluoróforo (sondas TaqMan, FRET o molecular beacon) o bien mediante agentes intercalantes fluorescentes (Sybr-Green). En muchos casos, el material genético inicial puede ser ARN, por lo que será necesario un proceso de retrotranscripción (RT) a ADN previo a la PCR. En los últimos años, son muchos los métodos de PCR en tiempo real utilizados en el diagnóstico, con independencia del sistema de emisión-detección de fluorescencia empleado, ya sean comerciales o de desarrollo propio, optimizados en el laboratorio. Este tipo de técnicas tienen como principales ventajas una gran sensibilidad y una doble especificidad, propia de los iniciadores y sondas empleados. Además, tienen la ventaja de poder detectar múltiples dianas (multiplex) mediante la utilización de diferentes sondas, cuyo número estará limitado al número de canales de detección de fluorescencia disponibles en el equipo. En el caso de utilizar agentes intercalantes durante la PCR en tiempo real, la técnica se puede optimizar de modo que permita identificar los amplicones generados por su temperatura de fusión (T_m) (del inglés *melting*), que está condicionada por la longitud y composición nucleotí-

dica del amplicón. La utilización de una recta patrón a partir de un estándar cuantificado durante la PCR en tiempo real permite también la cuantificación de la carga viral presente en la muestra. En el caso de los virus que presentan similares tasas de detección en pacientes asintomáticos en comparación a los sintomáticos, o bien una prolongada persistencia tras la infección, es difícil establecer una clara asociación entre detección y enfermedad respiratoria. En estos casos, una posible opción es tratar de determinar la verdadera implicación de un virus en la patología respiratoria mediante la cuantificación y control de la carga viral en muestra respiratoria con las técnicas de PCR en tiempo real. El principal inconveniente de estos estudios es el tipo de muestra, que resulta ser muy variable en lo que respecta a localización, cantidad y celularidad de la muestra obtenida y su homogeneidad. Sería necesario realizar la estandarización de una técnica de PCR cuantitativa aplicada a la determinación de la carga viral en muestra respiratoria, de modo que los resultados pudieran ser comparables para poder extrapolar diferencias observables en la carga viral con relación a condiciones de la enfermedad respiratoria, como podría ser determinar un valor presuntivo de infección viral activa, para controlar su evolución correlacionada con la gravedad, o bien la respuesta frente al tratamiento. De todos modos, la determinación de la carga viral en muestra respiratoria no lo es todo, y requiere una interpretación del resultado en conjunto con la historia natural de la infección a partir del inicio de los síntomas. Por ejemplo, una baja carga viral por sí sola puede tener interpretaciones tan contradictorias como que se trata de una muestra en un momento de resolución

y aclaramiento de la infección, que estamos en los primeros momentos de la infección y en plena progresión, o bien se podría tratar de una infección del TRI, con una mínima detección en muestra recogida de TRS [14].

Los métodos de PCR múltiple constituyen una herramienta muy útil en el complicado diagnóstico de las infecciones virales respiratorias, ya que permiten detectar múltiples dianas en un mismo ensayo. Los sistemas de detección de amplificación más antiguos son la electroforesis en gel de agarosa y la prueba ELISA, pero en los últimos años se han realizado avances importantes en otros métodos de detección e identificación de los productos de amplificación, como la utilización de diferentes sondas marcadas con fluoróforos en la PCR multiplex en tiempo real [8], la espectrometría de masas (EM) tipo electroespray ionizante (ESI-TOF), y las plataformas de *arrays* en soporte sólido o bien en fase líquida [10].

El análisis del producto de PCR mediante EM tipo ESI-TOF determina la composición nucleotídica de los amplicones, es decir, la proporción en que se encuentran cada una de las bases. Esta composición de secuencia es única para cada gen y específica de cada microorganismo, permitiendo así su identificación en una base de datos ya proporcionada [15,16]. Los microarrays o biochips de ADN consisten en un gran número de sondas específicas inmovilizadas sobre una superficie sólida, sobre la que se hibrida el material genético previamente amplificado y marcado, por ejemplo, con biotina. La lectura del resultado se realiza utilizando un escáner para los *arrays* de fase sólida, o mediante citometría de flujo para los de fase líquida.

La principal ventaja de los biochips de ADN es la gran capacidad para detectar múltiples dianas (100-1.000×) en un mismo ensayo, a diferencia de la PCR en tiempo real, que solo permite la detección de unas pocas al estar limitada por el número de canales de lectura de fluorescencia del termociclador. Sin embargo, se ha demostrado en algunos casos que la opción de detectar más de una diana por ensayo podría comprometer la sensibilidad de la técnica. Entre otras desventajas que plantea la utilización de los biochips de ADN en el laboratorio, encontramos la multitud de pasos necesarios para su realización y las limitaciones que presenta para automatizar todo el proceso, las posibles contaminaciones por productos de amplificación y, además, de no ofrecer un resultado cuantitativo. Revisiones recientes amplían la información relativa a estas metodologías [2,8,10,17].

En algunos casos, interesa combinar la sensibilidad y especificidad de la PCR, con la rapidez y la simplicidad de la prueba rápida basada en la detección de antígeno. Existen ya en el mercado reactivos comerciales de diagnóstico para uno o más virus respiratorios [2,8,10] que requieren aproximadamente 1 hora para realizar un ensayo, con un resultado temprano que permite tomar decisiones que puedan afectar al tratamiento del paciente.

Sin embargo, los métodos moleculares para el diagnóstico de los virus respiratorios también presentan algunas desventajas. Por un lado, esta metodología aplicada en el diagnóstico está supeditada a la disponibilidad de secuencias genómicas del virus para el diseño de los iniciadores y sondas necesarios para la detección. También un factor que cabe

tener en cuenta en la utilización de métodos moleculares, comerciales o no, para la detección de virus en constante y rápida evolución, es la revisión periódica de las secuencias de los iniciadores y de las sondas utilizados, de modo que la adquisición de mutaciones por evolución no pueda afectar a la sensibilidad o especificidad de la técnica. Por ejemplo, al inicio de cada una de las temporadas epidémicas de gripe, con los primeros casos detectados en Europa, es recomendable revisar las secuencias de nuestras técnicas para el diagnóstico y la caracterización. Este es uno de los aspectos en el que los métodos moleculares desarrollados en el mismo laboratorio aventajan a los métodos comerciales, ya que para éstos no es posible habitualmente obtener esta información del fabricante; además, cualquier modificación en los métodos comerciales requiere de un tiempo del que no siempre disponemos en un inicio inminente del brote epidémico anual.

Entre los métodos moleculares, la secuenciación de ácidos nucleicos resulta muy útil para la identificación o caracterización de virus conocidos o en el descubrimiento de otros nuevos. La secuenciación de ácidos nucleicos permite realizar estudios de epidemiología molecular, ya sea para detectar nuevas variantes filogenéticas o, también, para discernir la cadena de transmisión y la existencia de múltiples reintroducciones de cepas virales circulantes durante un brote nosocomial o institucional, conjuntamente con datos epidemiológicos y clínicos.

En el caso de los virus de la gripe, las técnicas de epidemiología molecular se utilizan para controlar la evolución de los virus circulantes y correlacionar esta información con la

de caracterización antigénica, de forma que se pueda realizar vigilancia de la circulación de variantes con características antigénicas diferentes a las de la cepa vacunal utilizada. La secuenciación también se puede utilizar para detectar posibles variantes, con nuevas características fenotípicas que afectan al tropismo o bien a su sensibilidad a los antivirales disponibles. Siguiendo con el ejemplo de los virus de la gripe, durante la temporada 2009-2010 se detectaron variantes del subtipo A (H1N1)pdm09 portadoras de una mutación en la HA (D222G) que, posteriormente, se pudo asociar con un mayor tropismo por el TRI y, en consecuencia, relacionada con una mayor gravedad clínica de la infección [18].

En relación con el tratamiento de la infección respiratoria viral, solo para los virus de la gripe están disponibles los inhibidores de la neuraminidasa o los adamantanos como antivirales específicos, y palivizumab como anticuerpo monoclonal específico contra el VRS, utilizado como profilaxis en pacientes menores de 2 años con factores de riesgo de infección respiratoria grave. Para otros virus respiratorios se pueden utilizar empíricamente otros antivirales, como ribavirina o cidofovir, con resultados más o menos satisfactorios en cuanto a su eficacia.

Para los virus de la gripe estacional actuales, solo los inhibidores de la neuraminidasa (IN) (oseltamivir, zanamivir y peramivir) son realmente efectivos, ya que son resistentes a los adamantanos al presentar la mutación S31N en la proteína M2 que les confiere resistencia. Todavía está muy presente la rápida emergencia y predominio durante la temporada 2007-2008 del subtipo A (H1N1) estacional resistente al oseltamivir mediante adquisición

de la mutación H275Y en el centro enzimático activo de la proteína neuraminidasa (NA), junto con otras mutaciones compensatorias (R222Q, V234M, y D334N) en NA, aún sin la presión selectiva de un uso generalizado de antivirales. Es por ello que, desde los primeros casos del virus de la gripe A (H1N1)pdm09 en 2009, la vigilancia para detectar la aparición de casos resistentes a los IN es continua, y se ha podido observar de forma esporádica la selección de cepas resistentes, especialmente para oseltamivir en pacientes inmunodeprimidos con excreción viral continuada a pesar del tratamiento antiviral [19,20]. También se llegaron a detectar clusters de transmisión persona a persona en Australia de cepas resistentes en población no tratada, que además de la mutación H275Y presentaba otras mutaciones en NA (V241I, N369K, y N386S) que parecen también actuar compensando esa pérdida de fitness biológico a consecuencia de la H275Y [21], del mismo modo que sucedió con A (H1N1) estacional, tal y como se ha comentado anteriormente.

Según estudios realizados en Estados Unidos, durante la temporada 2013-2014 el porcentaje de cepas A (H1N1)pdm09 portadoras de esta mutación (H275Y) era aproximadamente de un 1% de las cepas caracterizadas, también en pacientes sin tratamiento antiviral [22]. Ello sugiere que puede haber una circulación basal de cepas portadoras de la mutación y, en consecuencia, resistentes a los IN. Mediante las técnicas de secuenciación es posible confirmar la presencia de determinadas mutaciones que confieran resistencia a algunos de los IN existentes según los estudios fenotípicos de sensibilidad, no solo para el subtipo A (H1N1)pdm09, sino también para A (H3N2), virus de la gripe B, y

otros virus emergentes como A (H5N1) [19]. De este modo, es posible cambiar el antiviral utilizado en el caso de resistencia, o bien minimizar el posible riesgo de transmisión de cepas resistentes, en la población hospitalizada o en la población general.

Con la utilización de iniciadores degenerados, diseñados en regiones del genoma muy conservadas, ya sean genes exclusivos o regiones de determinados genes específicas de grupo, es posible identificar o clasificar grupos de virus genéticamente relacionados. Esta estrategia, junto con el análisis filogenético de las secuencias con otras consideradas de referencia, es empleada en los estudios de epidemiología molecular [23], p. ej., en la clasificación del nuevo MERS-CoV [24].

En la actualidad, la secuenciación de ácidos nucleicos mediante la metodología Sanger sigue siendo la más utilizada; sin embargo, las nuevas técnicas de ultrasecuenciación ya están siendo utilizadas en el laboratorio de microbiología. Estas nuevas técnicas de ultrasecuenciación tienen como principales aplicaciones la secuenciación *de novo* de genomas completos, resecuenciación y estudios de metagenómica [25,26], también aplicado en el estudio de la infección respiratoria viral, ya sea para el descubrimiento o identificación de virus respiratorios emergentes o reemergentes, para realizar estudios de variabilidad genética, o estudios de carácter evolutivo. La primera ventaja que presentan las técnicas de ultrasecuenciación es que no requieren de un conocimiento previo del patógeno que se pretende descartar, ya que se puede secuenciar directamente a partir del material genético presente en la muestra o de una amplificación no específica de él. El gran número

de secuencias que se obtienen con esta tecnología es muy elevado, pudiendo estudiarlas para una misma posición nucleotídica y extrapolando un porcentaje de variación. Así, por ejemplo, mediante los estudios de resecuenciación es posible estudiar en profundidad la diversidad poblacional para un determinado virus, siendo particularmente interesante el estudio de variantes con mutaciones que afectan a características fenotípicas como el tropismo o la sensibilidad los antivirales [18,27]. La incorporación de identificadores de secuencia mediante ligación o mediante amplificación permite además procesar simultáneamente diferentes muestras en un mismo ensayo. En los primeros estudios aplicados al estudio de la infección respiratoria viral hay cuestiones todavía no resueltas, alguna de ellas ya comentada para las técnicas moleculares basada en PCR (como es la detección de algunos virus respiratorios y su papel en la enfermedad) y, otras, tales como la mayor o menor sensibilidad de detección que podría tener según el virus respiratorio [28]. En los últimos años se ha reducido significativamente el coste de los reactivos, y se están desarrollando nuevas plataformas que permiten generar secuencias de longitudes de miles de bases a partir de copias únicas sin requerir previa amplificación. Sin embargo, la inversión inicial requerida en estas plataformas y la necesidad de soluciones bioinformáticas para el análisis de los datos obtenidos está limitando la implementación de esta tecnología con aplicación clínica en el laboratorio de microbiología.

Métodos serológicos

Las técnicas serológicas aplicadas en el diagnóstico de la infección respiratoria son princi-

palmente la reacción de fijación del complemento, la inhibición de la hemaglutinación y la seroneutralización. Sin embargo, la necesidad de obtener sueros pareados de la fase aguda y la convalescente, la dificultad para la estandarización de estas técnicas, la no disponibilidad de reactivos tales como antígenos y antisueros de referencia y la competencia con los métodos moleculares, entre otros aspectos, hace que la realización de estas técnicas resulten de poca utilidad en el cuidado clínico del paciente. Además, la detección de anticuerpos en la fase aguda de la infección es baja, limitando todavía más la utilidad de estos métodos en el diagnóstico. Su realización acostumbra a limitarse a estudios sero-epidemiológicos y de sero-protección poblacional retrospectivos.

Discusión y conclusiones

Las técnicas tradicionales para el diagnóstico de los virus respiratorios siguen siendo todavía vigentes y, al no ser dependientes de la secuencia genómica de un determinado patógeno, ofrecen ventajas en su utilización diagnóstica; por ello, deben estar presentes en los laboratorios de referencia. Sin embargo, los métodos moleculares han supuesto un gran avance en este campo, ya que han permitido conocer nuevos agentes causantes de infección respiratoria y profundizar en el papel de los virus en este tipo de infecciones. También el avance en métodos moleculares y no moleculares de diagnóstico rápido y baja complejidad para la detección e identificación rápida de uno o más virus respiratorios, y que permiten tomar decisiones de forma inmediata en el manejo del paciente, han sido en los últimos años una auténtica revolución.

Los signos y síntomas clínicos difícilmente permiten identificar el agente causal de la enfermedad respiratoria, incluso en los virus con un patrón de estacionalidad bien definido. Para los virus frente a los que existe tratamiento antiviral efectivo, como en el caso de los virus de la gripe, existe un amplio repertorio de técnicas de diagnóstico, tanto convencionales como moleculares. Sin embargo, para el resto de virus respiratorios, a pesar de la ausencia de tratamiento antiviral efectivo, continúa siendo necesario demostrar su presencia para disminuir la utilización de antibióticos como medida de control de un posible brote nosocomial, especialmente en pacientes de alto riesgo y por su interés epidemiológico y científico. Sin embargo, es importante hacer un buen uso de los recursos en el laboratorio y aplicar las diferentes técnicas, en especial las de diagnóstico rápido y elevado coste económico, cuando la estacionalidad descrita para los virus respiratorios más prevalentes así lo recomiende, periodo en la que éstas han demostrado un mayor valor predictivo. En este sentido, tenemos la responsabilidad de cuestionar y demostrar mediante estudios de coste-efectividad si la realización sistemática del diagnóstico microbiológico de las IRA de etiología vírica en el paciente hospitalizado permite adoptar cambios en el tratamiento del paciente que redunden en su bienestar, en la reducción o racionalización en la administración de antibióticos, en la disminución de pruebas complementarias y en la reducción de la estancia hospitalaria; en definitiva, en un menor gasto hospitalario.

El avance en las técnicas moleculares para el diagnóstico virológico ha sido significativo y, entre las ventajas de esta tecnología, hay que destacar una excelente sensibilidad, es-

pecificidad, capacidad de adaptación a virus emergentes, suficiencia para detectar múltiples dianas en un mismo ensayo y la posibilidad de automatización. Pero, la elevada sensibilidad de las técnicas moleculares, en ocasiones muy interesante cuando la carga viral presente en la muestra es baja, ha incrementado también el número de detecciones múltiples de virus respiratorios. Todavía es controvertida la implicación clínica de estas coinfecciones o codetecciones de virus respiratorios en la infección respiratoria. También deben realizarse los estudios adicionales necesarios para conocer el verdadero papel que tienen algunos virus en la infección del TRI, especialmente cuando su detección se está realizando sobre muestras del TRS. Parece que existe una correlación entre la carga viral de algunos virus en muestra respiratoria de TRS, como, por ejemplo, HRV o HBoV, y la infección de TRI. Muy probablemente, en esta línea de trabajo, la estandarización y el empleo de la cuantificación de la carga viral en muestra respiratoria será clarificadora, estableciendo el valor umbral de carga viral que estuviera asociado con enfermedad respiratoria, muy útil también en los virus que presentan una excreción viral prolongada, aún en completa remisión de los síntomas.

Agradecimientos

Financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III. Cofinanciada por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional, FEDER, «Una manera de hacer Europa». Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI, RD12/0015). Por el Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III, del Ministerio de Economía y Competitividad (ayudas FIS PI08/0118, FIS

PI11/01864 y FIS PI14/01838). Por la Asociación Catalana de Universidades Públicas (ayudas 2010ACUP_00437).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Ruuskanen O, et al. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011; 377(9773):1264-75.
2. Gaydos CA. What is the role of newer molecular tests in the management of CAP? *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27(1):49-69.
3. Eiros JM, et al. Microbiological diagnosis of viral respiratory infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:168-77.
4. De Sousa R, Reusken C, Koopmans M. MERS coronavirus: data gaps for laboratory preparedness. *J Clin Virol*. 2014;59(1):4-11.
5. Ginocchio CC. Strengths and weaknesses of FDA-approved/cleared diagnostic devices for the molecular detection of respiratory pathogens. *Clin Infect Dis*. 2011;52 Suppl 4: S312-25.
6. Moore C. Point-of-care tests for infection control: should rapid testing be in the laboratory or at the front line? *J Hosp Infect*. 2013;85(1):1-7.
7. Pozo F, et al. Application of molecular methods in the diagnosis and epidemiological study of viral respiratory infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26 Suppl 9:15-25.
8. Caliendo AM. Multiplex PCR and emerging technologies for the detection of respiratory pathogens. *Clin Infect Dis*. 2011;52 Suppl 4: S326-30.
9. Parida MM. Rapid and real-time detection technologies for emerging viruses of biomedical importance. *J Biosci*. 2008;33:617-28.
10. Bhat N, et al. Use and evaluation of molecular diagnostics for pneumonia etiology studies. *Clin Infect Dis*. 2012;54 Suppl 2:S153-8.

11. Jartti T, et al. New molecular virus detection methods and their clinical value in lower respiratory tract infections in children. *Paediatr Respir Rev*. 2013;14(1):38-45.
12. Buller RS. Molecular detection of respiratory viruses. *Clin Lab Med*. 2013;33(3):439-60.
13. Vallières E, Renaud C. Clinical and economical impact of multiplex respiratory virus assays. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;76(3): 255-61.
14. Zumla A, et al. Rapid point of care diagnostic tests for viral and bacterial respiratory tract infections –needs, advances, and future prospects. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(11): 1123-35.
15. Sampath R, et al. Global surveillance of emerging Influenza virus genotypes by mass spectrometry. *PLoS One*. 2007;2(5):e489.
16. Chen KF, et al. Rapid identification viruses from nasal pharyngeal aspirates in acute viral respiratory infections by RT-PCR and electrospray ionization mass spectrometry. *J Virol Methods*. 2011;173(1):60-6.
17. Jordana-Lluch E, Martró Català E, Ausina Ruiz V. Mass spectrometry in the clinical microbiology laboratory. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(10):635-44.
18. Rykkvin R, et al. Within-patient emergence of the influenza A(H1N1)pdm09 HA1 222G variant and clear association with severe disease, Norway. *Euro Surveill*. 2013; 18(3).
19. Nguyen HT, Fry AM, Gubareva LV. Neuraminidase inhibitor resistance in influenza viruses and laboratory testing methods. *Antivir Ther*. 2012;17(1 Pt B):159-73.
20. Pozo F, et al. Guidance for clinical and public health laboratories testing for influenza virus antiviral drug susceptibility in Europe. *J Clin Virol*. 2013;57(1):5-12.
21. Hurt AC, et al. Characteristics of a widespread community cluster of H275Y oseltamivir-resistant A(H1N1)pdm09 influenza in Australia. *J Infect Dis*. 2012.
22. Okomo-Adhiambo M, et al. Oseltamivir-resistant influenza A(H1N1)pdm09 viruses, United States, 2013-14. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(1):136-41.
23. Palmenberg AC, et al. Sequencing and analyses of all known human rhinovirus genomes reveal structure and evolution. *Science*. 2009;324:55-9.
24. Vijgen L, et al. A pancoronavirus RT-PCR assay for detection of all known coronaviruses. *Methods Mol Biol*. 2008;454:3-12.
25. Martínez DA, Nelson MA. The next generation becomes the now generation. *PLoS Genet*. 2010;6(4): e1000906.
26. Metzker ML. Sequencing technologies –the next generation. *Nat Rev Genet*. 2010; 11(1):31-46.
27. Okomo-Adhiambo M, Sheu TG, Gubareva LV. Assays for monitoring susceptibility of influenza viruses to neuraminidase inhibitors. *Influenza Other Respi Viruses*. 2013;7 Suppl 1:44-9.
28. Prachayangprecha S, et al. Exploring the potential of next-generation sequencing in detection of respiratory viruses. *J Clin Microbiol*. 2014;52(10):3722-30.

6

Medidas de aislamiento para pacientes con enfermedades víricas respiratorias en UCI

Carmen Ferrer Barberá

Enfermera Supervisora Enfermedades Infecciosas y Control de Infecciones
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Introducción

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) representan un problema prioritario de salud en todo el mundo. Su notable capacidad patogénica y su letalidad, que aumenta en los meses de invierno, constituyen el motivo de consulta más frecuente en atención primaria y en centros hospitalarios. Los virus respiratorios son los agentes causales de la mayoría de las IRA: penetran por vía aérea y se replican en el tracto respiratorio.

En este contexto, las infecciones por virus, causantes de gran cantidad de cuadros infecciosos comunitarios en la población en general, también presentan marcada relevancia en las infecciones en pacientes, entre las que destacan las virales graves del tracto respira-

torio, que precisarán de ingreso en unidades de críticos.

Los pacientes hospitalizados afectados de IRA causadas por virus presentan un especial problema de salud debido a la posibilidad de la transmisión del patógeno a otros enfermos o al personal que los atiende, ocasionando en ocasiones brotes de infección nosocomial que pueden presentar una especial gravedad si afectan a pacientes inmunodeprimidos, como los afectados de enfermedades hematológicas o los receptores de trasplantes pulmonares.

Una correcta aplicación de las medidas de aislamiento en todos los pacientes que las requieren reduce el riesgo de transmisión de las infecciones en todas las unidades de hospitalización y, en especial, en las que hay pacientes críticos, inmunodeprimidos o tras-

plantados, tanto de órganos sólidos como de precursores hematopoyéticos [1].

Mecanismos de transmisión

La transmisión de las infecciones en general y de las víricas en particular requiere de tres elementos: una fuente de microorganismos infectantes, un huésped susceptible y un modo de transmisión del microorganismo. Esta asociación, conocida como el esquema de la cadena epidemiológica con sus tres eslabones, ayuda a entender como se produce cualquier tipo de infección y permite una comprensión rápida de los mecanismos de control, para así intentar romper alguno de los eslabones de dicha cadena.

Los virus respiratorios son los microorganismos vivos más simples y pequeños que se conocen. Presentan la capacidad de penetrar por vía aérea y de replicarse en el tracto respiratorio, por lo que su transmisión se produce por este medio (a través de las gotitas de Flügge, que se eliminan al exterior por la tos, la expectoración o los estornudos), o bien, por las manos del personal sanitario u objetos contaminados con secreciones respiratorias.

La mayoría de agentes virales causantes de IRA pueden afectar a pacientes que precisan de su hospitalización en unidades de cuidados intensivos (UCI), aunque la mayoría de ellos se observan en enfermos de edad pediátrica. Algunos, como el virus de la influenza, los de la parainfluenza, los rinovirus, los coronavirus, los adenovirus o los metapneumovirus afectan también a pacientes adultos, tanto a los que no presentan patología

subyacente como a los afectados de determinadas comorbilidades (obesidad mórbida, cardiopatías o neumopatías crónicas, entre otras) o con estados de inmunodepresión asociada (por enfermedades onco-hematológicas malignas, sometidos a tratamientos inmunodepresores o con inmunodeficiencia primaria).

En los pacientes hospitalizados por IRA causada por virus transmisibles se ha de aplicar una serie de medidas de precaución para evitar la transmisión, tal y como se especifica en la **tabla 1**.

Prevención de la transmisión de las IRA de etiología viral en las UCI

En las UCI de los hospitales para pacientes agudos, en especial las denominadas polivalentes de adultos o de población pediátrica, se hallan hospitalizados un número relevante de pacientes afectados de enfermedades crónicas debilitantes o bien en situaciones de inmunodepresión grave. Por dicho motivo, es muy importante la aplicación estricta de una política adecuada de normas para la prevención de la transmisión de los agentes, en este caso de patógenos virales causantes de IRA, que impida la adquisición de este tipo de procesos entre los pacientes ingresados en las unidades. En relación con los mecanismos de transmisión anteriormente descritos, en esta política se han de incluir una serie de precauciones denominadas «estándar», que deberían aplicarse a la totalidad de los enfermos hospitalizados, unas precauciones

Tabla 1. Principales virus respiratorios que requieren precauciones estándar y precauciones basadas en la transmisión

Agente vírico	PE	C	G	A	C+G	C+A
Virus influenza	x				x	
VRS y virus parainfluenza (en niños y adultos inmunodeprimidos)	x				x	
Rinovirus	x		x			
Coronavirus (Oriente Medio)	x					x
Metapneumovirus	x		x			
Adenovirus (niños)	x				x	
Enfermedades exantemáticas (niños)						
Rubéola	x		x			
Sarampión	x			x		
Varicela	x					x
Virus de la parotiditis	x		x			
Virus del herpes zoster	x					x

PE: precauciones estándar. C: precauciones de contacto. G: precauciones de gotas. A: precauciones de aire.

para evitar la transmisión por vía aérea y, por último, las destinadas a evitar la transmisión por contacto.

El término «precauciones estándar» (PE) es una síntesis de aislamientos de sustancias corporales que tiene como objetivo reducir el riesgo de transmisión de patógenos, y de cualquier otro tipo de microorganismo por vía sanguínea o a través de fluidos corporales, en los hospitales. Estas medidas se deben utilizar en el cuidado de todos los pacientes.

Las PE se aplican al posible contacto con sangre, con todos los fluidos biológicos, secreciones y excreciones (excepto el sudor), independientemente de si contienen sangre visible o no, con piel no intacta o con membranas mucosas.

En la actualidad, las medidas de prevención de la transmisión se pueden clasificar en dos niveles:

- *Nivel 1.* Se refieren a las recomendaciones diseñadas para el cuidado de todos

los pacientes, independientemente de su diagnóstico o presunto estado de infección; son las PE, y constituyen la estrategia básica para controlar satisfactoriamente la transmisión de infecciones.

- *Nivel 2.* Son recomendaciones adicionales y destinadas al cuidado de pacientes con procesos transmisibles específicos. Estas precauciones, basadas en la vía de transmisión del agente infectante, se utilizan en pacientes en los que se conoce o sospecha la existencia de una colonización o una infección causada por patógenos epidemiológicamente importantes o altamente transmisibles, con el objetivo de interrumpir su posible transmisión a otros enfermos o, eventualmente, al personal asistencial.

Este segundo nivel se divide en tres categorías, basadas en las tres vías de transmisión más importantes en la infección nosocomial: *a)* precauciones basadas en la transmisión por vía aérea; *b)* basadas en la transmisión mediante gotas, y *c)* basadas en la transmisión por medio del contacto.

La aplicación de estas precauciones puede ser necesaria de manera asociada cuando una determinada enfermedad tiene más de una posible vía de transmisión (p. ej., varicela, gripe, etc.).

Precauciones estándar [2]

Las PE que se describen a continuación deben aplicarse a todos los pacientes en todos los niveles de atención.

Higiene de manos [3,4]

La transmisión de los microorganismos puede realizarse directamente por parte del personal

a través de sus manos, bien sea procedente de objetos contaminados o del contacto directo con los pacientes colonizados o infectados. En diferentes estudios se ha demostrado que las actividades en las que las manos del personal sanitario se contaminan más a menudo son el contacto directo con la piel del paciente y los cuidados de la vía respiratoria. La duración de la actividad asistencial se relaciona claramente con el grado de contaminación de las manos. Además, el número de microorganismos transferidos es superior si éstas están húmedas. Por tanto, el secado de las manos tiene tanta importancia como el propio lavado.

Métodos y sustancias empleadas para eliminar los microorganismos en las manos

Lavado convencional de manos (tabla 2).

Lavado de manos con jabón no antiséptico (fig. 1).

Se refiere a la aplicación simple de un jabón no antimicrobiano y a la fricción mecánica generada por el frotamiento de las manos, du-



Figura 1. Lavado de manos con jabón no antiséptico.

Tabla 2. Técnica del lavado de manos*

- Mojar las manos y las muñecas
- Aplicar el jabón (antiséptico o no antiséptico)
- Enjabonar bien y frotar al menos durante 30 segundos
- No olvidar el dorso de las manos y el borde sagital
- Poner especial cuidado en los espacios interdigitales y los bordes de las uñas
- Friccionar los dedos recogidos contra la palma opuesta
- Aclarar abundantemente
- Secar correctamente (toalla de papel de celulosa o de tejido de un solo uso)**
- En caso de un grifo manual proceder a cerrar con la toalla del secado

* Antes de iniciar el lavado se ha de ajustar el flujo y la temperatura del agua. ** Según la necesidad de asepsia del procedimiento a realizar, el secado se tendrá que efectuar con material estéril.

rante 1 minuto (min), cubriendo toda su superficie y los dedos, seguido del aclarado con agua y el secado con una toalla de papel de celulosa o de tejido de un solo uso. El objetivo de este lavado es eliminar la suciedad y retirar de forma mecánica la flora adherida.

La eficacia del lavado de manos depende del tiempo que se utilice en su técnica. El jabón común, que no tiene o tiene una mínima actividad antimicrobiana, disminuye los recuentos bacterianos en 0,6-1,1 log₁₀ de unidades formadoras de colonias (UFC) en 15 segundos (s), 1,8-2,8 log₁₀ UFC en 30 s y en 2,7-3 log₁₀ UFC en 60 s. La prolongación del lavado de manos en más de 1 minuto (min), no disminuye significativamente las cantidades de bacterias eliminadas y, por ello, no está indicada. En ocasiones, estas reducciones del



Figura 2. Lavado de manos con jabón antiséptico.

recuento de UFC son consideradas suficientes para la prevención de la transmisión de patógenos.

Lavado de manos con jabón antiséptico (fig. 2)

Se refiere a la aplicación de agua y jabón antimicrobiano y a la fricción mecánica generada por el frotamiento de las manos. En algunos procedimientos de atención a los pacientes, la realización de un lavado con jabón antiséptico es más eficaz que el lavado con un jabón no antiséptico (mayor reducción en el número de UFC).

Antisepsia de las manos por frotación con derivados alcohólicos

El objetivo de la antisepsia de las manos con productos alcohólicos es reducir el recuento bacteriano en ellas con un frotamiento antiséptico, así como la reducción de la transmisión de patógenos de forma eficaz cuando se conoce o se sospecha la contaminación. A diferencia del lavado de manos convencional, el objetivo es la reducción más rápida y

eficaz de la flora cutánea, no removiéndola mecánicamente de la piel. En el lavado por frotación de las manos no es necesario ni una fricción vigorosa, ni su aclarado con agua, ni su secado.

La técnica consiste en la utilización de productos alcohólicos, con frotación de las manos hasta que se evaporen completamente, lo que suele requerir de 15 a 45 s, dependiendo del producto (**tabla 3**). Como el alcohol elimina los microorganismos solo cuando entra en contacto con la piel, es crucial utilizar una cantidad suficiente del mismo (3-5 ml) y distribuirlo por todas las superficies de las manos, más que frotarlas con fuerza. La mayoría de los dispensadores liberan un volumen de 1,5 a 2 ml por cada presión, por lo que son necesarias dos aplicaciones para conseguir suficiente alcohol en las manos.

Indicaciones para la higiene de las manos

Las recomendaciones actuales relacionadas con la higiene de manos con mayor difusión y aceptación entre los profesionales sanitarios

Tabla 3. Técnica de la antisepsia de manos por frotación

Orden de aplicación del producto alcohólico:

1. Palma con palma de las manos
 2. Palma de mano derecha con dorso de mano izquierda y viceversa
 3. Palma con palma con dedos entrelazados
 4. Dorso de los dedos contra palma opuesta con los dedos entrelazados
 5. Friccionar con rotación el pulgar izquierdo dentro de la palma derecha y viceversa
 6. Con rotaciones friccionar yemas de los dedos unidos sobre la palma de la mano contraria y viceversa
-

proceden de la guía del Center for Disease Control and Prevention (CDC), publicada en el año 2002, y de la guía de la Organización Mundial de la Salud (OMS), publicada en el 2006.

Las indicaciones de esta actividad de control de la infección se especifican en la **tabla 4**. Cabe destacar que son consideradas como de categoría IA las siguientes: a) realizar la-

Tabla 4. Indicaciones para la higiene de manos durante el cuidado de los pacientes

Lavado de manos con agua y jabón cuando las manos estén *visiblemente sucias* o *contaminadas* con material proteínico, sangre, u otros fluidos corporales.

Lavado de manos con alcohol cuando estas *no estén visiblemente sucias*. Debe utilizarse, rutinariamente, el procedimiento de frotar las manos con alcohol en las situaciones clínicas siguientes:

- Antes de tener contacto directo con el paciente
 - Antes de ponerse guantes estériles cuando se inserte un catéter intravascular central
 - Antes de insertar una sonda urinaria, catéteres vasculares periféricos u otros dispositivos invasores que no requieren un procedimiento quirúrgico
 - Después del contacto con piel intacta de los pacientes (p.ej., cuando se toma el pulso o la tensión arterial o se levanta al paciente)
 - Después del contacto con fluidos corporales o excrementos, membranas mucosas, piel no intacta y apósitos de heridas, si las manos no están visiblemente sucias
 - Al trasladarse, durante el cuidado del paciente, desde un lugar contaminado del cuerpo a otro no contaminado
 - Después del contacto de objetos inanimados (incluyendo material médico) en la vecindad próxima del paciente
 - Después de quitarse los guantes
-

vado de manos con agua y jabón en todas las circunstancias en que existan restos orgánicos en las manos o en el primer lavado de la jornada laboral, y *b)* utilizar productos alcohólicos y lavados por fricción en todas las demás situaciones clínicas en las que esté indicada la higiene de las manos.

Estas recomendaciones han contribuido, sin lugar a dudas, a mejorar el cumplimiento de la higiene de las manos por parte del personal sanitario. Sería aconsejable favorecer al máximo el conocimiento por parte de todo el personal de estas indicaciones precisas.

Además de ello, en el año 2005, el programa de la OMS para la Seguridad del Paciente lanzó el primer reto mundial en pro de la seguridad del paciente, «*Clean Care is Safer Care*» (una atención limpia es una atención segura) para dirigir la atención y la acción internacionales al problema crítico de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria para la seguridad del paciente y al papel vital que desempeñan el cumplimiento de la higiene de las manos por parte de los profesionales sanitarios en la reducción de dichas infecciones. En el año 2009, el programa de la OMS para la seguridad del paciente lanzó una ampliación de este programa: «*SAVE LIVES: clean your hands*» (SALVA VIDAS: lávate las manos), haciendo hincapié en que el empleo del modelo de «Los 5 momentos para la higiene de las manos» es fundamental para proteger al paciente, al profesional sanitario y al entorno sanitario de la proliferación de patógenos y, por consiguiente, reducir las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. Este modelo recuerda a los profesionales sanitarios la necesidad de lavarse las manos en las siguientes situaciones o momentos (**tabla 5**):

a) antes del contacto con el paciente; *b)* antes de realizar una tarea aséptica; *c)* después del riesgo de exposición a fluidos corporales; *d)* después del contacto con el paciente, y *e)* después del contacto con el entorno del paciente.

Equipos de protección personal (EPP) [2]

Uso racional y adecuado de los guantes

Los guantes, no necesariamente estériles, deben usarse cuando se prevé un contacto con sangre, con fluidos corporales, secreciones o excreciones, con una membrana mucosa, con la piel no íntegra o con material posiblemente contaminado con dichas sustancias. Es necesario cambiarse los guantes entre diferentes procedimientos en un mismo paciente si se manchan con material altamente contaminado o si se pasa de un procedimiento en una zona altamente contaminada a una zona más limpia del propio enfermo. Antes de usar los guantes es obligatorio realizar una higiene adecuada de las manos, según las recomendaciones indicadas en el apartado anterior.

Los guantes se han de retirar después de su indicación de uso y se ha de proceder siempre a una higiene de manos antes del contacto con otro paciente o de forma previa a tocar

Tabla 5. «Los 5 momentos para la higiene de las manos». Metodología de la OMS

-
1. Antes del contacto con el paciente
 2. Antes de una tarea aséptica
 3. Después de una exposición a fluidos corporales
 4. Después del contacto con el paciente
 5. Después del contacto con el entorno del paciente
-

material o superficies ambientales no contaminadas. La utilización de los guantes es una precaución adicional y no una alternativa a la higiene de manos, las manos se contaminan al retirarse los guantes o a través de micro perforaciones.

Bata

Es conveniente llevar una bata limpia, no necesariamente estéril, para proteger la piel y prevenir el manchado de la ropa durante procedimientos que fácilmente puedan producir salpicaduras de secreciones corporales. Una bata manchada debe cambiarse lo más rápidamente posible, realizándose con posterioridad una higiene de manos para prevenir la transferencia de microorganismos a otros pacientes o al entorno más próximo.

Mascarillas y protectores oculares

Se ha de utilizar una mascarilla y extensión para protección ocular adecuada con el objetivo de proteger las membranas mucosas de los ojos, nariz y boca durante los procedimientos que fácilmente puedan producir salpicaduras de secreciones corporales.

Precauciones basadas en la vía de transmisión [2,5-7]

Estas precauciones, consideradas de carácter especial y específicas, son denominadas de manera habitual como medidas de aislamiento y se aplican de manera sistemática a pacientes con sospecha o confirmación de ser portadores de microorganismos altamente transmisibles, con elevada morbimortalidad asociada o con especiales problemas para la selección de una terapéutica antimicrobiana adecuada (bacterias multirresistentes a los antibióticos).

Precauciones comunes a todos los pacientes sometidos a medidas de aislamiento

Estas precauciones adicionales siempre deben añadirse a las PE anteriormente descritas. Hay que ubicar al paciente, siempre que sea posible, en una habitación para uso individual. Cuando no se disponga de este recurso, se puede realizar un aislamiento denominado «de cohorte», siempre y cuando los pacientes tengan la infección o colonización causada por el mismo agente. Cuando no se dispone de habitación individual y no se puede hacer un aislamiento de cohorte, se recomienda consultar con el equipo de control de la infección de cada institución para evaluar la opción más adecuada en cada circunstancia.

Es muy recomendable limitar el número de visitas y se ha de colocar un cartel informativo con las precauciones indicadas en un lugar bien visible del acceso a cada habitación donde haya un paciente ingresado y sometido a este tipo de medidas especiales. El personal sanitario ha de ofrecer a las visitas todo el material y la información suficientes para poder acceder a las habitaciones de pacientes aislados.

Precauciones basadas en la transmisión por aire (tabla 6)

Son precauciones que deben aplicarse en el cuidado de los pacientes con sospecha o confirmación de una infección por microorganismos transmitidos por pequeñas partículas, de un tamaño inferior a las 5 micras, que pueden permanecer en el aire del habitáculo durante un largo período de tiempo y, además, de manera circunstancial, pueden ser dispersadas por las corrientes de aire fuera de la

Tabla 6. Precauciones adicionales en la transmisión por aire

Características de la habitación en cualquier tipo de institución sanitaria	<ul style="list-style-type: none">– Sistema de ventilación con presión negativa y monitorización diaria de la presión– De 6 a 12 recambios de aire por hora– Salida de aire directamente al exterior o colocar filtros de alta eficiencia (HEPA) en los puntos de extracción de aire antes de que éste circule a otras áreas del hospital
Protección respiratoria del personal y de las visitas	<ul style="list-style-type: none">– Usar un respirador de partículas tipo FFP2 con capacidad de filtrado superior al 94% antes de entrar en la habitación y quitarlo una vez abandonada ésta– Usar un respirador de partículas tipo FFP3 con capacidad de filtrado superior al 97% antes de entrar en la habitación y quitarlo una vez abandonada ésta (Conformes a la norma europea EN149; 2001 o N95 exigido por la OSHA)
Transporte del paciente	El paciente deberá llevar, si es posible, una mascarilla quirúrgica mientras esté fuera de la habitación

propia habitación del paciente. Las patologías más frecuentes que requieren la aplicación de medidas de aislamiento por aire son la tuberculosis, la varicela y el herpes zoster diseminado o localizado, este último en pacientes inmunodeprimidos.

La prevención de la transmisión de patógenos a través del aire es la más compleja de aplicar, ya que requiere de una regulación del aire suministrado a la habitación del paciente mediante un sistema de ventilación especial.

Precauciones basadas en la transmisión por gotas (tabla 7)

Son precauciones adicionales para el cuidado de pacientes con sospecha o confirmación de una infección por microorganismos transmitidos por gotas, que son partículas de un tamaño superior a las 5 μ . Están generadas por el paciente al hablar, toser, estornudar o durante procedimientos que puedan generar aerosoles, como por ejemplo una broncoscopia, nebulizaciones o aspiración de secreciones bronquiales.

Tabla 7. Precauciones adicionales en la transmisión por gotas

Características de la habitación	Habitación individual sin necesidad de ningún sistema de ventilación especial
Protección respiratoria	Mascarilla quirúrgica cuando se esté a una distancia inferior a 1 metro del paciente
Transporte del paciente	El paciente deberá llevar, si es posible, una mascarilla quirúrgica mientras esté fuera de la habitación

Tabla 8. Precauciones adicionales en la transmisión por contacto

Características de la habitación	Habitación individual
Higiene de manos	Antiséptica después de quitarse la bata y los guantes e inmediatamente antes de salir de la habitación
Uso de guantes	Antes de entrar en la habitación
Bata	<ul style="list-style-type: none">– Cuando el vestuario convencional del personal puede tener contacto no sólo con el paciente sino también con superficies ambientales (cama, mesita de noche, etc.) o con objetos cercanos al paciente (bombas de perfusión, monitores, etc.)– Quitarse la bata antes de salir de la habitación
Transporte del paciente	<ul style="list-style-type: none">– Asegurarse que fuera de la habitación se mantengan las precauciones adicionales. Cambiar la ropa del paciente y cubrir la camilla, silla o cama con ropa limpia y desinfectar después del transporte– Cubrir las heridas con apósitos impermeables
Equipos para el cuidado del paciente	Intentar que los materiales no críticos, como esfigmomanómetro, termómetro, cinchas de las grúas, etc. sean de uso exclusivo del paciente o de un grupo de pacientes infectados o colonizados por el mismo microorganismo

Este tipo de transmisión requiere un contacto estrecho entre la fuente y el receptor, ya que estas gotas, por su tamaño, no permanecen en el aire y la distancia máxima que pueden alcanzar no es superior a 1 metro.

Los microorganismos que se transmiten por gotas son particularmente preocupantes en pediatría y en los pacientes inmunodeprimidos de cualquier edad o circunstancia. Las patologías más frecuentes que requieren aislamiento por gota son la meningitis meningocócica, la parotiditis y la gripe.

Precauciones basadas en la transmisión por contacto (IB) (tabla 8)

Son precauciones diseñadas para pacientes colonizados o infectados por microorganismos

que pueden ser transmitidos por contacto directo o indirecto. La transmisión por contacto directo se refiere a contacto físico entre fuente y huésped, por ejemplo, durante la higiene del paciente o en cualquier actividad asistencial directa considerada de riesgo. La transmisión por contacto indirecto se refiere al contacto de un huésped susceptible con una superficie o material contaminado (donde pueden sobrevivir temporalmente los microorganismos transmisibles) o con otra persona, siendo las manos del personal sanitario el vehículo más importante para transportar los microorganismos. La transmisión por contacto es el modo más frecuente de transmisión de patógenos entre pacientes hospitalizados.

Las patologías más frecuentes que requieren aislamiento por contacto son la colonización

o infección por bacterias multirresistentes, la diarrea asociada a *Clostridium difficile*, las heridas extensas infectadas, la gripe, la infección respiratoria por el virus respiratorio sincitial (VRS) en niños y las IRA producidas por los denominados virus respiratorios (virus de la influenza, de la parainfluenza, rinovirus, coronavirus, adenovirus o metapneumovirus), en especial en niños o adultos inmunodeprimidos o en zonas del hospital de riesgo elevado, como las UCI o las unidades de oncohematología, de neonatología o de grandes quemados.

Limpieza y desinfección del habitáculo y del material clínico [8]

La limpieza, la desinfección y la esterilización son tres pilares fundamentales en la higiene hospitalaria. Cualquiera que sea el procedimiento que se vaya a realizar, el primer e imprescindible paso para conseguir el éxito es la limpieza adecuada, tanto del material clínico como de las superficies.

Clasificación de los materiales

La clasificación que utiliza el CDC, que desarrolló y publicó en 1968 Earle H. Spaulding, consiste en un enfoque sencillo y racional de la desinfección y esterilización de los aparatos, utillaje y equipos que se utilizan en el cuidado de los pacientes. Esta clasificación agrupa cualquier tipo de material en tres categorías, que se basan en el riesgo de provocar una infección que tendría cada uno de ellos.

Materiales críticos

Reciben este nombre los materiales que tienen un alto riesgo de infección si están contaminados por algún tipo de microorganismo.

Los materiales críticos entran en tejidos estériles o en el sistema vascular. En esta categoría se incluyen los instrumentos quirúrgicos, los implantes, las agujas y todos los tipos de catéteres vasculares y vesicales. Estos materiales deben esterilizarse siempre.

Materiales semicríticos

En esta categoría se encuentran los materiales que entran en contacto con las mucosas o la piel no intacta. Se considera que el riesgo de infección es menor que en los materiales considerados críticos, debido a que todas las mucosas presentan cierta resistencia a la infección por mecanismos de defensa propios. Entre los materiales que se incluyen en este grupo están los endoscopios, la mayor parte del utillaje de terapia respiratoria (nebulizadores, humidificadores, circuitos de ventilación mecánica y anestesia) y los termómetros rectales. Este tipo de material necesita desinfección de alto nivel.

Materiales no críticos

Con esta denominación se agrupa el resto de materiales que entran en contacto con la piel intacta o forman parte del entorno. En este grupo se incluyen: material clínico, como manguitos de tensión, termómetros, fonendoscopios, los soportes para las perfusiones y los objetos del entorno, como mesitas de noche, sillas, camas, barandas de camas y los suelos. Este tipo de material necesita una desinfección de bajo nivel o de nivel intermedio, aunque en alguna ocasión puede ser suficiente con una buena limpieza.

Limpieza del material sanitario

La limpieza es la primera etapa del proceso de descontaminación del material, mediante el cual se elimina con agua y detergente la

suciedad. El detergente es una sustancia tensoactiva, cuyas propiedades químicas facilitan la emulsión de las grasas en el agua. Se ha demostrado que los detergentes enzimáticos son más efectivos que los detergentes alcalinos para la limpieza del material de difícil acceso. Su eficacia está relacionada con el hecho de contener endopeptidasas, enzimas que hidrolizan los enlaces de la molécula proteica y facilitan así la eliminación de contaminantes de base proteica, como sangre y secreciones.

La desinfección es el proceso mediante el cual se destruyen todos los microorganismos, excepto las esporas bacterianas; se puede realizar por métodos físicos o químicos. Según la clasificación de los materiales, se utiliza un tipo de desinfectante u otro y se pueden obtener tres niveles de desinfección:

Desinfección de alto nivel

Se entiende por desinfección de alto nivel el proceso que elimina casi la totalidad de los microorganismos patógenos, con la excepción de las esporas (que se eliminan con hipoclorito sódico).

Desinfectantes de alto nivel

- Ácido peracético 0,2-0,3%
- Ortoftaldehído 0,55%
- Glutaraldehído 2%
- Hipoclorito sódico 10.000 ppm (1%): desinfectante de alto nivel, aunque corrosivo y no apto para instrumental, objetos o superficies metálicas. A 5.000 ppm (0,5%) es esporicida en un tiempo de contacto de 5 min

Desinfección de nivel intermedio

En la desinfección de nivel intermedio se inactivan formas vegetativas bacterianas y la

mayor parte de virus y hongos, pero no se eliminan las esporas bacterianas.

Desinfectantes de nivel intermedio o bajo

- Alcohol 60-95%
- Hipoclorito sódico 1.000 ppm (0,1%)
- Amonios cuaternarios
- Asociación de aldehídos al 1%

Desinfección de bajo nivel

Con la desinfección de bajo nivel se eliminan la mayor parte de formas vegetativas bacterianas y algunos virus y hongos, pero no las esporas ni *Mycobacterium tuberculosis*.

Otras recomendaciones [2]

Educación sanitaria

La educación sanitaria del personal es un elemento importantísimo para poder conseguir unos cuidados adecuados de los pacientes. Es necesario realizar una formación continua adecuada en todos los ámbitos de actuación, de tipo participativa y siempre desde un punto de vista multidisciplinar, con el objetivo de sumar para conseguir la máxima excelencia.

Sondas de aspiración de secreciones de circuito cerrado

Es recomendable utilizar, siempre que sea posible, sistemas cerrados de aspiración de secreciones respiratorias para evitar el riesgo de transmisión por aire, gotas o contacto. Estos sistemas evitan la aerosolización de partículas que contienen agentes infecciosos.

Habitaciones con renovación especial del aire ambiente [9]

En casos de infecciones respiratorias por virus con frecuencias elevadas de morbimortalidad (como, p. ej., los coronavirus epidémicos de Oriente Medio y los agentes de la gripe aviaria), se ha de valorar siempre el ingreso en habitaciones con sistemas de renovación del aire con presión negativa.

Vacunación del personal sanitario

El personal sanitario es el colectivo profesional expuesto a los más variados riesgos ocupacionales: biológicos, químicos, físicos y psicológicos. Por otro lado, los que están colonizados, en periodo de incubación o padecen una enfermedad infecciosa, tienen un riesgo potencial mayor de transmitirla a otras personas, ya sean pacientes, familiares u otros trabajadores. En relación con la transmisión de los virus respiratorios, tanto del personal hacia los pacientes como en sentido contrario, es absolutamente necesaria una correcta vacunación antigripal de todo el personal con tareas asistenciales.

Consideraciones especiales [2,5,6,10]

Duración de las medidas de aislamiento

Las personas infectadas con escasos síntomas o que todavía no los han desarrollado, no transmiten la infección: no se han observado transmisiones hasta bien desarrollados los síntomas clínicos, siendo la fiebre elevada el más frecuente y significativo. Todo ello significa que, en cuanto a la propagación de persona a persona, el riesgo de diseminación nosocomial es mucho mayor que el comuni-

tario y que durante las 3 semanas de estancia hospitalaria que como media presentan los enfermos, los centros han de hacer frente al importante reto de evitar la transmisión de la infección. El reconocimiento o identificación precoz de los casos de virus respiratorios es crucial para evitar la transmisión nosocomial, al igual que para evitar la diseminación en el hospital lo es el riguroso aislamiento de los pacientes.

La duración de las medidas de aislamiento en los pacientes con virus respiratorios depende de la carga viral para la infectividad y de la capacidad de la transmisión. Según las guías y documentos de consenso, los días recomendados de aplicación de medidas de aislamiento para los virus respiratorios más usuales en los centros hospitalarios son los siguientes:

- *Virus influenza*: 7 días desde el diagnóstico virológico.
- *VRS y virus de la parainfluenza (en niños y adultos inmunodeprimidos)*: mantener las medidas de aislamiento hasta la curación de la enfermedad.
- *Enfermedades exantemáticas (en niños)*:
 - Rubéola: 4 días después de la aparición del *rash*.
 - Sarampión: 4 días después de la aparición de *rash*.
 - Varicela: mantener las medidas de aislamiento hasta la curación de la enfermedad.
- *Virus de la parotiditis*: mantener las medidas de aislamiento durante 9 días después del inicio de la enfermedad.
- *Adenovirus (en niños)*: mantener las medidas de aislamiento hasta la curación de la enfermedad.

- *Virus del herpes zoster*: mantener las medidas de aislamiento hasta que las lesiones dejen de estar exudativas.

Consideraciones para los pacientes inmunodeprimidos

La actuación en este tipo de pacientes requiere la prolongación de los días de aplicación de las medidas de aislamiento, ya que su estado inmune no permite la eliminación rápida de los virus del tracto respiratorio y, como consecuencia, su excreción y posible transmisión. Las recomendaciones para este tipo de pacientes son:

- *Virus influenza*: alargar las medidas de aislamiento si el paciente muestra persistencia de los síntomas clínicos importantes (fiebre o insuficiencia respiratoria).
- *VRS y virus de la parainfluenza* (en niños y adultos inmunodeprimidos): mantener las medidas de aislamiento hasta la curación de la enfermedad.
- *Enfermedades exantemáticas* (en niños):
 - Rubéola: mantener las medidas de aislamiento hasta la curación de la enfermedad.
 - Sarampión: mantener las medidas de aislamiento hasta la curación de la enfermedad.
 - Varicela: mantener las medidas de aislamiento hasta la curación de la enfermedad.
- *Virus de la parotiditis*: no hay recomendación específica.
- *Adenovirus* (en niños): mantener las medidas de aislamiento hasta la curación de la enfermedad.
- *Virus del herpes zoster*: es necesario que las lesiones estén secas y en fase de costras.

Gestión de residuos sanitarios [11]

Se define como residuo sanitario (RS) cualquier tipo de material generado en actividades de la atención a la salud, ya sean asistenciales, preventivas o de investigación, a partir del momento en que se desechan.

A efectos de su clasificación y retirada, los residuos sanitarios se clasifican en diferentes grupos:

Residuos inespecíficos (sin riesgo biológico)

- *Grupo I*: residuos generales asimilables a los urbanos. Son los que, aunque estén generados en los centros sanitarios, no tienen relación directa con la actividad desarrollada en ellos y no representan ningún riesgo para la salud ni para el medio ambiente.
- *Grupo II*: residuos biosanitarios asimilables a los urbanos. Son los generados como consecuencia de la actividad asistencial y/o de la investigación asociada que no están incluidos en los grupos III y IV. No representan más riesgo para la salud y el medio ambiente que los residuos sólidos urbanos. En este grupo no se pueden incluir residuos en forma líquida y sí se incluye material de curas, yesos, ropa, vendajes, material de un solo uso contaminado con sangre, secreciones o excreciones, recipientes de drenaje vacíos, bolsas de orina y sangre vacías, tubuladuras, mascarillas, batas y guantes. Los residuos que se generan en la atención de pacientes con infecciones causadas por los virus respiratorios se han de clasificar dentro de este grupo.

Residuos específicos (con potencial riesgo biológico)

- *Grupo III*. Residuos biológicos. Son los generados como consecuencia de la activi-

dad asistencial y/o de la investigación asociada que, por sus características y grado de contaminación biológica, requieren un tratamiento específico y diferenciado de los residuos urbanos durante los procesos de manipulación, recogida, almacenaje, transporte, tratamiento y disposición, tanto dentro como fuera del centro sanitario. Se incluyen los siguientes residuos:

- Residuos sanitarios infecciosos procedentes de pacientes con evidencia clínica de infección y que, por tanto, puedan transmitir las infecciones (p. ej., tuberculosis pulmonar, laríngea o bronquial, virus Ebola o coronavirus del tipo Mers-CoV y N-CoV).
- Agujas y material punzante y/o cortante que se utilice en la actividad sanitaria.
- Residuos procedentes de la diálisis de pacientes portadores de infecciones de transmisión sanguínea (hepatitis B y C y VIH).
- Cultivos y material contaminado con agentes infecciosos procedente de laboratorios de análisis, microbiología u otros, como las placas de Petri, los frascos para hemocultivos y los caldos de cultivo, entre otros.
- Restos de vacunas vivas y atenuadas o vacunas caducadas.
- Residuos infecciosos de animales en experimentación.
- Residuos anatómicos humanos no identificables: restos de exéresis quirúrgicas, placentas, piezas anatómicas de pequeña identidad, etc.
- *Grupo IV.* Residuos químicos y citotóxicos. Son residuos con restos de medicamentos citotóxicos no aptos para el consumo terapéutico y material punzante o cortante utilizado en su preparación y administración.

Son residuos sujetos a requerimientos especiales desde el punto de vista higiénico y medioambiental, tanto dentro como fuera del centro generador, y están sometidos a la legislación específica de los residuos peligrosos.

Bibliografía

1. Díaz A, Zaragoza R, Granada R, Salavert M. Infecciones virales graves en pacientes inmunocompetentes. *Med Intensiva*. 2011;35(3):179-85.
2. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; The Healthcare Infection
3. Control Practices Advisory Committee, 2007. Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health-care settings. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf>
4. Boyce JM, Pittet D; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee; HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Guideline for hand hygiene in health-care settings. Recommendations of the healthcare infection control practices advisory committee and the HIPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *Am J Infect Control*. 2002;30:S1-46.
5. World Alliance for Patient Safety. WHO Guidelines on hand hygiene in health care. Global patient safety challenge 2005-2006: Clean Care is Safer Care. Disponible en: <http://www.who.int/patientsafety>
6. Recomanacions per a la prevenció de la infecció pel virus gripal en els centres sanitaris. 27 sep 2013. Disponible en: <http://canalsalut.gencat.cat>
7. Protocol d'actuació per a la prevenció i el control del xarampió. Disponible en: <http://canalsalut.gencat.cat>
8. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. Cochrane Acute Respiratory Infections Group. Published Online: jul 2011. Disponible en: <http://www.thecochranelibrary.com>
9. Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities: recommendations of CDC and the Health-

care Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). MMWR. 2003;52 (No. RR-10).

10. Procediment d'actuació davant casos sospitosos produïts pel Nou Coronavirus 2012 (NCoV) i MERS-CoV 2014. Disponible en: <http://canalsalut.gencat.cat>

11. Guidelines Infection Control Isolation-CHW. Guideline No:1/C06:8256-01:02. The childrens Hospital at Westmead. Fecha de publicación: julio 2014.

12. http://salutweb.gencat.cat/ca/ambits_tematicos/per_perfiles/empreses_i_establiments/centres_generadors_de_residus_sanitaris/classificacio_dels_residus_sanitaris/

7

Ventilación mecánica y soporte extracorpóreo en la hipoxemia refractaria

Sergi Vaquer Araujo, Candelaria de Haro López, Antonio Artigas Raventós

Área de Críticos. Hospital de Sabadell. Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí CIBERES. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell

Ventilación mecánica en la neumonía vírica por H1N1

En su forma más grave, el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) presenta una mortalidad a corto plazo que oscila entre el 45 y el 60% de los casos [1,2], y se asocia a importantes secuelas neurocognitivas, psiquiátricas y físicas a largo plazo en los pacientes que sobreviven [3,4]. Los enfermos con infección por H1N1 puede desarrollar un SDRA grave. Sin embargo, desde el diagnóstico de la infección podemos aplicar una serie de medidas preventivas que eviten el desarrollo de este síndrome o bien la progresión a formas más severas. Una vez instaurado el SDRA, debe asegurarse una ventilación mecánica protectora, con unos límites máximos de volumen

corriente (VC) y presión bien establecidos y que han sido ampliamente estudiados [5].

Estrategias preventivas del SDRA

El SDRA raramente está presente en el momento del ingreso en el hospital, desarrollándose en un periodo corto, de horas a días, en pacientes con factores predisponentes [6]. Una identificación precoz de los pacientes con riesgo de desarrollar SDRA, o que presentan formas leves de SDRA, puede representar una oportunidad para la aplicación de estrategias preventivas que podrían mejorar su supervivencia [7].

La patogénesis de desarrollo de SDRA, o bien su progresión a formas más severas, se ha relacionado con la aparición de múltiples

insultos. Se han descrito varios factores precipitantes para su desarrollo, que han sido evaluados de forma aislada o combinados: la presencia de sepsis, neumonía, aspiración, fracturas múltiples, pancreatitis, contusión pulmonar y politransfusión son factores que predisponen el desarrollo de SDRA; sin embargo, la presencia de shock es el factor de predicción más potente [8].

Las estrategias que podemos utilizar para prevenir la aparición de SDRA, y como consecuencia una potencial hipoxemia grave, son diversas. La ventilación mecánica con VC bajos ($VC \approx 6$ ml/kg de peso ideal) en pacientes sin SDRA se asocia a mejores resultados [9]. Por ello, cabe valorar el instaurar una ventilación protectora de forma precoz en pacientes con riesgo de desarrollar SDRA. Por otro lado, el adecuado manejo de la sepsis es primordial en estos pacientes, puesto que ésta precipita el desarrollo de SDRA en el 25-40% de los casos; el riesgo aumenta con la presencia de shock y disfunción orgánica. Una estrategia de tratamiento que incluya la administración precoz de antibióticos empíricos de amplio espectro ha demostrado ser efectiva para disminuir el desarrollo de SDRA [10]. Por otro lado, una estrategia de fluidos conservadora en pacientes en riesgo puede ser beneficiosa en la prevención del SDRA o para evitar su progresión [11], por lo que se deberán instaurar las medidas necesarias para asegurar la optimización y adecuación de la resucitación hemodinámica de los pacientes con shock séptico. Finalmente, la aplicación de políticas transfusionales restrictivas también podría reducir la aparición o progresión de este síndrome, dada su elevada asociación con la politransfusión de hemoderivados [12].

Ventilación mecánica protectora en el SDRA

Una ventilación mecánica inapropiada puede producir un empeoramiento de la lesión pulmonar en los pacientes con SDRA. Por esta razón, desde el año 2000 la ventilación mecánica protectora ($VC = 6$ ml/kg peso ideal, presión meseta < 30 cmH₂O y una presión positiva al final de la espiración [PEEP] adecuada) ha sido un estándar en el manejo del SDRA [5]. A pesar de que el valor de PEEP óptima es controvertido, los últimos estudios sugieren un beneficio en el uso de PEEP elevadas en pacientes con SDRA y ventilación protectora [13]. Recientemente, se ha hecho especial énfasis en la utilización de la presión transpulmonar para ajustar los valores de PEEP en pacientes con SDRA; sin embargo, su medición requiere de la colocación de una sonda de presión esofágica [14].

Aunque hay varios modos ventilatorios que se pueden usar en el SDRA, la mayoría de estudios se han realizado empleando volumen asistido-controlado, habiendo demostrado un claro beneficio en la mortalidad. Los objetivos presión y de volumen de una ventilación mecánica protectora pueden conseguirse con otras modalidades (presión asistida-controlada o volumen control regulado por presión), pero no se han estudiado de forma adecuada en el SDRA y su aplicación requiere un adecuado manejo.

Ventilación en decúbito prono

El decúbito prono ha sido utilizado durante muchos años como una estrategia terapéutica para mejorar oxigenación en pacientes con

un SDRA severo sometidos a ventilación mecánica. La mejoría de la oxigenación se observa en el 75% de los casos y se caracteriza por un aumento del 20% de la PO₂ arterial o de un incremento en el ratio PaO₂/FiO₂ ≥ 20 mmHg [15]. La mayoría de los estudios prospectivos aleatorizados han confirmado esta mejoría de la oxigenación durante el decúbito prono, mejoría que se debe a un aumento de la ventilación alveolar en las regiones pulmonares dorsales, con una distribución de la ventilación/perfusión más homogénea, y una disminución del cortocircuito intrapulmonar, principalmente al mejorar la ventilación en las zonas pulmonares mejor perfundidas [15] (fig. 1). La posición de decúbito prono previene además la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica (VILI) al conseguir una distribución más homogénea de la ventilación alveolar y de la presión transpulmonar, disminuyendo el riesgo de volutrauma y atelectrauma. Galiatsou y cols. demostraron

mediante tomografía pulmonar computarizada un reclutamiento alveolar significativo y una menor hiperinsuflación en decúbito prono comparado con la posición de decúbito supino en enfermos con SDRA severo [16]. Dichos resultados fueron confirmados por Cornejo y cols., que observaron además una disminución del atelectrauma y de la hiperinsuflación cíclica tan solo en el grupo de enfermos con SDRA con elevada capacidad de reclutamiento alveolar en decúbito supino y que recibieron una PEEP elevada en decúbito prono [17]. Papazian y cols. demostraron que el decúbito prono se asoció a una disminución del biotrauma, con descenso de las concentraciones pulmonares de interleucina (IL) 8, 6 y 1β, comparada con el decúbito supino en pacientes con SDRA y con ventilación protectora [18]. El decúbito prono mantuvo la expresión de MAP-K fosfatasa-1, mecanismo regulador del VILI. Estos evidentes e importantes beneficios fisiológicos y biológicos del

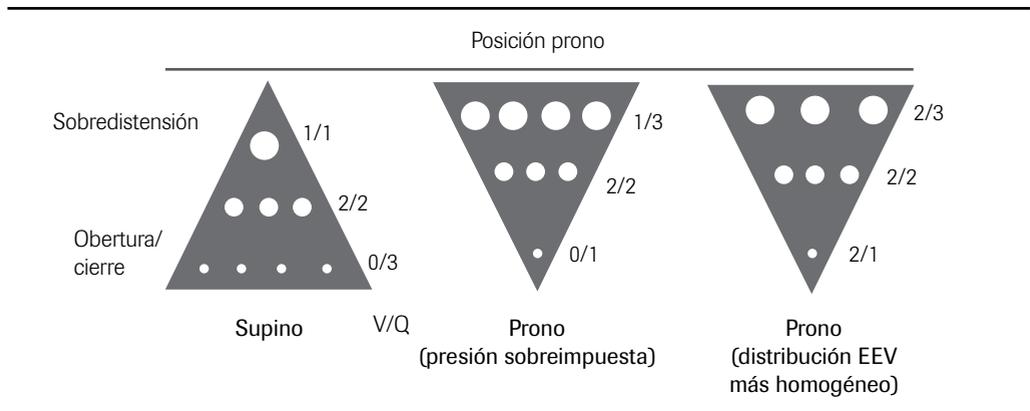


Figura 1. Distribución de la ventilación/perfusión en el decúbito prono. Homogeneización de la distribución de la aireación pulmonar al pasar de la posición de decúbito supino a decúbito prono en enfermos con un SDRA. La posición prono puede reducir la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica (VILI). EEV: volumen pulmonar al final de espiración.

decúbito prono, junto con la ventilación protectora, han sido los principales motivos de realizar estudios clínicos para demostrar el potencial beneficio clínico del decúbito prono en enfermos con SDRA severo [19].

Hasta el momento actual se han realizado 5 estudios multicéntricos aleatorios que han ido incorporando sucesivamente las experiencias de los estudios previos y los avances de la ventilación mecánica [20-24] (tabla 1). Así, los periodos de decúbito prono se alargaron, se incorporó la ventilación protectora y los estudios se centraron en los enfermos con SDRA grave, con una $PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg con $PEEP \geq 5$ cmH₂O. Dos metaanálisis eviden-

ciaron una mejoría de la supervivencia en tan solo los enfermos con una hipoxemia severa en el momento de la separación aleatoria con una $PaO_2/FiO_2 < 100$ mmHg [25,26].

Recientemente, Guérin y cols. han realizado un estudio prospectivo en enfermos con SDRA severo (6,3% neumonías por H1N1), el estudio PROSEVA [23]. En dicho estudio se observó por primera vez una reducción significativa de la mortalidad a los 28 días del 32,8% en decúbito supino al 16% en el grupo de decúbito prono ($p < 0,001$) y a los 90 días del 41% y 23,6% ($p < 0,001$), respectivamente. Este estudio, además de los beneficios fisiológicos antes descritos, presenta unas caracte-

Tabla 1. Características de los principales estudio de decúbito prono

	Gattinoni [20]	Guérin [21]	Mancebo [22]	Taccone [24]	Guérin [23]
Pacientes (n)					
Supino	152	378	60	174	229
Prono	152	413	76	168	237
Pacientes con SDRA (%)					
Supino	93,3	28	100	100	100
Prono	94,7	33,9	100	100	100
PaO_2/FiO_2 (inclusión) mmHg	127	150	147	113	100
VC (inclusión) ml/kg peso ideal	10,3	8	8,4	8	6,1
PEEP (inclusión) cmH ₂ O	10	8	12	10	10
Duración (horas) sesión prono	7	8	17	18	17
Mortalidad (%)					
Supino	25	31,5	58	32,8	32,8
Prono	21,5	32,4	43	31	16

terísticas que pueden contribuir a explicar los resultados positivos: periodo de estabilización de 12-24 horas, criterios de gravedad y varios criterios de exclusión. Estas características permiten identificar a los pacientes con SDRA que se pueden beneficiar de la posición de decúbito prono. Las razones por las que los resultados del estudio PROSEVA fueron positivos frente al segundo estudio aleatorio italiano (Prone Supine II: PSII) con un diseño muy similar podrían ser: aplicar estrictamente una ventilación protectora, periodo de decúbito prono, menor incidencia de complicaciones y un tamaño de muestra mayor [24] (**tabla 1**). Los pacientes del estudio PROSEVA con mayor gravedad presentaron una mortalidad similar que el grupo del estudio PSII, probablemente reflejo de la mejoría continua en el tratamiento general de estos pacientes y en su aplicación del decúbito prono con disminución de las posibles complicaciones asociadas a dicho tratamiento (**tabla 2**).

Relajación muscular

El empleo de relajantes musculares en el SDRA es controvertido, aunque se piensa que pueden aportar beneficios debido a la mejora de las asincronías paciente-ventilador y la disminución de la actividad muscular, con el consecuente descenso del consumo de oxígeno. En un estudio reciente, la administración de cisatracurio en perfusión durante 48 horas en pacientes con una ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mostró beneficios en términos de mortalidad, sin aumentar la miopatía adquirida en la unidad de cuidados intensivos (UCI) [27]. A pesar de que el estudio está realizado con cisatracurio (no pudiéndose extrapolar a otros relajantes) y la falta de una metodología bien establecida, se ha aceptado la utilización

de relajantes de forma temprana como terapia de «rescate» en pacientes con SDRA grave, sobre todo en pacientes con un elevado índice de asincronías.

Ventilación mecánica no invasiva

El empleo de modalidades no invasivas, como la presión positiva continua (CPAP) o la ventilación mecánica no invasiva (VMNI), pueden ofrecer una alternativa eficaz en el SDRA. Sin embargo, no hay estudios que comparen estas técnicas con las técnicas invasivas. Un trabajo demostró una reducción de la necesidad de intubación orotraqueal al comparar la VMNI con la utilización de oxígeno por medio de mascarilla con efecto Venturi, pero sin diferencias en mortalidad [28]. Debido a la falta de evidencia, no se pueden recomendar modalidades no invasivas en pacientes con SDRA, pudiéndose considerar únicamente su aplicación en pacientes con SDRA leve, sin otros fracasos orgánicos, o pacientes inmunodeprimidos (siempre en centros especializados en el uso de VMNI y estrechamente controlados).

Ventilación oscilatoria de alta frecuencia (HFOV)

La HFOV puede mejorar la oxigenación en pacientes con SDRA aplicada de forma precoz. Sin embargo, comparada con una estrategia ventilatoria con volúmenes corrientes bajos y PEEP adecuada, no disminuye, sino que aumenta, la mortalidad hospitalaria [29].

Óxido nítrico y prostaciclina

Debido a las alteraciones en la ventilación y perfusión que afectan a los pacientes con

Tabla 2. Características de los estudios PSII y PROSEVA

	PSII [24]	PROSEVA [23]
Centros (n)	25	27
Soporte	Rotoprone (20 centros)	Cama estándar
Pacientes (n)		
Supino	168	229
Prono	174	237
VC (inclusión) ml/kg peso ideal	PaO ₂ /FiO ₂ mmHg + PEEP 5-10 cmH ₂ O	PaO ₂ /FiO ₂ < 150 mmHg + PEEP ≥ 5 cmH ₂ O + FiO ₂ ≥ 0,60
Estratificación aleatoria	Sí	No
Criterios finalización prono	Resolución IRA	Mejora oxigenación PaO ₂ /FiO ₂ > 150 mmHg + PEEP < 10 cmH ₂ O + FiO ₂ < 0,6
VC (ml/kg peso ideal)	8	6
Protocolo PEEP	Local PEEP/FiO ₂ (tabla)	PEEP/FiO ₂ ARMA trial
Objetivo oxigenación	PaO ₂ 70-90 mmHg	PaO ₂ 55-80 mmHg
Objetivo pH plasmático	7,30-7,45	7,20-7,45
SOFA	6,8 ± 3,9	10 ± 3,3
PEEP (inclusión) cmH ₂ O	10 ± 3	10 ± 4
Volumen corriente (inclusión) ml/kg peso ideal	8 ± 1,7	6,1 ± 0,6
Pmeseta (inclusión) cmH ₂ O	No disponible	24 ± 5
Duración media/sesión prono (horas)	18 ± 4	17 ± 4
Tiempo en prono (%)	50	73
Sesiones prono/paciente	8 ± 6	4 ± 4

SDRA, la administración por vía inhalatoria de vasodilatadores pulmonares como el óxido nítrico o las prostaciclina producen vasodila-

tación local en áreas ventiladas. Así se mejora la perfusión y, consecuentemente, la relación ventilación-perfusión de dichas áreas, lo que

finalmente incrementa la oxigenación del paciente. A pesar de estos efectos beneficiosos, no se han demostrado cambios en la mortalidad o días de ventilación mecánica, pudiendo aumentar el riesgo de fracaso renal [30]. Por ello, no se considera su empleo de forma rutinaria.

Resumen de esta sección

Los enfermos con infección por H1N1 pueden desarrollar SDRA. El control de los factores desencadenantes es primordial para evitar el desarrollo o su progresión. La primera medida a instaurar en los pacientes ventilados con SDRA es la ventilación mecánica protectora. El decúbito prono es un tratamiento obligatorio de primera línea en enfermos con SDRA moderado-severo con una ratio $PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg. En estos pacientes también son recomendables los relajantes musculares durante 48 horas. Tan solo en caso de no existir una mejora del intercambio gaseoso con persistencia de una hipoxemia severa, se debe plantear un ajuste de la PEEP de acuerdo con la presión transpulmonar o el empleo de un sistema de oxigenación extracorpórea. La evidencia actual no recomienda la utilización de otras técnicas de rescate, como el iNO o la HVOF. Finalmente, la VMNI puede considerarse en pacientes con SDRA leve sin otros fracasos orgánicos, siempre en centros experimentados y bajo un estrecho control.

Hipoxemia refractaria. Definición y epidemiología

La hipoxemia refractaria en el SDRA se define como la persistencia de una baja presión

parcial de oxígeno en sangre arterial en pacientes críticos intubados una vez optimizada la ventilación mecánica y tras haber utilizado todas las medidas terapéuticas validadas para mejorar el intercambio gaseoso (actualmente decúbito prono y relajación muscular) [23,27].

Desafortunadamente, existe una gran variabilidad en el número y tipo de técnicas utilizadas en los pacientes con insuficiencia respiratoria grave (ventilación en decúbito prono, relajación muscular, HFOV e iNO —óxido nítrico inhalado—), lo que hace que la estimación de la incidencia de hipoxemia refractaria sea difícil. Sin embargo, se puede inferir su incidencia estudiando las causas de mortalidad de los pacientes con SDRA grave y el recurso a técnicas de rescate como la oxigenación extracorpórea. Si bien la mayor parte de pacientes con SDRA grave fallecen por síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO), existe un porcentaje de pacientes que fallecen por hipoxemia y que puede variar, según los estudios, entre el 10 y el 20%, pudiendo alcanzar el 47% de los casos cuando coexiste con el SDMO [31,32]. La razón de esta variabilidad puede residir en la dificultad para establecer el origen del SDMO y el papel de la hipoxemia mantenida en el tiempo en su desarrollo. De hecho, la persistencia de una ratio PaO_2/FiO_2 bajo durante la primera semana de ingreso, así como un elevado índice de oxigenación, son predictores de mortalidad en los pacientes con SDRA [33].

Los pacientes con neumonía vírica por H1N1 y SDRA también desarrollan hipoxemia grave, que puede resultar refractaria al tratamiento convencional. La incidencia de la

hipoxemia refractaria en el SDRA por H1N1 es difícil de estimar, a causa de las notables diferencias en los criterios diagnósticos, y puede oscilar entre el 7 y el 30% según la serie estudiada [34,35]. Se estima que durante la pandemia de gripe H1N1 del año 2009, 648 pacientes fueron ingresados en una UCI en España, de los cuales 61,4% requirieron ventilación mecánica invasiva. La aparición de SDMO fue frecuente (62,5%) así como la hipoxemia grave, por lo que el 23,8% de los pacientes recibieron ventilación en decúbito prono [36]. Sin embargo, tan solo en el 0,5% de los casos se instauró algún sistema de soporte vital extracorpóreo por hipoxemia refractaria. Este porcentaje alcanzó el 3,8% de los pacientes ventilados en el periodo 2010-2011. Estos datos contrastan con los de otros países europeos, como Francia, donde existen programas nacionales de soporte vital extracorpóreo para el fracaso respiratorio refractario ampliamente instaurados y en los que la aplicación de estas técnicas durante la epidemia alcanzó el 13% de los casos [37]. Estas diferencias observadas en los casos de hipoxemia refractaria podrían sugerir un sesgo de disponibilidad de la técnica en España y no una menor prevalencia de esta patología.

Resumen de esta sección

La principal causa de muerte en el SDRA es el SDMO; sin embargo, un porcentaje relevante de pacientes con SDRA grave fallecen por hipoxemia refractaria, especialmente los que presentan un SDMO asociado. Los pacientes ventilados con neumonía por H1N1 pueden desarrollar hipoxemia refractaria, aunque, a pesar de que se estima elevada, su incidencia exacta es difícil de determinar.

ECMO y los sistemas de soporte vital extracorpóreo

Los sistemas de soporte vital extracorpóreo (ExtraCorporeal Life Support, ECLS) permiten suplir la función pulmonar, cardiovascular o ambas, de los pacientes críticos de forma temporal mientras se soluciona la causa desencadenante. Dentro de los sistemas de ECLS debemos distinguir dos tipos principales: los que sustituyen la función pulmonar y cardíaca, denominados sistemas de ECMO (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation) cardíaca, de configuración veno-arterial, y los que sustituyen la función pulmonar únicamente, denominados sistemas de ECMO respiratoria. Dentro de la ECMO respiratoria se distinguen dos modalidades distintas según el grado de soporte respiratorio administrado: por un lado, se encuentran los sistemas de ECMO veno-venosa (VV-ECMO) de alto flujo que permiten la oxigenación y la eliminación de CO₂ de los pacientes con fracaso respiratorio, y, por otro lado, existen los sistemas de eliminación de CO₂ únicamente (ExtraCorporeal CO₂ Removal, ECCO₂R), que pueden ser veno-venosos de bajo flujo o arterio-venosos (**fig. 2**). Todos los sistemas de ECLS están compuestos por una membrana de intercambio gaseoso u oxigenador, unas conducciones o tubuladuras que permiten transportar la sangre del paciente hasta el oxigenador y devolverla al torrente sanguíneo de éste, y dos accesos vasculares —o uno de doble luz— que se deben colocar en vasos principales del paciente para drenar y retornar la sangre [38] (**fig. 3**). En la mayor parte de los sistemas se debe asociar una bomba motriz que permite modular el flujo de sangre que recorre el circuito, exceptuando en los sis-

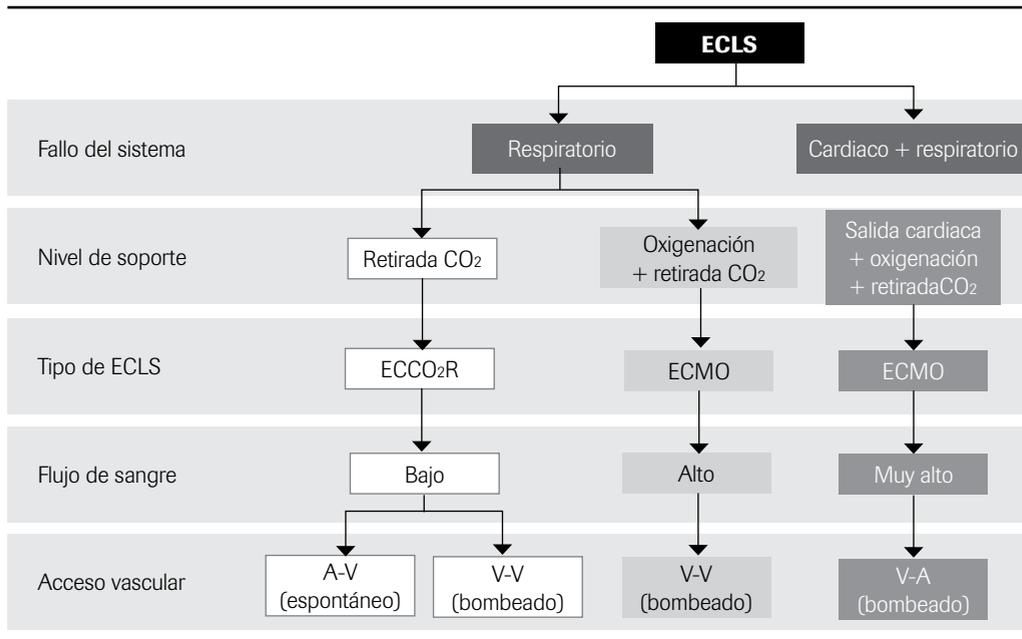


Figura 2. Clasificación de los diferentes tipos de ECLS según el sistema afectado y el nivel de soporte requerido.

temas de ECCO₂R arterio-venosos en los que el corazón del paciente actúa como bomba motriz de la sangre. En los equipos actuales, las bombas son de tipo centrífugo con suspensión electromagnética, lo que permite reducir el traumatismo sobre los elementos formes de la sangre [39]. Además, los sistemas actuales están recubiertos con compuestos heparinizados que mejoran la biocompatibilidad, reducen las dosis de anticoagulante sistémico requeridas y presentan mejor perfil de seguridad en cuanto a sangrados graves se refiere [40].

Determinantes del intercambio gaseoso

El principal componente común a todos los sistemas de ECLS es la membrana de intercambio gaseoso u oxigenador. En los siste-

mas actuales, el intercambio de gases se consigue al aproximar un compartimento aéreo que contiene un gas con una composición conocida (denominado gas de lavado), y un compartimento sanguíneo por donde circula la sangre del paciente (fig. 3). Podemos definir dos tipos de factores o determinantes del intercambio gaseoso, atendiendo a su variabilidad y capacidad de ser modificados a demanda: los estáticos y los dinámicos.

Determinantes estáticos

La tasa de intercambio gaseoso dentro del oxigenador está determinada por la ley de la difusión de Fick, que establece que la capacidad de difusión de un gas a través de una membrana depende del gradiente de presión parcial del gas a ambos lados de la membrana, la distancia de difusión, la permeabilidad

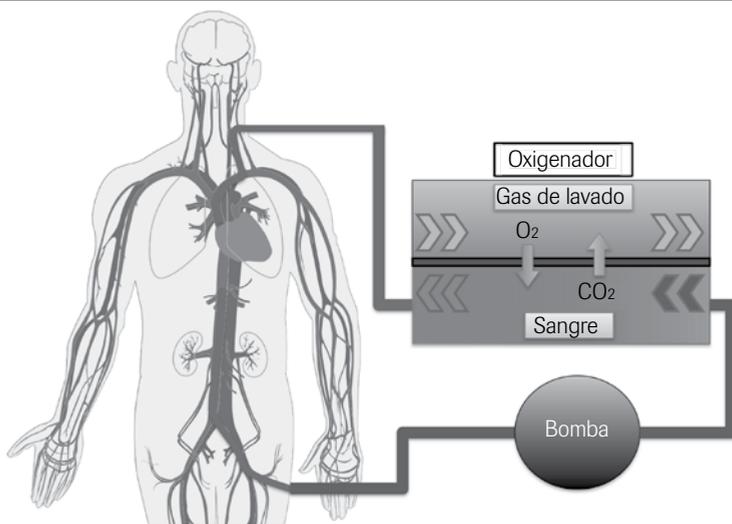


Figura 3. Componentes de un sistema de ECLS. Los principales componentes de un sistema de ECLS son la membrana de intercambio de gases u oxigenador, la bomba motriz, una fuente de gas de lavado, un sistema de cánulas para transportar la sangre y uno o dos accesos vasculares. Adaptado de Brodie y Bacchetta [64].

de la membrana para ese gas y la superficie de intercambio (**fig. 4**).

Así, se establecen una serie de características relevantes que afectan al diseño y uso de las membranas de intercambio gaseoso y que se deben conocer de antemano cuando se pretende realizar una técnica de ECLS. El primer concepto importante que cabe tener en cuenta es que, en caso de fracaso del sistema respiratorio, el rendimiento de la membrana de intercambio gaseoso es mayor. Puesto que, en la mayor parte de los casos, el gas de lavado está compuesto por aire medicinal con una concentración de O_2 elevada y una PCO_2 nula, el intercambio de gases se ve facilitado por el elevado gradiente de PaO_2 y $PaCO_2$ entre la sangre del paciente y el compartimento aéreo de la membrana. Esto también significa que, a medida que los pacientes mejoran su capacidad fisiológica para el intercambio de

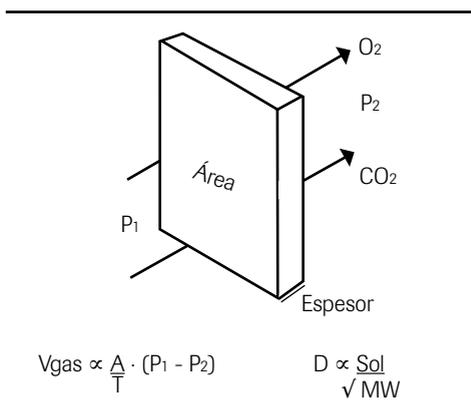


Figura 4. Ley de Fick de la difusión de gases. Los determinantes estáticos del intercambio gaseoso en un oxigenador son: el gradiente de concentración de gases a cada lado de la membrana (parcialmente controlable al cambiar la concentración de O_2 del gas de lavado), el área de intercambio (diferente según el tipo de membrana), el grosor de la membrana y una constante de difusión para cada membrana y cada gas en concreto. De West JB. 8.ª ed. Wolters Kluwer Health; 2009.

gases, el rendimiento de la membrana de intercambio de gases disminuye, sin que esto signifique un funcionamiento incorrecto de ésta. En segundo lugar, cuanto mayor sea la permeabilidad de la membrana para los gases que se pretende intercambiar (en este caso O₂ y CO₂), mayor será su rendimiento.

Si bien la composición de las membranas de intercambio gaseoso ha variado con el tiempo y fue un factor limitante en los primeros diseños, ya no lo es en los últimos modelos. La introducción de membranas de polipropileno o polimetilpenteno, altamente permeables al O₂ y al CO₂, ha permitido reducir su tamaño y maximizar su rendimiento [41]. Finalmente, a mayor superficie de intercambio, mayor rendimiento. Si bien los dos factores antes citados no son modificables y vienen impuestos por la situación clínica del paciente y el fabricante de los equipos de ECLS, respectivamente, la superficie de intercambio de la membrana de intercambio gaseoso es un factor que se puede elegir al iniciar una terapia de soporte extracorpóreo. De esta forma, para proporcionar una oxigenación y eliminación de CO₂ completa a un paciente adulto se requieren superficies de membrana superiores a 1 m², y que en ocasiones pueden llegar hasta 2 m² [42]. En las actuales membranas de intercambio gaseoso, gracias a la estructura en malla de microfibras huecas, se consigue maximizar la superficie de contacto entre el compartimento aéreo y el sanguíneo, mientras se mantiene un tamaño reducido y un bajo volumen de cebado de los equipos .

Determinantes dinámicos

Si bien la ley de la difusión de Fick nos permite estimar la magnitud del intercambio de gases que sucede dentro de un oxigenador,

es insuficiente para determinar la capacidad de un sistema de ECLS para oxigenar el organismo de un paciente, o de eliminar el exceso de CO₂. Gracias a la elevada permeabilidad de las membranas actuales para el O₂ y el CO₂, el intercambio de estos gases se ve limitada por factores muy similares a los de un pulmón humano sano. En el caso del O₂, éste se comporta como un gas cuya tasa de intercambio está limitada por la perfusión de sangre de la membrana. Así, a mayor flujo de sangre a través del oxigenador, mayor entrega de O₂ hacia el paciente [43]. Se estima que se requiere hacer circular un 60% del gasto cardiaco del paciente para alcanzar una entrega de O₂ suficiente para suplir la función pulmonar completamente. Sin embargo, según las condiciones clínicas de los pacientes, se pueden valorar diferentes porcentajes de soporte. De forma inversa, la eliminación de CO₂ depende del flujo de gas de lavado que circula por el compartimento aéreo. Para conseguir una adecuada eliminación de CO₂ es suficiente mantener un mínimo flujo sanguíneo por medio del oxigenador, de aproximadamente 0,8-1 l/min, mientras se aumenta o disminuye el flujo del gas de lavado según los requerimientos del paciente. De esta forma se establecen dos parámetros que son modulables y que pueden ser adaptados a los requisitos de los pacientes, flujo sanguíneo y flujo del gas de lavado (fig. 5).

Accesos vasculares

Una vez escogido el nivel de soporte a realizar, se deberán preparar los accesos vasculares y catéteres a utilizar. Es primordial seleccionar el calibre de catéter teniendo en cuenta los flujos requeridos para la terapia escogida, a fin de no generar presiones extremadamente negativas o positivas durante el tratamiento.

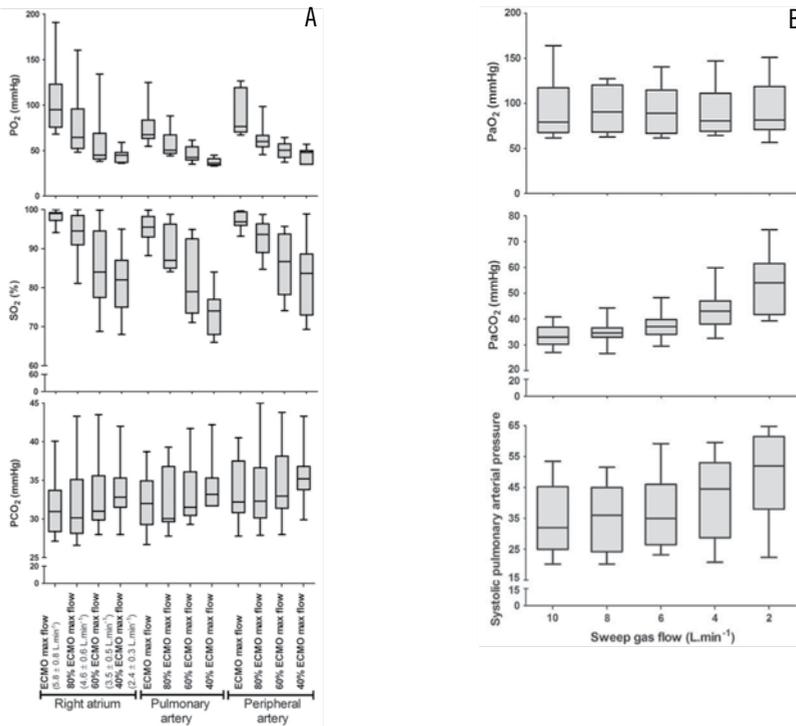


Figura 5. Determinantes dinámicos del intercambio gaseoso. En el recuadro A: diferentes PO₂, SO₂ y PCO₂ medidos en aurícula derecha, arteria pulmonar y arteria periférica, a diferentes porcentajes de flujo sanguíneo máximo (5,6 l/min) por el sistema de ECMO. Obsérvese como decrecen la PO₂ y SO₂, mientras se mantiene invariable la PCO₂. En el recuadro B: valores de PaO₂, PCO₂ y presión arterial pulmonar sistólica obtenidas a través de un catéter de Swan-Ganz para diferentes flujos de aire de lavado. Obsérvese como la PO₂ se mantiene invariable mientras aumenta la PCO₂ a medida que se reduce el flujo del gas de lavado. Publicada con el permiso de De Schmidt et al. [43].

En el caso de la ECMO cardiaca, la configuración deberá ser de tipo veno-arterial, dados los altos flujos requeridos, se deberán colocar catéteres de gran calibre muy próximos al corazón en aorta y vena cava inferior (superiores a 23 French). La colocación de estos catéteres requiere la intervención de especialistas en cirugía cardiaca.

Para la realización de terapias de soporte de ECMO respiratoria de alto flujo, la configuración debe ser veno-venosa con catéteres

de elevado calibre (> 23 F drenaje, > 15 F retorno, o doble luz > 25 F). Se han estudiado diferentes configuraciones posibles; sin embargo, la configuración femoro-yugular parece aportar un mejor rendimiento [44]. Recientemente se ha popularizado el uso de catéteres de doble luz de inserción yugular, con un elevado calibre (> 25 F) y que minimizan el fenómeno de recirculación. Si bien los resultados de seguridad son satisfactorios en centros experimentados, su colocación requiere de un equipo entrenado y no está

exenta de riesgos [45]. Cuando el soporte ventilatorio a realizar busca únicamente la eliminación de CO₂, la configuración debe ser veno-venosa. Sin embargo, puesto que con flujos de sangre < 1 l/min ya se puede conseguir un rendimiento adecuado, los catéteres empleados pueden ser de menor calibre. Las configuraciones más recomendadas son femoro-yugular y yugular o femoral de doble luz. Existen sistemas capaces de conseguir rendimientos adecuados con catéteres yugulares de doble luz de tan solo 14 French. Si bien estos sistemas pueden presentar menos complicaciones derivadas del calibre de los accesos vasculares, las dosis de anticoagulación requeridas son mayores dado el menor flujo de sangre a través de los equipos. Finalmente, existe la posibilidad de realizar una ECCO₂R (ExtraCorporeal CO₂ Removal) mediante la interposición de una membrana de intercambio gaseoso sin bomba motriz entre el territorio arterial y venoso del paciente. La configuración de este sistema es femoro (arteria)-femoral (vena) con catéteres > 13 F.

Resumen de esta sección

Los sistemas de ECMO/ECCO₂R permiten suplir la función pulmonar de forma parcial o total mientras se soluciona la causa desencadenante del fracaso respiratorio. Los principales determinantes estáticos del intercambio gaseoso están determinados por la ley de Fick de la difusión de gases y son poco modulables. La perfusión de la membrana (l/min) y el flujo del gas de lavado determinan la oxigenación del paciente y la eliminación de CO₂, y se pueden ajustar a los requisitos de éste. Al decidir iniciar una terapia de soporte con ECMO/ECCO₂R debe elegirse el tamaño de los catéteres a emplear y los accesos vascu-

lares, teniendo en cuenta los flujos de sangre requeridos y los potenciales riesgos asociados.

ECMO en el SDRA por H1N1

Cuando se establece una situación de hipoxemia refractaria en el contexto de un SDRA grave, debe considerarse la utilización de un sistema de ECMO como medida de rescate temporal mientras se resuelve la causa desencadenante [38]. El análisis retrospectivo de la base de datos internacional de la ELSO muestra un aumento significativo del empleo de estos sistemas, especialmente a partir de la epidemia de gripe H1N1. La supervivencia de los pacientes que recibieron ECMO para el tratamiento de una hipoxemia refractaria en contexto de SDRA grave es del 51%; sin embargo, ascendió al 67% en los casos de neumonía viral durante la epidemia de gripe H1N1 del año 2009 [46]. No obstante, hay que destacar la marcada variabilidad en el empleo de esta técnica entre países durante los años 2009-2011 para el tratamiento del SDRA refractario por H1N1, así como de la mortalidad presentada (**tabla 3**). Estos resultados podrían explicarse, en parte, por las diferencias en la disponibilidad de la técnica y por las diferencias en la utilización de otras terapias de rescate previas a la instauración de la ECMO (**tabla 4**).

La principal evidencia científica para la utilización de la ECMO en los enfermos con SDRA grave proviene de un único estudio multicéntrico y aleatorio publicado hasta la fecha, el estudio CESAR [47]. En él se incluyeron 180 enfermos con SDRA grave en dos grupos, para recibir terapia convencional en el centro

Tabla 3. Uso de ECMO para el SDRA grave por gripe H1N1 en pacientes ingresados en UCI. Comparativa entre países

	Francia [37,48]	Alemania [59]	Italia [60]	UK [49,61]	Australia [35,62]	España [36,63]
Ingresos	391	116	685	562	722	997
Periodo	09-11	09-10	09-10	09-10	09	09-11
ECMO (%)	13	53	7,2	12	7,3	1,7
Mortalidad global (%)	22	38	29	21	14	15
Mortalidad ECMO (%)	36	54	32	27*	23	56

* Mortalidad de los pacientes derivados a un centro con ECMO para recibir tratamiento. Un 13,7% de los pacientes finalmente no recibieron ECMO.

de origen o para ser trasladados a un centro de referencia con un programa de ECMO. La principal variable del estudio fue la supervivencia a los 6 meses sin incapacidad relevante, la cual resultó significativamente mayor en los pacientes derivados para recibir ECMO (63 frente a 47%). Sin embargo, es importan-

te tener en cuenta que un 25% de los pacientes derivados no recibieron el tratamiento con ECMO, y que cuando se analizan las diferencias de mortalidad únicamente, los resultados no muestran un beneficio significativo esta terapia de soporte (37 frente a 45%). Finalmente, el estudio sí mostró que la derivación

Tabla 4. Terapias avanzadas utilizadas antes de iniciar ECMO para el tratamiento de SDRA grave por H1N1 en pacientes ingresados en UCI. Comparativa entre países

	Francia [37,48]	Alemania [59]	Italia [60]	UK [49,61]	Australia [35,62]	España [36,63]
Prono (%)	45	47	28	34	20	55
Relajantes (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
iNO (%)	72	28	15	19	32	55
HFOV (%)	2	NR	4	6,3	5	0

NR: no reportado.

de enfermos a un centro de referencia experimentado en el tratamiento del SDRA grave y con disponibilidad de ECMO ofrece beneficios en términos de coste-efectividad.

Por otro lado, el papel de la ECMO en los pacientes con SDRA secundario a una infección por H1N1 ha sido evaluado en múltiples estudios de series de casos y casos controles, pero no se dispone de estudios aleatorios. En una de las primeras y más relevantes series de casos publicadas, se analizaron 68 pacientes ingresados en UCI de Australia y Nueva Zelanda con hipoxemia refractaria por H1N1 y que requirieron ECMO. El resultado más significativo fue una mortalidad observada del 21%, llamativamente inferior a la esperada en este grupo de pacientes teniendo en cuenta la gravedad al ingreso (mortalidad esperada del 30-48%) [35].

Por otra parte, cabe destacar dos estudios de casos-controles realizados en Francia y Reino Unido. En el francés, la mortalidad de los pacientes que recibieron ECMO fue del 36%; sin embargo, el análisis tras realizar un emparejamiento con controles pre-epidemia no mostró diferencias significativas en la mortalidad [48]. A pesar de estos resultados, es importante remarcar que no se pudieron encontrar controles adecuados para 51 pacientes. Estos pacientes eran más jóvenes, presentaban una ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inferior, una mayor presión meseta y, sin embargo, una menor mortalidad que los casos emparejados (22 frente a 50%). En el caso del estudio inglés, se incluyeron pacientes con SDRA grave por H1N1 derivados a un centro con programa de ECMO y se compararon con controles no derivados. El análisis tras el emparejamiento mostró una reducción de la mortalidad de

los pacientes derivados a un centro especializado en ECMO. Sin embargo, hay que remarcar que no todos los pacientes derivados recibieron el tratamiento (86,3%). Si bien las curvas de supervivencia de los casos que sí recibieron ECMO se presentan en el material suplementario del artículo, no se publicaron resultados específicos sobre la mortalidad de este subgrupo [49]. Finalmente, un meta-análisis que evaluó conjuntamente los pacientes incluidos en los tres estudios principales antes mencionados [47-49], y que incluía un 45% de pacientes con infección demostrada por H1N1, mostró un beneficio sobre la supervivencia de los pacientes que recibieron ECMO para el tratamiento de la hipoxemia refractaria en el contexto de SDRA grave. La principal limitación del estudio es sin duda el bajo número de pacientes y de estudios incluidos en el metaanálisis. El estudio EOLIA (NCT01470703), actualmente en curso, pretende evaluar la efectividad de la ECMO para reducir la mortalidad del SDRA grave refractario, incluido aquel que se produce en el curso de una infección por H1N1.

Indicaciones y contraindicaciones de ECMO en el SDRA por H1N1

Las últimas recomendaciones internacionales de la Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) establecen la necesidad de valorar la utilización de un sistema de ECMO en pacientes con SDRA grave cuando la mortalidad esperada supere el 50%, y está indicada cuando ésta alcance el 80% [50]. Recientemente se han reevaluado estas indicaciones en una conferencia de consenso conjunta de la Société de Réanimation de Langue Française (SLRF) y la Sociedad Española de Medi-

cina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) [51].

En estas nuevas recomendaciones, se incluye un criterio de tiempo y se modifican los niveles de hipoxemia necesarios para indicar un tratamiento de soporte con ECMO. En España, el Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la SEMICYUC elaboró en 2012 unas recomendaciones específicas para el diagnóstico y tratamiento de la infección por H1N1, donde se recogen las indicaciones para el uso de la ECMO en la insuficiencia respiratoria refractaria al tratamiento convencional específicamente para los enfermos críticos intubados con infección por H1N1 [52]. Sin embargo, estas recomendaciones deben ser actualizadas con los nuevos resultados disponibles sobre los efectos negativos del uso de HFOV y otras medidas de rescate. En la figura 6 se presenta una reciente revisión sobre la utilización de la ECMO en el SDRA grave refractario, así como de las principales contraindicaciones [38]. Por último, la ECMO-VA en los pacientes con infección por H1N1 puede ser necesaria si se asocia un fracaso cardiovascular, aunque esta situación acontece en un porcentaje limitado de pacientes (7%) [35].

Por otra parte, siempre que se valore iniciar un tratamiento de soporte con ECMO deben tenerse en cuenta una serie de contraindicaciones y factores predictores de mala evolución. Si bien la imposibilidad de iniciar una anticoagulación sistémica es una contraindicación absoluta para el uso de ECMO, se debe matizar que, con los nuevos sistemas recubiertos con compuestos heparinizados, se puede iniciar un tratamiento de soporte extracorpóreo sin heparinización sistémica

mientras se controlan o resuelven las causas que contraindican la anticoagulación. De esta forma, contraindicaciones formales para la anticoagulación, como son una hemorragia intracraneal, una coagulopatía congénita, o una coagulopatía adquirida que no puede controlarse, también lo son para el empleo de ECMO. Otras causas de coagulopatía reversibles no son contraindicaciones absolutas. Por otro lado, la ECMO parece resultar poco eficaz en pacientes con una lesión pulmonar ya establecida. Por esta razón, una insuficiencia respiratoria aguda refractaria con ventilación mecánica > 7 días es una contraindicación para el empleo de ECMO. Es importante remarcar que el grado de alteración gasométrica antes de iniciar la ECMO es un predictor de mortalidad en los pacientes con SDRA grave [53,54]. Por último, en pacientes con expectativa de vida limitada (< 1 año) o enfermedad incurable tampoco está indicado iniciar un sistema de ECMO (figs. 6 y 7).

Ventilación mecánica hiperprotectora y ECCO₂R

Dos estudios recientes sugieren un beneficio potencial en reducir los actuales límites recomendados de VC y de presión meseta en los pacientes con SDRA para minimizar la lesión inducida por la ventilación mecánica [55,56]. La ventilación mecánica hiperprotectora, con VC alrededor de 3-4 ml/kg/peso ideal y presiones meseta < 25 cmH₂O, asociada a un sistema de ECCO₂R que permita mantener los niveles de CO₂ estables, se ha planteado en pacientes con SDRA y elevadas presiones meseta. Esta estrategia ha demostrado ser capaz de reducir la sobredistensión pulmonar y los marcadores de inflamación pulmonar

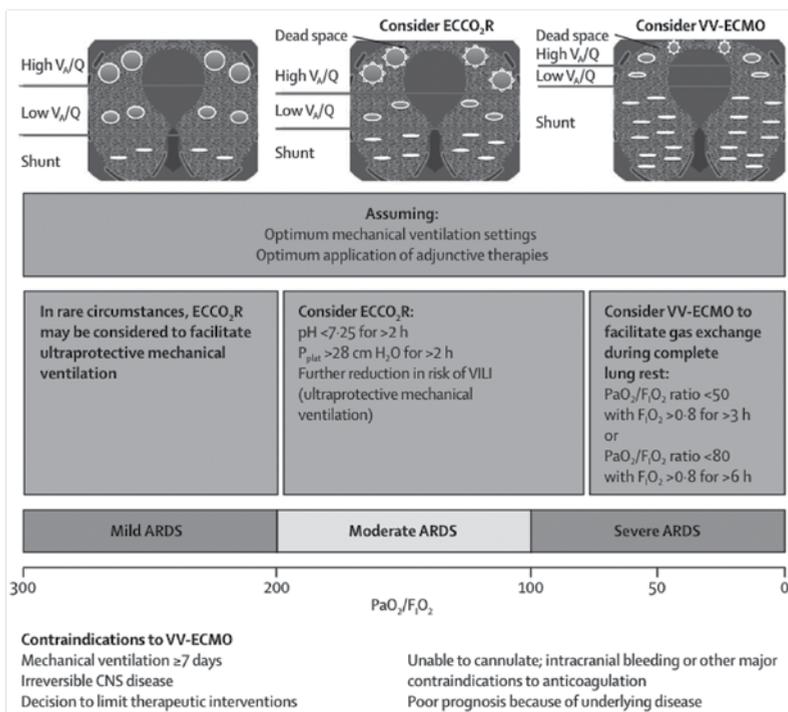


Figura 6. Indicaciones y contraindicaciones para el uso de ECMO en el SDRA. Indicaciones y contraindicaciones del tratamiento con ECMO y ECCO₂R en el SDRA sugeridas en una reciente revisión sobre el uso de sistemas de soporte vital extracorpóreo en el SDRA. Publicada con el permiso de Del Sorbo et al. [38].

[57] y, en pacientes con SDRA moderado-severo, se ha podido demostrar una reducción de los marcadores de inflamación sistémica y de la duración de la ventilación mecánica [58]. Además de los potenciales beneficios sobre la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica, los sistemas de ECCO₂R se postulan como sistemas mínimamente invasivos, con bajos flujos de sangre y catéteres de reducido tamaño. Sin embargo no se dispone aun de estudios que demuestren un beneficio sobre la mortalidad en los pacientes con SDRA, ni se han estudiado sus beneficios de forma específica en pacientes con SDRA por

H1N1, por lo que su uso tan solo se recomienda actualmente en el contexto de ensayos clínicos o como medida de rescate [51]. El estudio SUPERNOVA, que se encuentra en su fase piloto, pretende evaluar el efecto del ECCO₂R en la evolución de pacientes con SDRA grave y ventilación hiperprotectora (NCT02282657).

Resumen de esta sección

La evidencia del uso de los sistemas de ECMO para el tratamiento específico de los pacientes con SDRA grave e hipoxemia refractaria por

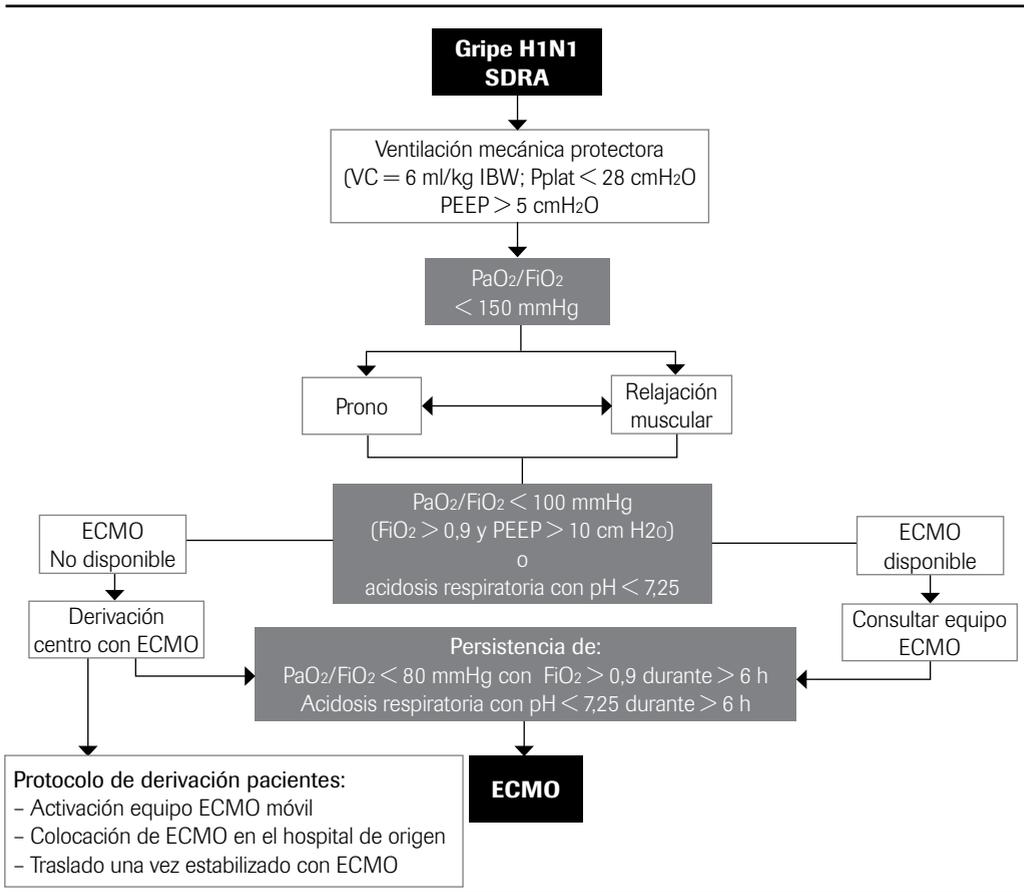


Figura 7. Algoritmo de actuación en caso de SDRA grave por H1N1. Recomendaciones de los autores para la detección de pacientes candidatos a la aplicación de ECMO. Los pacientes deben presentar un SDRA grave según los últimos criterios consensuados internacionalmente [2], en los cuales persista una situación de hipoxemia o hipercapnia graves que no responden a los tratamientos avanzados con evidencia demostrada. En caso de ser necesaria, la derivación de los pacientes a centros de referencia debe realizarse con la ECMO ya en funcionamiento, dada la elevada mortalidad de estos enfermos durante el traslado.

H1N1 es limitada y se basa en series de casos y estudios de caso-controles. Por esta razón, la utilización de la ECMO está circunscrita a los casos de hipoxemia refractaria con alta mortalidad esperada ($PaO_2/FiO_2 < 80$ mmHg con $FiO_2 > 0,9$, escala de Murray > 3 , índice de oxigenación > 30), y solamente como te-

rapia de segunda línea cuando se agotan los tratamientos convencionales (optimización de la ventilación mecánica, decúbito prono y relajación muscular). Los pacientes en esta situación, podrían beneficiarse de su traslado a un centro con experiencia en el tratamiento del SDRA grave y con disponibilidad de ECMO.

Por otro lado, los sistemas de ECCO₂R permiten reducir la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica y los días de ventilación mecánica pero su efecto sobre la evolución de los pacientes está aún por demostrar.

Bibliografía

1. Villar J, Pérez-Méndez L, Blanco J, et al. A universal definition of ARDS: the PaO₂/FiO₂ ratio under a standard ventilatory setting –a prospective, multicenter validation study. *Intensive Care Med.* 2013;39(4):583-92.
2. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526-33.
3. Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(12):1307-15.
4. Schmidt M, Zogheib E, Rozé H, et al. The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2013;39(10):1704-13.
5. ARDSnet. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301-8.
6. Gajic O, Dabbagh O, Park PK, et al. Early identification of patients at risk of acute lung injury: evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(4):462-70.
7. De Haro C, Martín-Loeches I, Torrents E, Artigas A. Acute respiratory distress syndrome: prevention and early recognition. *Ann Intensive Care.* 2013;3(1):11.
8. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, et al. Clinical risk conditions for acute lung injury in the intensive care unit and hospital ward: a prospective observational study. *Crit Care.* 2007;11(5):R96.
9. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA.* 2012;308(16):1651-9.
10. Iscimen R, Cartin-Ceba R, Yilmaz M, et al. Risk factors for the development of acute lung injury in patients with septic shock: an observational cohort study. *Crit Care Med.* 2008;36(5):1518-22.
11. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006;354(24):2564-75.
12. Zilberberg MD, Carter C, Lefebvre P, et al. Red blood cell transfusions and the risk of acute respiratory distress syndrome among the critically ill: a cohort study. *Crit Care.* 2007;11(3):R63.
13. Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2010;303(9):865-73.
14. Akoumianaki E, Maggiore SM, Valenza F, et al. The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(5):520-31.
15. Guérin C. Prone ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir Rev.* 2014;23(132):249-57.
16. Galiatsou E, Kostanti E, Svarna E, et al. Prone position augments recruitment and prevents alveolar overinflation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(2):187-97.
17. Cornejo RA, Díaz JC, Tobar EA, et al. Effects of prone positioning on lung protection in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(4):440-8.
18. Papazian L, Gannier M, Marin V, et al. Comparison of prone positioning and high-frequency oscillatory ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2005;33(10):2162-71.
19. Gattinoni L, Carlesso E, Taccone P, et al. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis. *Minerva Anestesiol.* 2010;76(6):448-54.

20. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 2001;345(8):568-73.
21. Guérin C, Gaillard S, Lemasson S, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292(19):2379-87.
22. Mancebo J, Fernández R, Blanch L, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(11):1233-9.
23. Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2159-68.
24. Taccone P, Pesenti A, Latini R, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;302(18):1977-84.
25. Sud S, Sud M, Friedrich JO, Adhikari NKJ. Effect of mechanical ventilation in the prone position on clinical outcomes in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2008;178(9):1153-61.
26. Abroug F, Ouanes-Besbes L, Elatrous S, Brochard L. The effect of prone positioning in acute respiratory distress syndrome or acute lung injury: a meta-analysis. Areas of uncertainty and recommendations for research. *Intensive Care Med.* 2008;34(6):1002-11.
27. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010;363(12):1107-16.
28. Ferrer M, Esquinas A, León M, et al. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(12):1438-44.
29. Ferguson ND, Stewart TE. The use of high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute lung injury. *Respir Care Clin N Am.* 2001;7(4):647-61.
30. Adhikari NKJ, Burns KE, Friedrich JO, et al. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007;334(7597):779.
31. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, et al. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest.* 2005;128(2):525-32.
32. Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, et al. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(7):761-7.
33. Seeley E, McAuley DF, Eisner M, et al. Predictors of mortality in acute lung injury during the era of lung protective ventilation. *Thorax.* 2008;63(11):994-8.
34. Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA.* 2009;302(17):1880-7.
35. Davies A, Jones D, Bailey M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2009;302(17):1888-95.
36. Martín-Loeches I, Díaz E, Vidaur L, et al. Pandemic and post-pandemic influenza A (H1N1) infection in critically ill patients. *Crit Care. BioMed Central.* 2011;15(6):R286.
37. Richard JC, Pham T, Brun-Buisson C, et al. Interest of a simple on-line screening registry for measuring ICU burden related to an influenza pandemic. *Crit Care.* 2012;16(4):R118.
38. Del Sorbo L, Cypel M, Fan E. Extracorporeal life support for adults with severe acute respiratory failure. *Lancet Respir Med.* 2014;2(2):154-64.
39. Bottrell S, Bennett M, Augustin S, et al. A comparison study of haemolysis production in three contemporary centrifugal pumps. *Perfusion.* 2014;29(5):411-6.
40. Rossaint R, Slama K, Lewandowski K, et al. Extracorporeal lung assist with heparin-coated systems. *Int J Artif Organs.* 1992;15(1):29-34.
41. Lim MW. The history of extracorporeal oxygenators. *Anaesthesia.* 2006;61(10):984-95.
42. Lehle K, Philipp A, Hiller KA, et al. Efficiency of gas transfer in venovenous extracorporeal membrane oxygenation: analysis of 317 cases with four different ECMO systems. *Intensive Care Med.* 2014;40(12):1870-7.
43. Schmidt M, Tachon G, Devilliers C, et al. Blood oxygenation and decarboxylation determinants during venovenous ECMO for respiratory failure in adults. *Intensive Care Med.* 2013;39(5):838-46.
44. Rich PB, Awad SS, Crotti S, et al. A prospective comparison of atrio-femoral and femoro-atrial flow in

- adult venovenous extracorporeal life support. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116(4):628-32.
45. Chimot L, Marqué S, Gros A, et al. Avalon© bicaval dual-lumen cannula for venovenous extracorporeal membrane oxygenation: survey of cannula use in France. *ASAIO J.* 2013;59(2):157-61.
46. Paden ML, Conrad SA, Rycus PT, Thiagarajan RR. Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012. *ASAIO J.* 2013;59(3):202-10.
47. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9698):1351-63.
48. Pham T, Combes A, Rozé H, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(3):276-85.
49. Noah M, Peek GJ, Finney SJ, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA.* 2011;306(15):1659-68.
50. ELSO Guidelines for adult respiratory failure. Extracorporeal Life Support Organization; 2013. p. 1-10.
51. Richard C, Argaud L, Blet A, et al. Extracorporeal life support for patients with acute respiratory distress syndrome: report of a Consensus Conference. *Ann Intensive Care.* 2014;4:15.
52. Rodríguez A, Álvarez-Rocha L, Sirvent JM, 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 Infectio. *Med Intensiva.* 2012;36(2):103-37.
53. Brogan T V, Thiagarajan RR, Rycus PT, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: a multi-center database. *Intensive Care Med.* 2009;35(12):2105-14.
54. Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, et al. Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann Surg.* 2004;240(4):595-605; discussion 605-7.
55. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(10):1241-5.
56. Needham D. Lung protective mechanical ventilation and two year survival in patients with acute lung injury: prospective cohort study. *BMJ Br Med J.* 2012;2124:1-12.
57. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(2):160-6.
58. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, et al. Lower tidal volume strategy (≈ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus «conventional» protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med.* 2013;39(5):847-56.
59. Weber-Carstens S, Goldmann A, Quintel M, et al. Extracorporeal lung support in H1N1 provoked acute respiratory failure: the experience of the German ARDS Network. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(33-34):543-9.
60. Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, et al. The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks. *Intensive Care Med.* 2011;37(9):1447-57.
61. Rowan KM, Harrison DA, Walsh TS, et al. The Swine Flu Triage (SwiFT) study: development and ongoing refinement of a triage tool to provide regular information to guide immediate policy and practice for the use of critical care services during the H1N1 swine influenza pandemic. *Health Technol Assess.* 2010;14(55):335-492.
62. Webb SAR, Pettilä V, Seppelt I, et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med.* 2009;361(20):1925-34.
63. Bonastre J, Suberviola B, Pozo JC, et al. Extracorporeal lung support in patients with severe respiratory failure secondary to the 2010-2011 winter seasonal outbreak of influenza A (H1N1) in Spain. *Med Intensiva.* 2012;36(3):193-9.
64. Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med.* 2011;365(20):1905-14.

8

Virus respiratorios emergentes en cuidados intensivos

María Martínez Martínez, Jordi Rello Condomines

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona
CIBERES. Universitat Autònoma de Barcelona

Introducción

Los virus causan comúnmente infecciones del tracto respiratorio ambulatorias, pero no tanto en las unidades de cuidados intensivos [1]. Los virus de la gripe, el virus respiratorio sincitial (VRS), el citomegalovirus (CMV) y el virus varicela-zoster (VZV) son relativamente frecuentes. Además, en los últimos años están apareciendo una serie de agentes etiológicos emergentes, como adenovirus, coronavirus y las fiebres hemorrágicas virales, que son menos frecuentes pero que tienen un gran impacto sobre la salud pública.

Se puede definir una infección emergente como aquella que ha aparecido recientemente en una población, o que existía previamente pero cuya incidencia aumenta o su distri-

bución geográfica se amplía [2]. Desde 1947, con el establecimiento de la GISH (Global Influenza Surveillance Network) de la OMS (Organización Mundial de la Salud), han ido desarrollándose sistemas globales de vigilancia para la detección de virus respiratorios emergentes y reemergentes, con el objetivo de aplicar medidas de control para evitar su distribución y de dar recomendaciones sobre las mejores opciones terapéuticas y preventivas [3]. El ISARIC (International Severe Acute Respiratory and Emergent Infection Consortium) es una iniciativa mundial que reúne a numerosos grupos de investigadores relacionados con el estudio de brotes de enfermedades emergentes [4].

Se ha podido observar que la incidencia de infecciones emergentes ha aumentado a lo largo de los años. La mayoría (60%) son zoono-

sis, de las cuales la mayor parte se originan en animales salvajes (72%) y el 25% son virus [5], que pueden causar desde síntomas respiratorios leves hasta infecciones respiratorias graves (SARI, severe acute respiratory infections) con alta morbilidad y mortalidad. El impacto de la infección por virus respiratorios sobre la neumonía adquirida en la comunidad (CAP, Community Acquired Pneumonia) cada vez es más reconocido. Estudios recientes sugieren que casi un tercio de los casos de CAP son producidos por virus respiratorios. Los más frecuentes en adultos son los virus de la gripe, el VRS, los parainfluenza y los adenovirus [6]. Con la utilización de técnicas de amplificación genética ha aumentado la detección de virus previamente difíciles de identificar, como rinovirus, coronavirus y metapneumovirus.

Los últimos 10 años se han caracterizado por la aparición de nuevas infecciones respiratorias graves: el síndrome respiratorio agudo grave (SARS) en 2003, causado por un coronavirus, la gripe por H5N1 y H7N9, la pandemia por H1N1, infecciones por metapneumovirus y adenovirus y, más recientemente, el síndrome respiratorio de oriente medio (MERS) en 2012, causado también por coronavirus.

Coronavirus

Los coronavirus pertenecen al orden Nidovirales. Hay cuatro géneros descritos: alfacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus y deltacoronavirus. Se postula que los alfa y betacoronavirus tienen su fuente genética en murciélagos y afectan principalmente a mamíferos, mientras que los gamma y los delta-

coronavirus proceden de las aves —aunque ocasionalmente afecten a mamíferos como ballenas y cerdos— [7].

Estructura

Los coronavirus son virus ARN positivos. Tienen un genoma con una longitud de 27-32 kb. La replicación del ARN viral tiene lugar en el citoplasma del huésped. El genoma codifica cuatro o cinco proteínas estructurales:

- *S (spike)*: es una proteína de fusión que se une a receptores de la célula huésped y media los primeros pasos de la infección.
- *M (membrane)*: es una proteína de membrana y juega un papel importante en la formación del virión.
- *E (envelope)*: es una proteína que se encuentra en la membrana y cuya función se desconoce.
- *N (nucleocapsid)*: se une alrededor del ARN para formar la nucleocápside.
- *HE (hemagglutinin-esterase glycoprotein)*: sólo está presente en un subgrupo de los betacoronavirus. Se une a las fracciones de ácido siálico de la superficie celular y tiene actividad acetilesterasa para ácidos siálicos acetilados. Gracias a estas características actúa como cofactor para la proteína S, colaborando en la unión del virus a la célula huésped y acelerando el paso del virus a través de la mucosa extracelular [8].

Infección en humanos

Hasta el momento se han aislado seis coronavirus que afectan a humanos, pertenecientes a los géneros alfa y betacoronavirus [9]. En la **tabla 1** se puede ver la cronología de la

Tabla 1. Cronología de la caracterización de los virus y síntomas principales.

Género	Grupo	Nombre	Año	Infección
Alfacoronavirus		HCoV-229E	1965	
		HCoV-NL63	2004	Leve o asintomática.
Betacoronavirus	A	HCoV-OC43	1967	Cursa con fiebre, dolor de cabeza, rinorrea y tos
		HCoV-HKU1-A	2005	
	B	SARS-CoV	2003	Grave, puede llegar a producir SDRA. Letalidad entre 9,6% (SARS-CoV) y 43% (MERS-CoV).
	C	MERS-CoV	2012	

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo. Los coronavirus 229E, NL63, OC43 y HKU1-A circulan continuamente en la población humana y causan infecciones respiratorias leves. SARS-CoV y MERS-CoV se asocian a SDRA [10].

caracterización de los virus, así como los síntomas principales.

El SARS CoV ocasionó una pandemia que resultó en 8.096 casos, con una tasa de mortalidad del 9,6% [11]. Hasta junio de 2014 (fecha del último resumen de la OMS) se habían reportado 699 casos, confirmados en laboratorio de infección por MERS-CoV, de los cuales al menos 209 resultaron en muerte [12]. Aunque el número de casos sea menor, la alta letalidad y su distribución por múltiples países hacen que recuerde a la pandemia del SARS-CoV.

MERS

Epidemiología y definición de caso

El MERS-CoV fue identificado por primera vez en junio de 2012 en muestras de un varón de Jeddah (Arabia Saudí) con neumonía y fallo renal agudo [13]. Para ello se utilizó la re-

acción en cadena de la polimerasa en tiempo real con transcriptasa inversa (rRT-PCR) para coronavirus [14]; actualmente, el diagnóstico de laboratorio se basa en la detección de secuencias de ARN viral específicas por rRT-PCR, con confirmación mediante secuenciación de ácidos nucleicos si es necesario [15]. Un «caso confirmado» es un paciente con un resultado de laboratorio positivo para MERS-CoV, independientemente de la clínica. Se habla de «caso probable» cuando un paciente presenta una enfermedad aguda respiratoria con fiebre y evidencia clínica, radiológica o histopatológica de enfermedad parenquimato-sa si cumple alguno de estos criterios (aunque los resultados de laboratorio no sean concluyentes) [16]: *a)* relación epidemiológica directa con un caso confirmado, y *b)* reside o ha viajado a Oriente Medio o a países donde circule el MERS-CoV o haya habido casos recientes.

El segundo caso (septiembre de 2009) fue un paciente de 49 años, de Qatar [17]. Desde entonces se han notificado 909 casos confir-

mados en laboratorio de infección por MERS-CoV, que incluyen al menos 331 muertes [18].

Todos los casos hasta la fecha se ha relacionado con residencia o viaje a Arabia Saudí, Emiratos Árabes Unidos, Omán, Qatar, Jordania, Kuwait o Yemen. Se han descrito casos importados en Estados Unidos, Europa (Francia, Alemania, Grecia, Italia, Países Bajos y Reino Unido), África (Túnez, Egipto, Argelia) y Asia (Malasia y Filipinas) [12].

Se ha observado cierta tendencia a la estacionalidad, siendo los brotes más frecuentes entre abril y mayo, por lo que se especula que pueda estar relacionado con la época de cría de los camellos. En cuanto a la distribución por sexos, en el primer brote era más frecuente en varones, pero teniendo en cuenta los siguientes, la relación se ha ido acercando a 1:1 [19].

Origen y transmisión

Existe una relación genética entre el MERS-CoV y otros betacoronavirus del grupo C presentes en murciélagos insectívoros [14]. No obstante, el contacto entre humanos y murciélagos es limitado, por lo que una especie intermedia suele jugar un papel en la transmisión del virus a los humanos. Se han detectado anticuerpos anti-MERS-CoV en dromedarios en la península Arábiga y África [20]. En 2013 se aisló MERS-CoV en tres camellos en Qatar relacionados con casos en humanos [21]. Además de los casos esporádicos relacionados con el contacto con camellos, se han dado agrupaciones familiares de casos, casos importados y una gran proporción de brotes hospitalarios [22], hasta el punto que sólo el 25% de los casos se consideran primarios [23]. No obstante, el mecanismo de

transmisión no está claro, e incluso podría haber otro huésped intermedio desconocido.

Características clínicas y evolución

La clínica de la infección por MERS-CoV varía desde asintomática hasta insuficiencia respiratoria rápida y muerte. La mayoría de los pacientes hospitalizados presentan comorbilidades (obesidad, diabetes o insuficiencia renal crónica) [24].

Los síntomas son poco específicos, e incluyen fiebre, tos y disnea. Algunos pacientes presentan síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos) y neumonía. Pueden aparecer complicaciones graves, como insuficiencia respiratoria y fallo renal, por lo que parte de los pacientes han requerido ingreso en UCI. En ocasiones los infectados pueden permanecer asintomáticos. Según la información disponible hasta la fecha, el inicio de los síntomas ocurre en 2-14 días desde la exposición [25, 26].

Casos graves

El primer caso de infección por MERS-CoV fue un varón de 60 años que ingresó con un cuadro de 7 días de fiebre, tos, expectoración y disnea. En la radiografía de tórax se observaban infiltrados parcheados bilaterales, que confluyeron en la de seguimiento. Presentó insuficiencia respiratoria progresiva, lo que motivó que ingresara en UCI y recibiera ventilación mecánica. A lo largo de los días persistió hipoxémico y desarrolló insuficiencia renal. Análíticamente presentaba leucocitosis (23.800 leucocitos) con neutrofilia y linfopenia, además de trombocitopenia progresiva. Al día 11 del ingreso, el paciente murió a consecuencia de fracaso multiorgánico [13].

El segundo caso identificado fue el de un varón en Londres que había viajado recientemente a Arabia Saudí. Comenzó con clínica similar y fue intubado a las 48 horas. Sufrió deterioro analítico y clínico, llegando a requerir oxigenación con membrana extracorpórea-venovenosa (VV-ECMO) como terapia de rescate por insuficiencia respiratoria refractaria [17].

Estos no son casos aislados. Una cifra no desdeñable de pacientes con MERS requiere ingreso en UCI y ventilación mecánica. En un estudio del año 2012, en 3 UCI de hospitales terciarios de Arabia Saudí, durante nueve meses, sobre 12 pacientes que cumplían criterios de caso o caso probable [27], se observó que todos tenían comorbilidades y cursaron con insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda grave. Los síntomas iniciales fueron disnea (11 casos), tos (10) y fiebre (en 8). El intervalo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario fue de 1 día, hasta el ingreso en UCI de 2 días y de 4-5 hasta la intubación. El 92% de los pacientes presentó manifestaciones extrapulmonares (incluyendo shock, fracaso renal agudo y trombocitopenia). Solo 5 (42%) seguían con vida a los 90 días. El principal problema durante el ingreso fue la hipoxemia. Se utilizó óxido nítrico en 6 pacientes (50%), posición en prono en 3 (25%) y ventilación mediante oscilación de alta frecuencia en 2 (17%), como terapia de rescate. La media de duración de la ventilación mecánica fue de 16 días (entre 4 y 30). Requhirieron terapia con vasopresores 11 pacientes. La complicación extrapulmonar más frecuente fue el fallo renal agudo (en 8 casos). 2 presentaron diarrea y 3 abdomen agudo (uno de ellos, diabético, cursó con isquemia intestinal y requirió hemicolectomía). En cuanto a supervivencia, 7 de los 12 esta-

ban con vida el día 28 de ingreso, 5 al alta de la UCI y 5 el día 90. La estancia media en UCI fue de 30 días (7-104 días).

La necesidad de soporte orgánico no es exclusiva de este brote. En otro estudio del año 2013, también en Arabia Saudí [28], 42 de los 47 casos necesitaron ingreso en UCI y 34 ventilación mecánica.

De 70 casos confirmados de MERS-CoV en un solo centro de Arabia Saudí, entre octubre de 2012 y mayo de 2014 [29], 49 (70%) requirieron ingreso en UCI, de los cuales 46 precisaron ventilación mecánica invasiva y 3 ventilación mecánica no invasiva. En total, 42 de los 70 pacientes murieron (todos salvo 1 presentaron enfermedad grave que requirió ingreso en UCI). Los factores que se asociaron de forma independiente con enfermedad grave y necesidad de ingreso en UCI la presencia de infecciones concomitantes y albúmina < 35 g/l en el momento del diagnóstico. El único factor de riesgo independiente de mortalidad fue la edad mayor de 65 años. 30 pacientes presentaron infecciones concomitantes (16 episodios de bacteriemia, 18 de neumonía bacteriana, 9 de infección del tracto urinario, 12 de piel y tejidos blandos, 2 candidemia, 1 infección por *Clostridium difficile*). Se aislaron bacterias multirresistentes en 22 pacientes (*Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemes —17 episodios—, enterococos resistentes a vancomicina —3 episodios— y MRSA, 1 episodio).

La transmisión del MERS puede ocurrir en ambiente hospitalario y en la UCI [30]. En un estudio del 2013, en el que se analizó un grupo de infecciones adquiridas en el ambiente hospitalario, 4 pacientes fueron tratados en UCI

entre el 4 y el 26 de abril de aquel año. Durante este periodo, 2 pacientes previamente ingresados en UCI desarrollaron la enfermedad. Se consiguió controlar el contagio mediante medidas de aislamiento respiratorio y de contacto.

Tratamiento

En la actualidad no hay tratamiento específico efectivo para la infección por MERS-CoV, consistiendo simplemente en medidas de soporte. Se están investigando compuestos activos contra el virus [31]. La combinación de interferon alfa-2b y ribavirina es activa en modelos animales, pero en un estudio observacional de 2013 los 5 pacientes que recibieron esta combinación murieron [32].

Influenza

Los virus de la gripe pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae* y se clasifican en tres tipos: A, B y C, que se consideran diferentes géneros de esta familia. Los virus A se dividen en subtipos según su hemaglutinina y neuraminidasa. Los tipos A y B causan brotes estacionales y epidemias (siendo la afectación por A más grave), mientras que influenza C causa afectación esporádica de vías altas. Son virus ARN negativo monocatenario, que se encuentra fragmentado. La nomenclatura incluye el tipo, lugar de aislamiento inicial, cepa y año [33].

Estructura

El genoma de los virus influenza consiste en ARN monocatenario segmentado de polaridad negativa que codifica nueve proteínas estructurales (PB1, PB1-F2, PB2, PA, HA, NA, NP, M1 y M2). El virus tiene forma redondea-

da o filamentosa con proyecciones proteicas, las proteínas HA y NA (hemaglutinina y neuraminidasa). La hemaglutinina se une al ácido siálico de la célula huésped, paso necesario para la entrada en la célula. La neuraminidasa es importante para la liberación y propagación del virus. Es inestable en el ambiente y es susceptible al calor, valores extremos de pH, disolventes orgánicos y detergentes.

Influenza A es el género que posee más variedad de huéspedes. Se clasifica basándose en los subtipos de hemaglutinina y neuraminidasa. La transmisión ocurre de forma directa, por vía aérea o indirectamente a través de animales o superficies contaminadas [34]. Las aves acuáticas migratorias son el reservorio principal de virus influenza A, pero puede infectar a caballos, gatos, perros, animales marinos, aves domésticas, cerdos, murciélagos y humanos [35], por lo que tiene gran potencial para la transmisión inter-especies. Los cerdos juegan un papel importante en el reordenamiento genético del virus, ya que pueden ser infectados por virus tanto aviares como humanos. Influenza B sólo se encuentra en humanos e influenza C se encuentra también en perros, cerdos y focas.

Influenza en humanos

Los tres principales subtipos de influenza A que han causado enfermedad en humanos hasta la fecha son H1N1, H2N2 y H3N2. H1N1 fue el subtipo más prevalente desde 1918 hasta que desapareció en 1957 debido a la aparición de H2N2, que a su vez dio paso en 1968 a H3N2. H1N1 volvió a circular alrededor de 1977 hasta 2009, cuando surgió H1N1 pandémico, y H3N2 ha vuelto a ser el más prevalente en la actualidad. Los

humanos también pueden ser infectados por variedades aviarias y porcinas de la influenza A, como H5N1, H9N2, H7N7, H7N2, H7N3, H10N7, H7N9 y H10N8. Por otro lado, existen dos linajes de influenza B (Victoria y Yamagata) cocirculando en humanos [36]. Influenza C es menos frecuente y se asocia a enfermedad en niños [37].

Hay dos presentaciones de la gripe: pandémica y epidémica. La gripe epidémica es una enfermedad estacional que ocurre cada año, y se debe a cambios menores en la estructura de la hemaglutinina y la neuraminidasa. Se da en invierno en las regiones templadas. Durante la epidemia una cepa del virus es predominante, aunque en ocasiones coexisten distintos linajes (incluso concomitantemente tipos A y B). Algunos años, al final de la estación epidémica aparecen casos por una nueva cepa, que en ocasiones predice la predominante de la siguiente estación. Se

asocia con mortalidad y morbilidad significativa (especialmente en ancianos) [38].

Las pandemias se asocian con la aparición de una variante contra la que la población no tiene inmunidad. No suelen ser estacionales, e, incluso, presentan múltiples olas de actividad en distintos periodos. Los intervalos entre pandemias suelen ser impredecibles. Su aparición está relacionada con la variabilidad antigénica, la característica que permite al virus modificar la estructura de HE y NA, con lo que aparecen grandes cambios en su superficie. El hecho de que su ARN esté segmentado facilita este proceso. La pandemia suele afectar a una población más joven, probablemente debido a la persistencia de memoria por exposición a virus similares en la población más anciana. La OMS, en su documento *Guía sobre anticipación y respuesta a la gripe pandémica*, reconoce seis fases (tabla 2) [39].

Tabla 2. Fases de la gripe pandémica

Fase 1	Virus circula en animales, no se ha dado infección humana	Predominan casos animales
Fase 2	Virus circula en animales, escasos casos en humanos (amenaza de pandemia)	No está documentada la transmisión entre humanos
Fase 3	Casos esporádicos en humanos, pero no se ha dado suficiente transmisión entre ellos para que haya brotes en la comunidad	Casos aislados de transmisión entre humanos
Fase 4	Transmisión entre humanos de un virus animal. Brotes en la comunidad	Transmisión entre humanos en la comunidad
Fase 5	Transmisión entre humanos en, al menos, 2 países en la misma región	Transmisión entre humanos en todo el mundo
Fase 6	Fase pandémica: brotes en países de distintas regiones	
Pospico	Disminución de la actividad	Puede haber repuntes
Pospandémico	Vuelta a los niveles de gripe estacional	

Definición de caso

Para considerar a un paciente «caso» tiene que cumplir una serie de criterios:

- *Clínicos*:
 - ILI (*influenza like illness*), cuadro pseudo-gripal: inicio súbito de los síntomas y, al menos, un síntoma sistémico (fiebre/febrícula, malestar general, dolor de cabeza, mialgia) y uno respiratorio (tos, dolor de garganta, disnea).
 - ARI (*acute respiratory infection*), infección respiratoria aguda: inicio súbito de síntomas y al menos un síntoma respiratorio (tos, dolor de garganta, disnea, coriza) y juicio clínico de que el cuadro es causado por una infección.
- *Laboratorio*: aislamiento, detección o identificación mediante inmunofluorescencia directa en un espécimen clínico o respuesta humoral específica.
- *Epidemiológicos*: transmisión entre humanos.

Si sólo cumple criterios clínicos, se habla de caso posible. Si, además, cumple los epidemiológicos, es un caso probable [40].

Virus emergentes

Las aves acuáticas migratorias son el reservorio principal del virus influenza A. Tienen el potencial de iniciar pandemias en los humanos porque la población es serológicamente *naïve* hacia la mayoría de los subtipos de HA y NA. En los últimos años ha habido una serie de episodios de transmisión de virus aviares a humanos, en su mayoría limitados, que han afectado a pocas personas y hay escasa o

ninguna evidencia de transmisión entre humanos. Han sido principalmente por los subtipos H7, H9 y H5.

Virus H7

Han tenido lugar infecciones de gravedad leve a moderada por H7N2 y H7N3, que han cursado como ILI no complicada o conjuntivitis [41]. También se han dado infecciones esporádicas por H7N7, como una serie de casos en los Países Bajos en 2003, en la que hubo 89 afectados; la mayoría presentaron síntomas respiratorios leves y conjuntivitis, pero un veterinario de 57 años murió por neumonía y SDRA [42].

En abril de 2013 se reportaron los primeros casos de H7N9 en China [43]. Un varón de 38 años previamente sano cursó con ILI y neumonía, por lo que fue ingresado. Progresivamente desarrolló insuficiencia respiratoria y distrés, por lo que requirió ingreso en UCI, intubación y ventilación mecánica durante 14 días. No se encontraron otros infectados en el estudio de contactos. La mayoría de los casos se han concentrado en zonas urbanas en individuos que han estado en contacto con aves domésticas.

Hasta el momento se han comunicado un total de 435 casos confirmados por laboratorio, que incluyen 175 muertes. Todos ellos se han dado en Asia. Las infecciones parecen estar asociadas a contacto con pollos o entornos contaminados (incluyendo mercados). Por lo que se ha observado, el virus no se transmite fácilmente entre humanos, aunque se han reportado algunos clusters familiares [44]. Clínicamente cursan con síntomas similares a la gripe (ILI).

En un estudio de 2013 sobre 123 pacientes hospitalizados, la mortalidad observada fue del 36%: 71 requirieron ventilación mecánica y 83 ingreso en UCI. La evolución hacia resolución o muerte era más rápida en mayores de 60 años, y el pronóstico empeoraba con la edad [45]. En otro estudio del mismo año requirieron ingreso en UCI el 63% de los casos (65 pacientes) e intubación el 62% (56 pacientes); 47 (34%) fallecieron. La media hasta el ingreso en UCI fue de 7 días, y de 21 hasta el fallecimiento. 2.675 contactos fueron seguidos durante 7 días: solo 28 (1%) desarrollaron síntomas y todos fueron negativos para H7N9 [46].

En otro estudio similar [47] con 111 pacientes, el 76% fueron admitidos en UCI y el 27% murió. La media de edad fue de 61 años (42% mayores de 65 años) y solo el 31,5%, mujeres. La mayoría iniciaron la clínica con fiebre y tos; 108 de los 111 mostraba síntomas compatibles con neumonía. Se observó linfopenia en el 88,3% de los pacientes y trombocitopenia en el 73%. La mayoría recibieron tratamiento con antivirales (108, 97,3%), empezando una media de 7 días desde el inicio de la enfermedad. La presencia de comorbilidades fue el único factor de riesgo independiente para el desarrollo de SDRA.

Para el tratamiento, dada la gravedad de la enfermedad, la OMS recomienda que todos los casos (posibles, confirmados o en estudio) reciban tratamiento antiviral con un inhibidor de la neuraminidasa tan pronto como sea posible [48]. Se prevé que el H7N9 sea resistente a los adamantanos [49]. La mayoría de los casos de H7N9 han tenido exposición a aves o entornos contaminados. Según los

datos disponibles, el virus no se transmite fácilmente a grupos de alto riesgo [50].

Virus H5

Los virus H5N1 se observaron por primera vez en el hombre en 1997 y han causado desde entonces 668 casos, entre los que se incluyen 393 muertes [51,52]. La mitad de los casos han ocurrido en pacientes menores de 20 años y el 90% en menores de 40 años, previamente sanos. La mortalidad ha sido mayor para el grupo de 10-19 años y menor para los mayores de 50 [53]. Se han dado casos en 15 países en Asia, África y Oriente Medio en los que se ha observado un patrón estacional, con más casos durante el invierno [54]; ha afectado a 6 mujeres embarazadas, de las cuales 4 han muerto y 2 han sufrido abortos espontáneos [55].

Suele estar presente el antecedente epidemiológico de exposición a aves y se han observado *clusters* limitados de exposición entre humanos. Hay evidencia limitada sobre la posibilidad de transmisión desde el entorno (agua contaminada).

Tiene un periodo de incubación posiblemente más largo que el de otros virus influenza (hasta 8 días). La mayoría de los pacientes presentan fiebre e ILI. Puede cursar también con diarrea, vómitos, dolor abdominal, dolor pleurítico, epistaxis y sangrado por las encías; la evolución a distrés respiratorio es común. Casi todos los pacientes tienen neumonía; los cambios radiológicos incluyen infiltrados difusos, multifocales o parcheados, infiltrados intersticiales y consolidación segmental o lobular con broncograma aéreo, que suelen aparecer una media de 7 días después

del inicio de la fiebre [56]. El tiempo entre la aparición de las síntomas hasta la presentación de la enfermedad grave es de 4 días y, a la muerte, de 9-10 días. La aparición de trombocitopenia, elevación de transaminasas, linfopenia y leucopenia son signos de mal pronóstico [57]. La infección bacteriana secundaria es infrecuente. La OMS recomienda tratamiento con oseltamivir o zanamivir como primera línea [58].

En una revisión de 65 casos graves de 2006 [59], 45 requirieron soporte orgánico y 22 desarrollaron SDRA. Recomiendan usar ventilación protectora (bajo volumen, baja presión). La PEEP debería usarse con cautela por la alta incidencia de neumotórax (14%). El tratamiento antiviral de elección fue oseltamivir, ya que zanamivir sólo estaba disponible como polvo para inhalación y la biodisponibilidad por esta ruta puede estar disminuida en neumonía grave; además, es problemático a la hora de tratar a niños pequeños, ancianos o pacientes intubados. En ese estudio recomiendan el uso de máscaras FFP3 durante la estancia en UCI, debido a la gran cantidad de procedimientos que generan aerosoles y el riesgo de desconexión accidental de los circuitos del ventilador. Se consideran procedimientos que generan aerosoles la intubación, la nebulización, la broncoscopia, la aspiración de secreciones de la vía aérea, la inducción del esputo, el cuidado de la traqueostomía y la ventilación oscilatoria de alta frecuencia [59].

La mayoría de los pacientes que fallece lo hace por fallo respiratorio hipoxémico. Por lo tanto, se recomiendan estrategias para mejorar la oxigenación, como PEEP y ma-

niobras de reclutamiento, posición en prono intermitente, óxido nítrico inhalado e incluso ventilación oscilatoria de alta frecuencia como terapia de rescate. Se recomienda manejo de fluido conservador; la indicación de corticoides no está clara [60].

Otras variedades emergentes

- *H6N1*. El primer caso tuvo lugar en mayo de 2013, en Taiwan, en una mujer de 20 años que ingresó con clínica de disnea, fiebre alta e infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax. Mejoró clínicamente tras recibir oseltamivir al tercer día de ingreso. No había tenido exposición a aves y ninguno de los contactos resultó afectado [61].
- *H10N8*. En diciembre de 2013 se detectó en China el primer caso de influenza A (H10N8) en humanos, en una mujer de 73 años con múltiples comorbilidades, que debutó con clínica de neumonía y, finalmente, falleció [62].
- *H3N2v*. Se cree que el virus porcino A (H3N2) ha circulado entre humanos desde 1968. En 2011 se detectó una variante, que contiene el gen de la proteína M de la gripe pandémica A (H1N1). Este hecho resulta preocupante, porque este gen se asocia a mayor transmisibilidad en modelos animales [63]. El 5 de junio de 2014 había confirmados 340 casos de laboratorio y una muerte. Ha sido reportado en Hong-Kong, Reino Unido, Italia, Francia y Japón. Cursa como ILI con vómitos y conjuntivitis ocasionales. Se sospecha que el contacto con cerdos es el método principal de transmisión del virus, mientras que el contagio entre humanos juega un papel secundario. Puede transmitirse por con-

tacto directo y por aerosoles [64]. De 306 casos entre julio y septiembre de 2012 en Estados Unidos, el 92% eran menores de 18 años; sólo el 23% presentaban comorbilidades (la más común asma) y 16 requirieron hospitalización. De los pacientes hospitalizados, la media de edad fue de 5 años (de 11 meses a 61 años). La única muerte fue la de una mujer de 61 años con insuficiencia cardiaca tras un día de ingreso en UCI [65].

Virus H1N1 pospandémico

La pandemia H1N1 de 2009 se caracterizó por la emergencia de un nuevo virus de la gripe contra el que gran parte de la población no tenía inmunidad. Causó brotes de enfermedad extensos incluso durante el verano y un gran número de casos durante los meses de invierno. También se observó por una dominancia casi completa del virus pandémico sobre los estacionales. Actualmente estamos en una situación en la que el virus se ha diseminado a todo el mundo, y se ha vuelto a un patrón estacional en el que coexisten H3N2, H1N1 y virus influenza B.

En un estudio de 2011 [67] se compara la infección por H1N1 en 997 pacientes críticos adultos en los periodos pandémico y pospandémico. Los pacientes del periodo pospandémico eran de más edad, más frecuentemente varones y presentaban más comorbilidades que los afectados en el periodo anterior. Las complicaciones en la UCI también difieren entre los dos periodos. Los pacientes afectados en la etapa pospandémica requirieron más frecuentemente ventilación mecánica y sustitución renal. En total, 246 (24,7%) pa-

cientes murieron. Se observó una tasa de mortalidad más alta en el periodo pospandémico y una tendencia al retraso en el inicio del tratamiento antiviral.

Consideraciones sobre el tratamiento antiviral

Los agentes antigripales se dividen en dos categorías: adamantanos e inhibidores de la neuraminidasa. Los adamantanos (amantadina, rimantadina) evitan que el virus entre en la célula; sólo son efectivos ante virus influenza A, pero no lo son ante los actuales H3N2 o H1N1pdm2009. Los inhibidores de la neuraminidasa (zanamivir, oseltamivir, peramivir, laninamivir), por otra parte, evitan la liberación de las partículas virales de las células, impidiendo la extensión del virus por el tracto respiratorio; son efectivos contra influenza A y B y tienen mejor perfil de seguridad que los adamantanos. Se han descrito resistencias al oseltamivir, pero el número de casos es bajo (aproximadamente 1%) [68], pero se cree que son debidos a una mutación espontánea, no en respuesta a presión antiviral. Debido a la aparición de resistencias se han estudiado combinaciones de antivirales (doble combinación de inhibidores de la neuraminidasa, triple terapia con amantadina, ribavirina y oseltamivir), que han demostrado sinergia *in vitro* [69].

Se ha observado que el inicio temprano del tratamiento antiviral (en menos de 48 horas desde el inicio de los síntomas) reduce la duración de la detección viral, fiebre, sintomatología, riesgo de neumonía, enfermedad grave y admisión en UCI de los pacientes, especialmente en mujeres embarazadas [70,71].

Los inhibidores de la neuraminidasa disponibles actualmente en nuestro medio son oseltamivir (oral) y zanamivir (nebulizado). El oseltamivir tiene una absorción adecuada en los pacientes críticos. Se han reportado casos de broncoespasmo en pacientes en UCI con zanamivir, que además tiende a obstruir los filtros del ventilador. Salvo en Japón y Corea del Sur, no hay agentes antigripales intravenosos aprobados. Se están realizando estudios con zanamivir para cubrir la necesidad de formulación intravenosa en pacientes que no toleren la vía oral o la inhalada, o aquellos gravemente enfermos que requieran tratamiento por vía intravenosa. La farmacocinética del oseltamivir en jarabe para administración nasogástrica es efectiva y no hay que incrementar dosis en pacientes ventilados. En cualquier caso, dada la elevada carga viral, debe alargarse la duración del tratamiento al prolongarse la replicación activa.

Otros virus

Virus respiratorio sincitial en adultos

Es un virus ARN monocatenario negativo, perteneciente a la familia *Paramyxoviridae*. Hay dos grupos (A y B), que circulan simultáneamente en la población. La dinámica de las infecciones parece ser local. El virus es transmitido por personas enfermas a través de gotas y fómites, por lo que hace falta contacto cercano o con superficies infectadas.

El VRS se conoce desde hace décadas y no se considera un virus emergente. No obstante, es relevante en este contexto porque

recientemente se ha observado que la infección se había infraestimado ampliamente en subpoblaciones de adultos, como ancianos, pacientes institucionalizados, pacientes con enfermedad cardiopulmonar e inmunocomprometidos [72]. Estudios epidemiológicos sugieren que la prevalencia del VRS en ancianos institucionalizados puede ser similar a la de la gripe estacional [73]; el hecho de que haya aumentado la incidencia en algunos grupos de pacientes hace que se pueda considerar como un virus reemergente.

En el Hospital Univeristari Vall d'Hebron de Barcelona (*fuentes: Andrés Antón, Servicio de Microbiología*), desde la semana 43 a la 51 de 2014 se han diagnosticado 267 casos de VSR, 199 de los cuales requirieron hospitalización. De éstos, solo 8 han ocurrido en mayores de 15 años.

Metapneumovirus (HMPV)

El HMPV es un virus RNA negativo, miembro de la familia *Paramyxoviridae*. Fue aislado por primera vez en 2001, aunque estudios serológicos han demostrado la presencia de anticuerpos contra el mismo desde hace más de 50 años. Principalmente produce infecciones respiratorias en niños, pero también puede ser agente causal en adulto. Las infecciones suelen ser leves y autolimitadas, pero en pacientes ancianos o inmunodeprimidos la evolución puede ser mala. Se distribuye por todo el mundo y tiene una incidencia estacional (finales del invierno, principios de la primavera). Se transmite por contacto directo o cercano con secreciones (incluidos aerosoles). El periodo de incubación es de 4-6 días [74].

Está asociado a exacerbación de asma, neumonía, bronquiolitis e infección grave en pacientes EPOC; en modelos animales se ha observado inflamación pulmonar a largo plazo tras la infección con el HMPV [75]. Clínicamente cursa como ILI, aunque en adultos inmunocompetentes puede dar clínica similar a la mononucleosis. Es un desencadenante común de exacerbaciones en EPOC y puede asociarse a insuficiencia respiratoria en pacientes con EPOC y cardiopatía congestiva. Se han publicado varios casos sobre afectación de inmunocomprometidos (enfermedades hematológicas, trasplante de órgano sólido). Requieren ingresos más largos y pueden desarrollar fallo respiratorio con más facilidad [76]. En los trasplantados pulmonares está asociado con mayor mortalidad y la aparición de rechazo del injerto [77].

Adenovirus 14p1

Los adenovirus que afectan a humanos se clasifican en 7 especies (A-G). Se asocian con gran variedad de manifestaciones clínicas, entre las que se encuentran procesos similares a la gripe, neumonía, conjuntivitis, gastroenteritis. Las especies B, C y E se asocian a brotes de enfermedad respiratoria. El HAdV-14 pertenece a la subespecie B2. Los adenovirus se asociaban raramente a brotes de influenza *like illness* hasta la aparición de HAdV-14p1 en Estados Unidos, en 2006 [78]. Se han dado brotes en escuelas en China [79] y algunas muertes relacionadas con el virus en Europa, siendo más susceptibles los pacientes inmunodeprimidos (especialmente los trasplantados de médula ósea) [80].

Se transmite por contacto directo o con fómites y mediante aerosoles. La alta prevalencia

de individuos asintomáticos que transmiten el virus hace que sea difícil de controlar. El número total de casos no está claro, pero se atribuyen 13 muertes al virus en Estados Unidos; no obstante, la transmisión entre humanos es escasa [64,77].

Enterovirus D68

La primera detección tuvo lugar en Estados Unidos (1962), en niños que cursaban con insuficiencia respiratoria aguda grave y ha vuelto a aparecer en niños en Filipinas. Desde entonces, la detección ha aumentado y se reconoce ampliamente como patógeno emergente. No obstante, su significado clínico aún no está claro. Se ha visto asociado a infecciones respiratorias de vías altas o bajas, de gravedad variable. Tiende a darse en pacientes pediátricos y puede cursar con disnea e hipoxia que requiere ventilación mecánica e ingreso en UCI. El asma está asociado a los casos graves. Hasta ahora solo se han reportado 6 muertes: tres pacientes pediátricos y un adulto en Filipinas, un adulto en Londres y un niño ingresado en Arkansas. Los adultos que murieron en Londres y Filipinas presentaban cirrosis y VIH, respectivamente [81].

Pacientes inmunodeprimidos

Cada vez hay una población más amplia de inmunodeprimidos [82,83] debido a causas como la cronificación del VIH, el auge de las terapias inmunomoduladoras y los trasplantes. Las infecciones del tracto respiratorio son las que más comúnmente afectan a este subgrupo de pacientes. Suelen presentarse de manera atípica, progresar rápidamente y

su tratamiento es difícil, pues puede interferir con los inmunosupresores. La CAP en los inmunodeprimidos se asocia a mayor mortalidad que en los inmunocompetentes [84], pues tiene mayor tendencia a progresar a afectación grave de vías bajas y distrés respiratorio.

En los trasplantados de médula ósea, las complicaciones pulmonares (infecciosas o no) son frecuentes. Centrándonos en los virus, durante la fase de inducción antes del trasplante es frecuente la neumonía por herpes simplex (HSV); tras el injerto suelen aparecer complicaciones debidas al CMV y virus herpes zoster (VHZ). Los virus respiratorios adquiridos en la comunidad (VRS, influenza, parainfluenza, rinovirus y adenovirus) son comunes durante todo el proceso. La infección por virus respiratorios comunitarios progresa a neumonía en, aproximadamente, un tercio de los casos, con una mortalidad cercana al 15%; sin embargo, la afectación de vías altas no se ha relacionado con una mayor mortalidad. Estos virus también son los causantes de infecciones respiratorias en trasplantados de órgano sólido y otros inmunodeprimidos. La detección de los patógenos es esencial para el diagnóstico porque los cuadros clínicos no son específicos [85].

CMV

La neumonía por CMV se define por la presencia de síntomas pulmonares unida a la detección de CMV en muestras del tejido. No puede diagnosticarse en presencia de una PCR con copias en una muestra respiratoria (BAL, lavado broncoalveolar). Su diagnóstico requiere replicación activa en sangre, determinada por PCR. Clínicamente debuta como

fiebre, tos no productiva, disnea e hipoxemia. Está asociada con una mortalidad del superior al 50%, aunque afortunadamente su incidencia ha disminuido gracias a la profilaxis y el control de la carga viral [86].

VRS

En pacientes con enfermedades hematológicas la infección puede ser fatal hasta en un 80% de los casos. En estos pacientes se utiliza tratamiento con ribavirina intravenosa e inmunoglobulinas [87] y palivizumab [88] (anticuerpo monoclonal humanizado específico contra VRS) o profilaxis, aunque la experiencia procede fundamentalmente del tratamiento en niños. La administración en forma de nebulización tiene problemas de seguridad, es cara y no hay evidencias suficientes para recomendar su uso de primera línea.

En trasplantados de órgano sólido la afectación es más variable. La mortalidad es menor en trasplante renal, pero elevada en hepático y pulmonar. Destaca que en trasplante pulmonar se asocia a rechazo del injerto y bronquiolitis obliterante.

Influenza

En pacientes oncohematológicos la clínica es similar a la de los inmunocompetentes, pero progresa con mayor frecuencia a neumonía. El tratamiento con oseltamivir se ha relacionado con menor progresión [89]. La vacunación es efectiva, debe realizarse con adyuvante y es recomendable una dosis de recuerdo al mes, por la baja inmunización, aunque las vacunas con virus atenuados deberían ser evitadas en estos pacientes. Puede plantearse la quimioprofilaxis con zanamivir y oseltamivir durante la estación de gripe, particularmen-

te si algún miembro del círculo más cercano está infectado.

El impacto en los receptores de trasplantes de órgano sólido no está tan bien definido. Se asocia a complicaciones pulmonares y extrapulmonares, así como con rechazo del injerto, y puede ser causa de BOOP. La coinfección con bacterias grampositivas es frecuente.

Parainfluenza

Existe una alta tasa de adquisición nosocomial. El uso de inmunoprofilaxis no se ha estudiado en humanos. No existe terapia específica. En trasplantados pulmonares se diagnostica una media de dos años postrasplante y está relacionada con rechazo del injerto.

Adenovirus

En la población no inmunocomprometida suelen causar infecciones respiratorias, gastrointestinales o conjuntivales autolimitadas. En los trasplantados se asocia a mayor mortalidad, por afectación diseminada o neumonía. La infección ocurre de manera primaria o por reactivación. En el tratamiento se han utilizado cidofovir y ribavirina, que muestran actividad *in vitro*. Se han usado también de manera aislada como quimioprofilaxis.

Metapneumovirus

En trasplantados de médula ósea la enfermedad suele debutar inmediatamente postrasplante. En trasplantados pulmonares se asocia con rechazo agudo del injerto y aumento de la mortalidad. Actualmente no hay tratamiento antiviral, aunque la ribavirina ha demostrado actividad *in vitro*.

Rinovirus

En pacientes oncohematológicos se asocia a coinfección por otros patógenos, por lo que la morbimortalidad debida al rinovirus no está clara. En trasplantados de órgano sólido produce afectación moderada. Está asociado a inflamación aguda y crónica no específica. Su prevalencia es importante en verano y hasta avanzado otoño.

Coronavirus

Se asocian a complicaciones respiratorias a largo plazo. Los nuevos coronavirus tienden a afectar a pacientes con comorbilidades, por lo que es una población de riesgo. Se han intentado tratamientos con interferón alfa y ribavirina con resultados variables.

Conclusiones

Las infecciones respiratorias son una de las patologías más prevalentes en todo el mundo. La aparición de nuevos virus respiratorios con potencial pandémico y presentación clínica similar, que afectan tanto a pacientes jóvenes sanos como a pacientes con comorbilidades, supone un reto para los sistemas sanitarios y los profesionales. Los sistemas de vigilancia epidemiológica y la cooperación entre grupos especializados es la base para la detección e identificación rápida de patógenos emergentes. La dificultad para el diagnóstico rápido inicial y la falta de información sobre los virus puede condicionar riesgos para los trabajadores de la salud, como ha podido observarse en la alta prevalencia de MERS entre el personal sanitario. El tratamiento de las infecciones por virus respiratorios es fun-

damentalmente de soporte. Se han intentado tratamientos con antivirales pero, salvo en caso de la gripe, no se ha visto una mejora clara en el pronóstico.

Bibliografía

1. Stollenwerk N, Harper RW, Sandrock CE. Bench-to-bedside review: rare and common viral infections in the intensive care unit-linking pathophysiology to clinical presentation. *Crit Care*. 2008;12(4):219.
2. Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis*. 1995;1(1):7-15
3. Al-Tawfiq JA, Zumla A, Gautret P, et al. Surveillance for emerging respiratory viruses. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(10):992-1000.
4. /about/ - ISARIC. Online. Disponible en: <https://isaric.tghn.org/about/>. Acceso: 28 nov 2014.
5. Jones KE, Patel NG, Levy MA, et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*. 2008; 451(7181):990-3.
6. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011;377(9773):1264-75.
7. Woo PCY, Lau SKP, Lam CSF, et al. Discovery of seven novel mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavi. *J Virol*. 2012;86(7):3995-4008.
8. Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology*. 6.ª ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 825-54.
9. Abdel-Moneim AS. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): evidence and speculations. *Arch Virol*. 2014;159(7):1575-84.
10. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 8.ª ed. Elsevier Health Sciences; 2014. p. 1928-36.
11. WHO | Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. Online. Disponible en: http://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/. Acceso: 30 nov 2014.
12. WHO | MERS-CoV summary updates. Online. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/archive_updates/en/. Acceso: 30 nov 2014.
13. Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367(19): 1814-20.
14. Van Boheemen S, De Graaf M, Lauber C, et al. Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans. *MBio*. 2012;3(6).
15. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Editorial team. Assays for laboratory confirmation of novel human coronavirus (hCoV-EMC) infections. Health Communication Unit, 12 jun 2012.
16. WHO | Revised case definition for reporting to WHO – Middle East respiratory syndrome coronavirus. Online. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/case_definition/en/. Acceso: 30 nov 2014.
17. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Editorial team. Severe respiratory illness caused by a novel coronavirus, in a patient transferred to the United Kingdom from the Middle East, Sept. 2012. Health Communication Unit, 10 abr 2012.
18. WHO | Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)-Saudi Arabia. Online. Disponible en: <http://www.who.int/csr/don/21-november-2014-mers/en/>. Acceso: 30 nov 2014.
19. Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East respiratory syndrome coronavirus: epidemiology and disease control measures. *Infect Drug Resist*. 2014;7:281-7.
20. Reusken M, Messadi L, Feyisa A, et al. Geographic distribution of MERS coronavirus among dromedary camels, Africa. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(7).
21. Drosten C, Kellam P, Memish ZA. Evidence of camel-to-human transmission of MERS coronavirus. *N Engl J Med*. 2014;371(14):1359-60.
22. Press D. Middle East respiratory syndrome coronavirus : epidemiology and disease control measures. *Infect Drug Resist*. 2014;7:281-7.

23. WHO Risk Assessment- MERS-CoV. Online. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_CoV_RA_20140424.pdf. Acceso: 30 nov 2014..
24. Al-Tawfiq J, Hinedi K, Ghandour J, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: a case-control study of hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(2):160-5.
25. CDC-MERS-About Symptoms and Complications. Online. Disponible en: <http://www.cdc.gov/coronavirus/MERS/about/symptoms.html>. Acceso: 1 dic 2014.
26. WHO | Frequently asked questions on Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Online. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/faq/en/. Acceso: 1 dic 2014.
27. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med*. 2014;160:389-97.
28. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(9):752-61.
29. Saad M, Omrani AS, Baig K, et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis*. 2014;29:301-6.
30. Assiri A, McGeer A, Perl T, et al. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *N Engl J Med*. 2013;36(5):407-16.
31. Dyal J, Coleman CM, Hart BJ, et al. Repurposing of clinically developed drugs for treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(8):4885-93.
32. Al-Tawfiq JA, Momattin H, Dib J, Memish ZA. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: an observational study. *Int J Infect Dis*. 2014;20:42-6.
33. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 8.^a ed. Elsevier Health Sciences; 2014. p. 2000-24.
34. Kapoor S, Dhama K. Insight into influenza viruses of animals and humans. Cham: Springer; 2014.
35. Yoon SW, Webby RJ, Webster RG. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2014;385:359-75.
36. Rota PA, Wallis TR, Harmon MW, et al. Cocirculation of two distinct evolutionary lineages of influenza type B virus since 1983. *Virology*. 1990;175(1):59-68.
37. Matsuzaki Y, Katsushima N, Nagai Y, et al. Clinical features of influenza C virus infection in children. *J Infect Dis*. 2006;193(9):1229-35.
38. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003;289(2):179-86.
39. Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, et al. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *J Infect Dis*. 1998; 178(1):53-60.
40. Influenza case definitions. Online. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/eisn/surveillance/pages/influenza_case_definitions.aspx. Acceso: 3 dic 2014.
41. Gao R, Cao B, Hu Y, et al. Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1888-97.
42. Fouchier RAM, Schneeberger PM, Rozendaal FW, et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci (USA)*. 2004;101(5):1356-61.
43. Wang Y, Li J, Wang X. Clinical and epidemiological analysis of the first case of human infection with avian influenza A (H7N9) virus in Shenzhen, China. *Int J Infect Dis*. 2014;25:177-9.
44. WHO risk assessment. Human infection with avian influenza A(H7N9) virus. Online. Disponible en: http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/riskassessment_h7n9_2Oct14.pdf?ua=1. Acceso: 3 dic 2014.
45. Yu H, Cowling BJ, Feng L, et al. Human infection with avian influenza A H7N9 virus: an assessment of clinical severity. *Lancet*. 2013;382(9887):138-45.

46. Li Q, Zhou L, Zhou M, et al. Epidemiology of human infections with avian influenza A(H7N9) virus in China. *N Engl J Med*. 2014;370(6):520-32.
47. Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection– NEJM. Online. Disponible en: <http://www.nejm.org.ezproxy.welch.jhmi.edu/doi/full/10.1056/NEJMoa1305584>. Acceso: 2 dic 2014.
48. Overview of the emergence and characteristics of the avian influenza A(H7N9) virus. Online. Disponible en: http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/WHO_H7N9_review_31May13.pdf?ua=1. Acceso: 4 dic 2014.
49. Chen Y, Liang W, Yang S, et al. Human infections with the emerging avian influenza A H7N9 virus from wet market poultry: clinical analysis and characterisation of viral genome. *Lancet*. 2013;381(9881):1916-25.
50. Wu J, Zou L, Ni H, et al. Serologic screenings for H7N9 from three sources among high-risk groups in the early stage of H7N9 circulation in Guangdong Province, China. *Virology*. 2014;11(1):184.
51. H5N1 highly pathogenic avian influenza: timeline of major events. Online. Disponible en: http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/h5n1_avian_influenza_update20140714.pdf?ua=1. Acceso: 4 dic 2014.
52. WHO | Monthly risk assessment summary. Online. Disponible en: http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/HAI_Risk_Assessment/en/. Acceso: 4 dic 2014.
53. Human cases of influenza at the human-animal interface, 2013. *Wkly Epidemiol Rec*. 2014;89(28):309-20.
54. Mathur MB, Patel RB, Gould M, et al. Seasonal patterns in human A (H5N1) virus infection: analysis of global cases. *PLoS One*. 2014;9(9):106-71.
55. C. Concepts. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. 2008:261-73.
56. Diseases I, Farrar J, Diseases T, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. 2005. p. 1374-85.
57. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Chunsuthiwat S, et al. Human disease from influenza A. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(2):201-9.
58. WHO | Rapid advice guidelines on pharmacological management of humans infected with avian influenza (H5N1) virus. Online. Disponible en: http://www.who.int.ezproxy.welch.jhmi.edu/medicines/publications/WHO_PSM_PAR_2006.6.pdf. Acceso: 4 dic 2014.
59. Gruber PC, Gomersall CD, Joynt GM. Avian influenza (H5N1): implications for intensive care. *Intensive Care Med*. 2006;32(6):823-9.
60. Sessler CN, Gray ND. Intensive care management of life-threatening avian influenza A (H5N1). *Respirology*. 2008;13(1):S27-32.
61. Wei SH, Yang JR, Wu HS, et al. Human infection with avian influenza A H6N1 virus: an epidemiological analysis. *Lancet Respir Med*. 2013;1(10):771-8.
62. To KKW, Tsang AKL, Chan JFW, et al. Emergence in China of human disease due to avian influenza A(H10N8) –cause for concern? *J Infect*. 2014;68(3):205-15.
63. Chou Y, Albrecht RA, Pica N, et al. The M segment of the 2009 new pandemic H1N1 influenza virus is critical for its high transmission efficiency in the guinea pig model. *J Virol*. 2011;85(21):11235-41.
64. Gautret P, Gray GC, Charrel RN, et al. Emerging viral respiratory tract infections –environmental risk factors and transmission. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(11):1113-22.
65. Jung MA, Epperson S, Biggerstaff M, et al. Outbreak of variant influenza A(H3N2) virus in the United States. *Clin Infect Dis*. 2013;57(12):1703-12.
66. WHO | Current WHO phase of pandemic alert for pandemic (H1N1) 2009.
67. Martín-Loeches I, Díaz E, Vidaur L, et al. Pandemic and post-pandemic influenza A (H1N1) infection in critically ill patients. *Crit Care*. 2011;15(6):286.
68. McKimm-Breschkin JL. Influenza neuraminidase inhibitors: antiviral action and mechanisms of resistance. *Influenza Other Respi Viruses*. 2013;7(1):25-36.
69. Nguyen JT, Hoopes JD, Le MH, et al. Triple combination of amantadine, ribavirin, and oseltamivir is highly active and synergistic against drug resistant influenza virus strains *in vitro*. *PLoS One*. 2010;5(2):9332.

70. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA*. 2010; 303(15):1517-25.
71. Kumar A. Early versus late oseltamivir treatment in severely ill patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1): speed is life. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66(5):959-63.
72. Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(3):371-84.
73. Fleming DM, Cross KW. Respiratory syncytial virus or influenza? *Lancet*. 1993;342(8886-7):1507-10.
74. Haas LEM, Thijsen SFT, Van Elden L, Heemstra KA. Human metapneumovirus in adults. *Viruses*. 2013;5(1):87-110.
75. Hamelin ME, Prince GA, Gómez AM, et al. Human metapneumovirus infection induces long-term pulmonary inflammation associated with airway obstruction and hyperresponsiveness in mice. *J Infect Dis*. 2006;193(12):1634-42.
76. Sumino KC, Agapov E, Pierce RA, et al. Detection of severe human metapneumovirus infection by real-time polymerase chain reaction and histopathological assessment. *J Infect Dis*. 2005;192(6):1052-60.
77. Larcher C, Geltner C, Fischer H, et al. Human metapneumovirus infection in lung transplant recipients: clinical presentation and epidemiology. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(11):1891-901.
78. Metzgar D, Osuna M, Kajon AE, et al. Abrupt emergence of diverse species B adenoviruses at US military recruit training centers. *J Infect Dis*. 2007; 196(10):1465-73.
79. Huang G, Yu D, Zhu Z, et al. Outbreak of febrile respiratory illness associated with human adenovirus type 14p1 in Gansu Province, China. *Influenza Other Resp Viruses*. 2013;7(6):1048-54.
80. Carr MJ, Kajon AE, Lu X, et al. Deaths associated with human adenovirus-14p1 infections, Europe, 2009-2010. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(8):1402-8.
81. Imamura T, Oshitani H. Global reemergence of enterovirus D68 as an important pathogen for acute respiratory infections. *Rev Med Virol*. 2014 (pendiente de publicación).
82. Azoulay E, ed. Pulmonary involvement in patients with hematological malignancies. Berlin/Heidelberg: Springer; 2011.
83. Kim YJ, Boeckh M, Englund JA. Community respiratory virus infections in immunocompromised patients: hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients, and individuals with human immunodeficiency virus infection. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(2):222-42.
84. Sanders KM, Marras TK, Chan CKN. Pneumonia severity index in the immunocompromised. *Can Respir J*. 2006;13(2):89-93.
85. Zumla A, Al-Tawfiq JA, Enne VI, et al. Rapid point of care diagnostic tests for viral and bacterial respiratory tract infections –needs, advances, and future prospects. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(11):1123-35.
86. De Maar EF, Verschuuren EAM, Harmsen MC, et al. Pulmonary involvement during cytomegalovirus infection in immunosuppressed patients. *Transpl Infect Dis*. 2003;5(3):112-20.
87. Ghosh S, Champlin RE, Englund J, et al. Respiratory syncytial virus upper respiratory tract illnesses in adult blood and marrow transplant recipients: combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25(7):751-5.
88. Forbes M. Strategies for preventing respiratory syncytial virus. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(23) Suppl 8:S13-9.
89. Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, Boeckh M. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;39(9):1300-6.



EDIKA MED