

# Pacientes con Influenza A subtipo H3N2 y soporte ventilatorio durante el brote estacional en una central de emergencias en Argentina

**Autores:** Ruiz Vanesa Romina, Padilla-López Marlene, Peralta Hugo Alberto, Martínez Bernardo Julio, Grande-Ratti María Florencia, Otero-Castro Victoria

Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

## Resumen

**Objetivo:** Describir las características de los pacientes con Influenza A subtipo H3N2 y requerimiento de soporte ventilatorio durante el brote del 2017, así como la evolución y los resultados clínicos.

**Materiales y métodos:** Cohorte retrospectiva. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico confirmado de H3N2 durante el mes de junio 2017 con requerimientos de asistencia respiratoria mecánica invasivo, no invasivo, terapia de alto flujo por cánula nasal y/o presión continua en la vía aérea que consultaron a la central de emergencias.

**Resultados:** Se incluyeron 34 pacientes, 52.9% hombres, media de edad 81 (DE 10) años. Las principales comorbilidades de los pacientes al ingreso fueron: 73.5% hipertensión arterial, 44.1% enfermedad pulmonar obstructiva crónica y 76.5% insuficiencia cardíaca congestiva. La media del score de Charlson fue de 6 (DE 2), la mediana de APACHE II fue de 17 (IIC 14-20) y la de SOFA al día 1 de 5 (IIC 3-7). Al ingreso, 23 pacientes requirieron ventilación no invasiva, 5 presión continua en la vía aérea, 4 asistencia respiratoria mecánica invasiva y 2 terapia de alto flujo. Se registró un 47.8% (IC95% 26.8-69.4) de falla de la ventilación no invasiva y finalmente el 38.2% fueron intubados y ventilados mecánicamente. La mortalidad hospitalaria fue de 52.9% (IC95% 35.1-70.2).

**Conclusiones:** se observó una alta mortalidad en una población añosa y comórbida durante el brote de H3N2. La mayoría realizó una prueba de ventilación no invasiva al ingreso, un alto porcentaje falló. El cuadro inicial pudo ser interpretado como enfermedad pulmonar obstructiva crónica reagudizada y/o insuficiencia cardíaca congestiva.

**Palabras clave:** Servicios Médicos de Urgencia, Gripe Humana, Virus de la Influenza A, Respiración Artificial, Ventilación no Invasiva, Argentina

## Introducción

El virus de la Influenza es un virus respiratorio de gran relevancia mundial, responsable de pandemias y epidemias con alta morbi-mortalidad<sup>1</sup>. Durante época de epidemia se estima que se infecta alrededor de un 5-15% de la población mundial, asociado a aproximadamente 3-5 millones de casos de enfermedad severa y entre 290-650.000 casos de muerte<sup>2</sup>. Los pacientes con antecedentes de afecciones médicas crónicas (enfermedades pulmonares, cardiovasculares o inmunosupresión) tienen un aumento de hasta 30 veces el riesgo de hospitalización y muerte<sup>3</sup>. Actualmente existen tres tipos conocidos de virus de Influenza: A, B y C. El más virulento es el tipo A, que presenta a su vez dos subtipos más frecuentes que circulan entre los humanos, el H1N1 y el H3N2<sup>4</sup>.

Durante el período estacional del 2017, se reportó a nivel mundial un fuerte predominio del subtipo H3N2, responsable de un aumento de la mortalidad estacional, especialmente en adultos mayores de

65 años<sup>5-7</sup>. Sin embargo, existen escasos reportes de casos sobre el requerimiento de soporte ventilatorio relacionado a esta cepa<sup>5, 8, 9</sup>. Además, la mayoría de bibliografía publicada en la Argentina sobre Influenza A y asistencia respiratoria mecánica se encuentra abocada a H1N1<sup>10-13</sup> y no existe hasta la fecha evidencia local sobre el impacto del brote estacional de H3N2.

Por lo tanto, nuestro objetivo fue describir las características de los pacientes con influenza A subtipo H3N2 con requerimiento de soporte ventilatorio, que consultaron a la Central de Emergencias de nuestro hospital durante el brote de Influenza estacional 2017, así como la evolución y los resultados clínicos.

## Materiales y métodos

**Diseño de estudio:** Cohorte retrospectiva

**Ámbito de estudio:** la central de emergencias del adulto (CEA) de un hospital universitario de alta complejidad (tercer nivel). Atiende cada año 2.950.000 consultas y cuenta con una capacidad de internación de 750 camas, de las cuales 200 se destinan a cuidados críticos. En la CEA durante el período 1/06/2017 y 30/06/2017 hubo un total de 3602 consultas en las áreas A (shock room), B (internación general) y C (consultorios), según nivel decreciente de complejidad, siendo un promedio de 120 por día.

**Población:** muestra consecutiva de todos los pacientes que hayan sido atendidos en la CEA de nuestro hospital que hayan requerido algún tipo de soporte ventilatorio (ventilación invasiva o no invasiva) por falla respiratoria aguda (FRA) con Influenza A subtipo H3N2 confirmada entre el 1/06/2017 y 30/06/2017 inclusive.

**Criterios de inclusión:** se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años durante el período de junio 2017 con diagnóstico confirmado de Influenza A subtipo H3N2 por técnica de reacción en cadena de la polimerasa y requerimiento de soporte ventilatorio invasivo o no invasivo debido a FRA. Los datos fueron extraídos de la historia clínica electrónica (HCE) y del sistema electrónico de interconsulta recibidas al equipo de cuidados respiratorios de la CEA.

**Criterios de exclusión:** Pacientes con requerimiento de soporte ventilatorio de causa no respiratoria. Pacientes sin test de reacción en cadena de la polimerasa o con test negativo para diagnóstico de infección viral. Error en la determinación de laboratorio con respecto a los resultados virológicos.

**Intervenciones realizadas:** En la CEA definimos la FRA con requerimiento de soporte ventilatorio basados en signos clínicos al ingreso: frecuencia respiratoria  $> 25$  respiraciones/minuto (r/min), saturometría de pulso ( $SpO_2$ )  $< 90\%$  respirando a aire ambiente y aumento del trabajo respiratorio evidenciado por disnea, tirajes, uso de músculos accesorios de la respiración o diaforesis a pesar de comenzar oxigenoterapia convencional  $> 6$  litros por minuto (l/min)<sup>14</sup>. Según el tipo de FRA seleccionamos el tipo de soporte ventilatorio. En casos de FRA hipercápnica utilizamos ventilación no invasiva (VNI); en FRA hipoxémica por edema pulmonar cardiogénico utilizamos presión continua en la vía aérea (PCVA) o VNI<sup>15</sup> y en FRA hipoxémica por neumonía o para confort en casos de limitación al esfuerzo terapéutico, la terapia de alto flujo con cánula nasal (TAFCN)<sup>16, 17</sup>. Definimos éxito de la VNI si el paciente no presentó requerimientos de escalar en otro método no invasivo o invasivo durante las primeras 24 horas de iniciada la terapia con VNI y falla de la VNI si lo requiere. Los parámetros ventilatorios se ajustaron según cada paciente para lograr disminuir el trabajo respiratorio y prevenir asincronías. Consideramos la asistencia respiratoria mecánica invasiva (ARMI) al ingreso si el paciente presenta alguna contraindicación para el uso de métodos no invasivos<sup>18</sup> o dentro de la primer hora del uso de algún método no invasivo si el paciente evoluciona con: deterioro del estado de conciencia, hipotensión a pesar de una adecuada resucitación, frecuencia respiratoria  $> 35$  r/m o falta de descenso con respecto a la de ingreso, aumento o falta de disminución del trabajo respiratorio evidenciado por el uso de músculos respiratorios y la mecánica ventilatoria, secreciones de difícil manejo, disminución del pH o falta de mejora en el estado ácido base,  $SpO_2 < 90\%$  a pesar de  $FiO_2$  altas,  $PaO_2 / FiO_2 < 150$ <sup>19</sup>. En casos de limitación al esfuerzo terapéutico no se realizaron medidas invasivas. El diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) fue interpretado según criterio clínico por el médico a cargo del paciente y recabado según ese término en la HCE o bien por requerimiento de diuréticos durante la internación. El diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) reagudizado fue realizado según criterio clínico

del médico a cargo del paciente basado en signos y síntomas al momento de la presentación y recabado según ese término en la HCE. Se consideraron signos y síntomas de EPOC reagudizado: disnea, tos, taquipnea y aumento de la cantidad o calidad de las secreciones. Los ventiladores para aplicar ARMI o VNI fueron los SERVO-i® SERVO-s® Maquet Critical Care AB, Sweden y las máscaras para VNI las oronasales PerformaTrak talles M y L ó Facial Total Performax talles S, L y XL Respironics®. Philips, USA. Para la TAFCN usamos el Sistema Airvo™2 Fisher & Paykel Healthcare Limited y para PCVA el Whisper Flow® CPAP System Respironics Novamatrix, LLC, USA.

La información se extrajo por revisión sistemática de HCE del hospital por investigadores del CEA entrenados para tal fin. El hospital cuenta con un sistema repositorio de datos único que integra la información de todas las determinaciones de laboratorio, junto con la información clínica y administrativa. Se registraron de cada paciente información demográfica (sexo y edad), clínica, así como la evolución del mismo y las comorbilidades principales. La determinación del score de APACHE II se basó en los valores de laboratorio y hallazgos clínicos dentro de las primeras 24 horas del ingreso del paciente a la CEA. El índice de comorbilidad de Charlson se utilizó como puntaje sumativo de los estados de enfermedades preexistentes. El hisopado nasofaríngeo fue testeado para Influenza usando el Método de Amplificación molecular multiplex por reacción en cadena de la polimerasa con análisis de productos de amplificación a través de electroforesis capilar en GENOMELAB GeXP (Beckman Coulter). La coinfección respiratoria fue definida como el aislamiento bacteriológico positivo en aspirado traqueal o esputo del paciente dentro de los tres días de haber tomado el panel respiratorio viral<sup>20</sup>. Todos los pacientes recibieron al ingreso tratamiento antiviral con oseltamivir y tratamiento antibiótico empírico para pacientes en unidades críticas, según las recomendaciones de las guías de Sociedad Argentina de Infectología (SADI)<sup>21</sup>. Se consideró disfunción cardíaca diastólica cuando los pacientes tenían evidencia ecocardiográfica de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada y un péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP por sus siglas en inglés) mayor a 400 pg/mL<sup>22</sup>. Un valor de procalcitonina se consideró como positivo cuando supera los 0.25 ng/mL.

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética institucional local y se realizó respetando las consideraciones relativas al cuidado de los participantes en investigación clínica incluidas en la Declaración de Helsinki y con acuerdo a la Guía para Investigaciones en Salud Humana (Resolución 1480/11) del Ministerio de Salud de la Nación. El estudio no presenta ningún tipo de riesgo para el paciente, y toda información obtenida de la HCE fue usada por los investigadores con la más estricta confidencialidad.

**Análisis Estadístico:** Para la descripción de las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas y relativas, reportadas como proporciones, con sus respectivos intervalos de confianza de 95%. Para la descripción de las variables cuantitativas se utilizaron media y desvío estándar (DE) o mediana e intervalo intercuartil (IIC), según corresponda a su distribución, testeada con la prueba de Shapiro Wilk modificada. El programa estadístico utilizado fue software STATA versión 14.

## Resultados

Un total de 34 pacientes fueron incluidos en el estudio. El diagrama de flujo de los pacientes con diagnóstico confirmado de Influenza A subtipo H3N2 durante el brote estacional del año 2017 puede observarse en la **Figura 1**. La mayoría fue del sexo masculino (52.94%), con una media de 81 (DE 10) años de edad. La media de Score de Charlson fue de 6 (DE 2). Como antecedentes, 15 de los pacientes tenían EPOC (44.1%), 25 (73.5%) eran hipertensos y sólo 7 (20.1%) habían recibido la vacuna antigripal en 2017.

Al ingreso 20 pacientes (58.8%) presentaron un quickSOFA >1. La mediana del APACHE II a las 24 horas fue de 17 (IIC 14-20), SOFA al día I fue de 5 (IIC 3-7) y al día III de 3 (IIC 2-7). Veintiún pacientes (61.8%) tuvieron una procalcitonina > 0.25 ng/mL y 15 pacientes presentaron ácido láctico > 2.5 mmol/L (44.1%). Como hallazgos positivos 28 (90.32%) presentaron un ecocardiograma transtorácico (ETT) con disfunción cardíaca diastólica, el Pro-BNP fue positivo en 31 pacientes (91.2%) y 26 (76,5%) presentaron clínica de ICC o requirieron diuréticos. Se detectó consolidación en radiografía o tomografía de tórax en 22 pacientes (64.7%). El 91.2% de los pacientes requirieron broncodilatadores

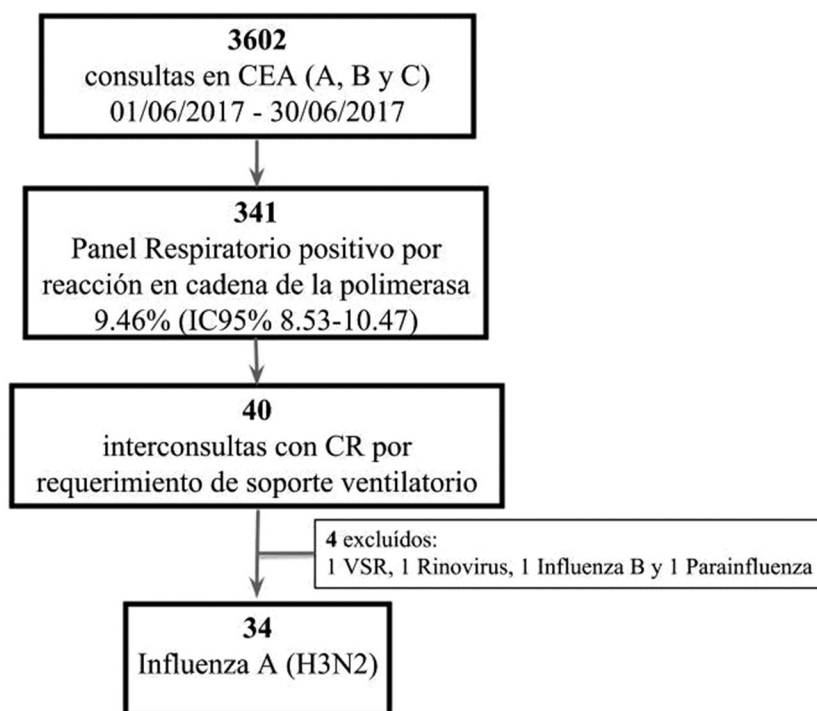


Figura 1. Flujograma

Abreviaturas: CEA: Central de Emergencias del Adulto; CR: Cuidados Respiratorios; VSR: Virus Sincitial Respiratorio.

inhalados de acción corta y 29.4% (10/34) requirieron soporte vasopresor. El resto de las características demográficas, variables clínicas, resultado de valores de laboratorio y estudios complementarios son presentadas en la **Tabla 1**.

La mayoría de los pacientes (23) utilizaron VNI al ingreso. Luego en orden de frecuencia PCVA (5), ARMI (4) y TAFCN (2). La media de los niveles de PCVA requeridos fue 8.75 cmH<sub>2</sub>O (DE 1.44) con una media de FiO<sub>2</sub> de 0.3 (DE 0.00) logrando una media de SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de 322 (DE 11). Asimismo los requerimientos de TAFCN fueron de una mediana de 50 L/min (IIC 40-60) y una media FiO<sub>2</sub> de 0.38 (DE 0.08) logrando una media de SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de 266 (DE 50). La evolución del requerimiento ventilatorio está ilustrada en la **Figura 2**.

Sin embargo el 41.2% (14) de los pacientes requirió escalar en el tipo de soporte ventilatorio, registrándose una tasa de falla de la VNI del 47.8% (IC95% 26.8-69.4). En la **Tabla 2** se encuentra la programación ventilatoria de los pacientes con VNI, discriminada entre los que fallaron la misma y los que tuvieron éxito.

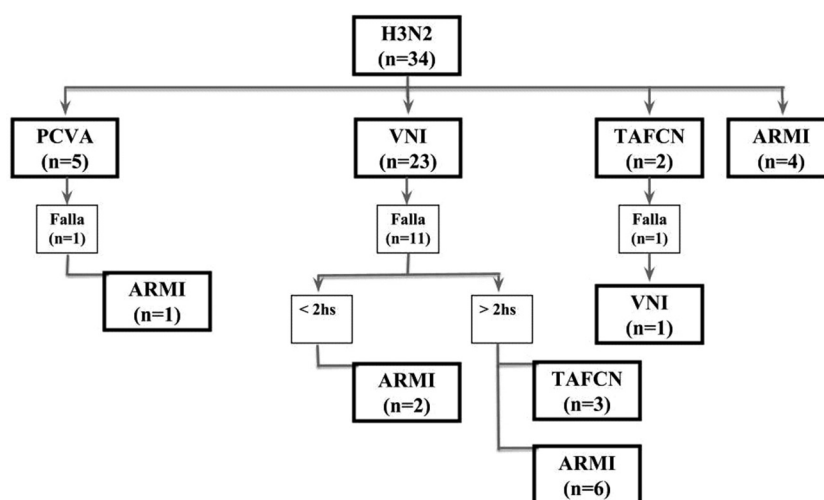
Finalmente 13 pacientes recibieron ARMI (38.2%) con una mediana de duración de 4 días (IIC 2-7). En la **Tabla 3** se encuentra el detalle de la programación ventilatoria recibida al día inicio, al día 3 y al día de la muerte.

La mediana de estadía en la CEA fue de 2 días (IIC 1-3) y la media de estadía hospitalaria de 9.6 días (DE 6.2). Requirieron pase a unidad de cuidados intensivos 7 pacientes (20.6% IC95% 8.7-37.9). La mortalidad intrahospitalaria global fue 18/34 (52.9% IC95% 35.1-70.2), sin embargo 14/34 (41.2%) pacientes tenían algún grado de limitación al esfuerzo terapéutico.

**TABLA 1.** Características demográficas, clínicas y valores de laboratorio de los pacientes con Influenza A subtipo H3N2 en la CEA

Variables	Resultados N = 34
Sexo Masculino, n (%)	18 (52.9)
Edad en años, media (DE)	81 (10)
Score de Charlson, media (DE)	6 (2)
Comorbilidades, n (%)	
EPOC	15 (44.1)
HTA	25 (73.5)
Insuficiencia Cardíaca Congestiva	26 (76.5)
Hábito tabáquico	4 (11.8)
Asma	2 (5.9)
Vacuna Antigripal 2017, n (%)	7 (20.6)
Scores	
APACHE II, mediana (IIC)	17 (14-20)
SOFA día I (n = 33), mediana (IIC)	5 (3-7)
SOFA día III (n = 31), mediana (IIC)	3 (2-7)
qSOFA > 1	20 (58.8%)
Exámenes de laboratorio al ingreso	
Glóbulos blancos (U/mm <sup>3</sup> ), mediana (IIC)	10803 (6236-13189)
Ácido láctico > 2.5 mmol/L, n (%)	15 (44.1%)
NT-proBNP (pg/mL) positivo, n (%)	31 (91.2%)
Procalcitonina > 0.25 ng/mL, n (%)	21 (61.8)
PvCO <sub>2</sub> (mmHg), mediana (IIC)	48.6 (40.9-55)
PvO <sub>2</sub> (mmHg), mediana (IIC)	77.2 (67-83.1)
Exámenes complementarios	
Aislamiento bacteriológico positivo, n (%)	5 (14.7)
Consolidación en Rx o TAC de tórax, n (%)	22 (64.7)
ETT con Disfunción Diastólica, n (%)	28 (90.3)

*Abreviaturas:* APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; ETT: Ecocardiografía transtorácica; HTA: Hipertensión Arterial; NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal por sus siglas en inglés; PvO<sub>2</sub>: presión de oxígeno en sangre venosa; PvCO<sub>2</sub>: presión de dióxido de carbono en sangre venosa; qSOFA: quickSOFA; Rx: Radiografía; SOFA: Sequential Organ Failure Assesment; TAC: Tomografía Axial Computada.

**Figura 2.** Evolución del requerimiento de soporte ventilatorio

*Abreviaturas:* ARMI: Asistencia Respiratoria Mecánica Invasiva; VNI: Ventilación no invasiva; PCVA: Presión continua en la vía aérea; TAFNC: Terapia de Alto flujo con Cánula Nasal.

**TABLA 2.** Características de la programación ventilatoria de los pacientes con Influenza A subtipo H3N2 con requerimiento de ventilación no invasiva en la CEA

Variables	Resultados N = 24	VNI éxito N=12	VNI fracaso N=11
Modo Ventilatorio, n (%)			
PCV	16 (76.2%)	7 (63.6%)	8 (88.9%)
PSV	5 (23.8%)	4 (36.4%)	1 (11.1%)
Sin datos	3 (n/a)	1 (n/a)	2 (n/a)
Pi/Ps (cmH <sub>2</sub> O), mediana (IIC)	9.0 (2.3)	9.0 (1.9)	9 (2.8)
PEEP (cmH <sub>2</sub> O), mediana (IIC)	6.5 (1.2)	6.7 (1.2)	6.1 (1.3)
FiO <sub>2</sub> , mediana (IIC)	0.4 (0.1)	0.3 (0.1)	0.4 (0.1)
Fre (r/min), mediana (IIC)	27 (7)	25 (6)	29 (8)
Vt (ml/kg), mediana (IIC)	10.0 (2.1)	10.2 (2.3)	10.1 (1.8)
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mediana (IIC)	280.3 (77.5)	304.8 (66.0)	258.3 (86.9)
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 315, n (%)	13 (61.9)	6 (54.5)	7 (63.6)
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 235, n (%)	6 (28.6)	1 (9.1)	5 (45.5)

*Abreviaturas:* FiO<sub>2</sub>: Fracción Inspirada de Oxígeno; Fre: Frecuencia Respiratoria Espontánea expresada en respiraciones por minuto; n/a: No aplica; PCV: Ventilación Controlada por Presión; PEEP: positive end expiratory pressure; Pi: Presión Inspiratoria expresada en centímetros de agua; Ps: Presión de Soporte; PSV: Ventilación con Presión de Soporte; SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: relación entre la saturación de pulso de oxígeno y la FiO<sub>2</sub>; Vt: Volumen Tidal expresado en mililitros/kilogramo de peso corporal ideal.

**TABLA 3.** Características de la programación ventilatoria de los pacientes con Influenza A subtipo H3N2 con requerimiento de asistencia respiratoria mecánica invasiva en la CEA al día 1, día 3 y al día de la muerte

Variables	Día 1 N = 13	Día 3 N = 8	Día de la muerte N = 14
Modo Ventilatorio, n (%)			
PCV	3 (25%)	4 (50%)	1 (25%)
VCV	9 (75%)	1 (12.5%)	1 (11.1%)
PSV	0 (0.0%)	3 (37.5%)	2 (n/a)
Sin datos	1 (n/a)	0 (n/a)	0 (n/a)
Vt (ml/kg), mediana (IIC)	8.1 (0.8)	7.9 (0.9)	7.5 (1.5)
Ppl (cmH <sub>2</sub> O), mediana (IIC)	16.5 (4.9)	13 (0.0)	n/a
PEEP(cmH <sub>2</sub> O), mediana (IIC)	7.1 (2.3)	6.1 (1.0)	8 (2.8)
ΔP (cmH <sub>2</sub> O), mediana (IIC)	8.5 (3.4)	5.3 (0.0)	13 (0.0)
Crs (mL/cmH <sub>2</sub> O), mediana (IIC)	60.6 (17.3)	94.3 (0.0)	40 (0.0)
Fr (r/min), mediana (IIC)	18 (4)	19 (3)	24 (6)
Raw (cmH <sub>2</sub> O/L/seg)	17.9 (4.2)	20.9 (0.0)	n/a
FiO <sub>2</sub> , mediana (IIC)	0.5 (0.2)	0.3 (0.1)	0.5 (0.3)
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mediana (IIC)	280.3 (77.5)	308.3 (71.2)	161 (63.7)
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 315, n (%)	10 (76.9)	2 (25)	3 (75)
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 235, n (%)	8 (61.5)	1 (12.5)	3 (75)

*Abreviaturas:* Crs: Compliance del sistema respiratorio expresada en mililitros/centímetros de agua; ΔP: driving pressure; FiO<sub>2</sub>: Fracción Inspirada de Oxígeno; Fr: Frecuencia Respiratoria expresada en respiraciones por minuto; n/a: No aplica; PEEP: positive end expiratory pressure; Ppl: Presión Plateau expresada en centímetros de agua; PCV: Ventilación Controlada por Presión; PSV: Ventilación con Presión de Soporte; Raw: Resistencia de la vía aérea expresada en centímetros de agua/litro/segundo; SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: relación entre la saturación de pulso de oxígeno y la FiO<sub>2</sub>; VCV: Ventilación Controlada por Volumen; Vt: Volumen Tidal expresado en mililitros/kilogramo de peso corporal ideal.



## Discusión

En nuestro estudio hubo un predominio de pacientes ancianos. Estudios previos también observaron una prevalencia de H3N2 en los mayores de 65 años<sup>23, 24</sup>. La vacuna es menos efectiva en este grupo etario, motivo por el cual es el más afectado por las complicaciones relacionadas con la influenza estacional<sup>3, 5</sup>. Asimismo nuestra media para el score de Charlson supera los 5 puntos, reflejando una probabilidad de muerte al año mayor al 85%<sup>25</sup>.

Casi la totalidad de los pacientes en nuestro estudio tuvo al ingreso requerimiento de broncodilatadores. La resistencia en la vía aérea documentada en los pacientes en ARMI fue mayor a 4 veces al normal. El virus de la Influenza infecta el epitelio respiratorio desde las fosas nasales hasta los bronquiolos. El componente obstructivo debido a la infección de la vía aérea pudo tener un valor importante en la génesis de la FRA. También observamos un gran número de pacientes con antecedentes de EPOC, en los cuales está descripta una mayor severidad de la infección con Influenza<sup>24</sup>.

Algunos autores describen que el subtipo H1N1 infecta a los neumocitos y los macrófagos intra-alveolares, causando mayor afectación alveolar y por ende mayor desarrollo de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) y cuadros más severos incluso shock y falla multiorgánica<sup>10, 24</sup>. Debido a las diferencias entre los subtipos H1N1 y el H3N2 en cuanto a fisiopatología, presentación clínica, grupo etario y severidad no consideramos apropiado realizar comparaciones entre los tipos de requerimiento de soporte ventilatorio utilizados en nuestro estudio y aquellos con H1N1<sup>10, 23, 26, 27</sup>. Aunque la mayoría de nuestros pacientes estaban críticamente enfermos demostrado por el alto valor de severidad de la enfermedad evidenciado por la mediana de APACHE II de 17, sólo el 29.4% requirió soporte vasopresor. Además nuestra población no cumple con todos los criterios de Berlín<sup>28</sup>. Casi la totalidad tenían disfunción cardíaca diastólica evidenciada por ETT. Aunque no contamos con los valores de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  al ingreso, utilizamos la correspondencia descrita por Rice et al. para los valores de  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ <sup>29</sup>. El 61.9% de aquellos ventilados de forma no invasiva tenían valores de  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$  y sólo el 28.6% valores  $\leq 235$  por lo que no lo consideramos una falla respiratoria hipóxica severa.

Según la evidencia actual acerca del uso de la VNI, no es posible realizar una recomendación a favor o en contra de su uso en casos de enfermedad viral. Teniendo en cuenta los estudios observacionales existentes, la mayoría consideran razonable realizar una prueba con VNI en pacientes seleccionados en centros con experiencia<sup>15</sup>. La mayor parte de nuestros pacientes realizó un ciclo de VNI al inicio. Interpretamos que estuvo vinculado con el diagnóstico inicial del cuadro clínico como EPOC reagudizado y/o ICC, debido a que los resultados del panel viral por reacción en cadena de la polimerasa demoraron 5 días. Observamos un alto porcentaje de falla de VNI. Creemos que el componente resistivo debido a la inflamación de la vía aérea por la infección de H3N2 fue el responsable. Además la VNI aplicada a nuestros pacientes pudo haber incrementado la injuria producida por la ventilación mecánica por incrementar los volúmenes tidales que excedían los 9 mililitros/kilogramo (mL/kg) de peso corporal ideal<sup>16</sup>. Quizás la TAFCN hubiese sido útil para reducir el trabajo resistivo sin generar un volumen tidal ( $V_t$ ) injurioso, con mayor confort para los pacientes<sup>30</sup>.

Los dos casos reportados de bronconeumonía por Influenza A H3N2 por Doi et al. eran pacientes que cumplían los criterios de SDRA, requirieron ARMI por menos de 6 días y no presentaron coinfección bacteriana, viral o fúngica<sup>9</sup>. Los casos publicados por Collins et al. y Shenoy et al. describen una infección por H3N2 con requerimiento de ARMI en otro grupo etario, con SDRA, shock y coinfección<sup>5, 8</sup>. A diferencia de la bibliografía publicada (57.6%), tuvimos una baja frecuencia de sobreinfección constatada (14.7%)<sup>20</sup>. Todos nuestros pacientes recibieron tratamiento antibiótico por presentar criterios de sepsis: qSOFA > 1, procalcitonina positiva y presencia de consolidaciones en radiografía o tomografía de tórax.

Las tasas de mortalidad por neumonía debido a influenza estacional son elevadas, entre un 30 a 50%, dependiendo de si existe o no requerimiento de soporte ventilatorio y la evolución al SDRA<sup>10</sup>. En nuestro estudio la mortalidad fue mayor al 50%. Sin embargo hay que considerar que se trató de una población anciana, comórbida y un alto porcentaje de pacientes tenía algún grado de limitación al esfuerzo terapéutico.

Como profesionales de salud del área de emergencias, solemos ser los primeros en tratar a los pacientes con Influenza. Por lo tanto es fundamental que podamos recurrir a la evidencia más reciente y relevante cuando tomamos decisiones sobre el tratamiento de esta enfermedad<sup>4</sup>. Debido a la escasez de información sobre el tipo de soporte ventilatorio en pacientes con H3N2 nos parece que nuestro estudio presenta varias fortalezas. Primero, aborda el manejo de pacientes con FRA debido a Influenza H3N2 en el servicio de emergencias, un área de conocimiento donde todavía hay un lugar para mejorar. Segundo se trata de una cohorte homogénea de paciente en cuanto a grupo etario, comorbilidades, subtipo de virus de la Influenza y requerimiento de soporte ventilatorio. Por último brindamos datos sobre la programación ventilatoria utilizada en cada caso.

Las limitaciones del estudio incluyen el análisis retrospectivo de los datos clínicos de un pequeño número de sujetos atendidos en un sólo centro de salud y durante un breve período de tiempo, lo que limita la generalización de nuestros hallazgos. Otra limitación fue la falta de datos sobre valores de FiO<sub>2</sub> o gases en sangre arterial antes del inicio del tratamiento. Finalmente los ml/kg de Vt con VNI fueron excesivos y pudo haber implicado injuria asociada a la ventilación mecánica. Sin embargo, estamos trabajando en el diseño de un trabajo prospectivo para evaluar la efectividad de la TAFCN en los pacientes con neumonía viral.

En conclusión, este brote estacional de H3N2 mostró una alta mortalidad en una población predominantemente añosa y comórbida. La mayoría de los pacientes realizaron una prueba de VNI al inicio, la cual presentó una alta tasa de falla. Esto pudo ser debido a la interpretación inicial del cuadro como EPOC reagudizado y/o ICC.

**Agradecimientos:** Al Dr. Naldo Genoud, Dra. Estela Salazar Schicchi y Dr. Diego Giunta por su asesoramiento. A la Dra. Myriam Peralta, Dr. Alberto Torrico y Lic. Ilona Bykhovsky por su colaboración para la presentación del trabajo en el *International Conference on Emergency Medicine*.

**Conflictos de interés:** Los autores de este estudio no tienen conflictos de interés para declarar.

**Financiamiento:** Este estudio no fue financiado por ninguna entidad del Hospital o extrahospitalario.

## Bibliografía

1. Ramos JM, García-Navarro MM, González de la Aleja MP, et al. Seasonal influenza in octogenarians and nonagenarians admitted to a general hospital: epidemiology. [HYPERLINK "http://paperpile.com/b/vHQaHs/SzKz"](http://paperpile.com/b/vHQaHs/SzKz), clinical presentation and prognostic factors. *Rev Esp Quimioter*. 2016; 29: 296-301.
2. Gripe (estacional) [Internet]. World Health Organization. [cited 2018 Nov 18]. Available from: [http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
3. Lee N, Choi KW, Chan PK, et al. Outcomes of adults hospitalised with severe influenza. *Thorax*. 2010; 65: 510-5.
4. Abraham MK, Perkins J, Vilke GM, et al. Influenza in the Emergency Department: Vaccination, [HYPERLINK "http://paperpile.com/b/vHQaHs/wmHR"](http://paperpile.com/b/vHQaHs/wmHR)Diagnosis, and Treatment: Clinical Practice Paper Approved by American Academy of Emergency Medicine Clinical Guidelines Committee. *J Emerg Med*. 2016; 50: 536-42.
5. Collins LF, Anderson BD, Gray GC. [HYPERLINK "http://paperpile.com/b/vHQaHs/yjxnX"](http://paperpile.com/b/vHQaHs/yjxnX)A Case of Influenza A (H3N2) Complicated by Community-Acquired Pneumonia and Death in a Young Healthy Adult during the 2013-2014 Season. *Front Public Health*. 2017; 5: 1.
6. Vestergaard LS, Nielsen J, [KHYPERLINK "http://paperpile.com/b/vHQaHs/mmzGg"](http://paperpile.com/b/vHQaHs/mmzGg)rause TG, et al. Excess all-cause and influenza-attributable mortality in Europe, December 2016 to February 2017. *Euro Surveill* [Internet]. 2017;22(14). Available from: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.14.30506>
7. Yang J-R, Hsu S-Z, Kuo C-Y, et al. An epidemic surge of influenza A(H3N2) virus [HYPERLINK "http://paperpile.com/b/vHQaHs/zc1UZ"](http://paperpile.com/b/vHQaHs/zc1UZ) at the end of the 2016-2017 season in Taiwan with an increased viral genetic heterogeneity. *J Clin Virol*. 2018; 99-100: 15-21.
8. Shenoy ES, Lai PS, Shepard J-AO, et al. CASE RECORDS of the MASSACHU [HYPERLINK "http://paperpile.com/b/vHQaHs/6aJnY"](http://paperpile.com/b/vHQaHs/6aJnY)SETTS GENERAL HOSPITAL. Case 39-2015. A 22-Year-Old Man with Hypoxemia and Shock. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2456-66.
9. Doi M, Masao DO, Takao S, et al. Two Cases of [HYPERLINK "http://paperpile.com/b/vHQaHs/vp2vy"](http://paperpile.com/b/vHQaHs/vp2vy) Severe Bronchopneumonia due to Influenza A (H3N2) Virus. Detection of Influenza Virus Gene Using Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction. *Intern Med*. 2001; 40: 61-7.



10. Valentini R. ReflexionHYPERLINK "<http://paperpile.com/b/vHQaHs/IptKm>"es desde la Terapia Intensiva luego de la pandemia de virus de influenza H1N1-2009. *Rev Am Med Resp.* 2009; 9: 140-8.
11. Ríos FG, Estenssoro E, Villarejo F, et al. Lung function and organ dysfunctions in 178 patients requiring mechanical ventilation during the 2009 influenza A (H1N1) pandemic. *Crit Care.* 2011; 15: R201.
12. Raffo L. EpideHYPERLINK "<http://paperpile.com/b/vHQaHs/5XrFd>"mia de influenza a (h1n1) en la argentina experiencia del hospital nacional profesor alejandro posadas. *Medicina (B Aires).* 2009; 69: 393-423.
13. Aquino-Esperanza J, Rodriguez PO, Boughen S, et al. Enfermedad Respiratoria grave En Terapia Intensiva Durante La Pandemia por el virus de Influenza A (H1N1) 2009. *Medicina.* 2010; 70: 401-7.
14. Parke RL, McGuinness SP, Eccleston ML. A Preliminary Randomized Controlled HYPERLINK "<http://paperpile.com/b/vHQaHs/Q1cTi>"Trial to Assess Effectiveness of Nasal High-Flow Oxygen in Intensive Care Patients. *Respir Care.* 2011; 56: 265-70.
15. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J [Internet].* 2017;50(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02426-2016>
16. Frat J-P, Thille AW, Mercat A, et al. High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2185-96.
17. Peters SG, HoleHYPERLINK "<http://paperpile.com/b/vHQaHs/ehty2>"ts SR, Gay PC. High-flow nasal cannula therapy in do-not-intubate patients with hypoxemic respiratory distress. *Respir Care.* 2013; 58: 597-600.
18. Joshi N, Estes MK, Shipley K, et al. Noninvasive VHYPERLINK "<http://paperpile.com/b/vHQaHs/yF1hv>"entilation For Patients In Acute Respiratory Distress: An Update. *Emerg Med Pract.* 2017; 19: 1-20.
19. Rello J, Pérez M, Roca O, et al. High-flow nasal therapy in adultsHYPERLINK "<http://paperpile.com/b/vHQaHs/YtIFA>" with severe acute respiratory infection: a cohort study in patients with 2009 influenza A/H1N1v. *J Crit Care.* 2012; 27: 434-9.
20. Crotty MP, Meyers S, Hampton N, et HYPERLINK "<http://paperpile.com/b/vHQaHs/namRE>"al. Epidemiology, Co-Infections, and Outcomes of Viral Pneumonia in Adults: An Observational Cohort Study. *Medicine* 2015; 94: e2332.
21. Di Libero M, Gañete MJ, López Furst A, MykietHYPERLINK "<http://paperpile.com/b/vHQaHs/1790P>"iuk C, Nemirovsky C, Osuna C, Pensotti P, Scapellato G. Neumonía Adquirida De La Comunidad En Adultos. Recomendaciones Sobre Su Atención. *Medicina.* 2015;75:245-57.
22. RedfHYPERLINK "<http://paperpile.com/b/vHQaHs/tGHDe>"ield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* HYPERLINK "<http://paperpile.com/b/vHQaHs/tGHDe>"2016; 375: 1868-77.
23. Kuszniierz G, Cociglio R, Beltramino JC, et al. [Monitoring of activity ofHYPERLINK "<http://paperpile.com/b/vHQaHs/DnJzZ>" influenza in Santa Fe, Argentina, 2005-2010]. *Rev Chilena Infectol.* 2014; 31: 131-8.
24. Chaves SS, Aragon D, Bennett N, et al. Patients hospitalized with laboratory-conHYPERLINK "<http://paperpile.com/b/vHQaHs/GO5at>"firmed influenza during the 2010-2011 influenza season: exploring disease severity by virus type and subtype. *J Infect Dis.* 2013; 208: 1305-14.
25. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40: 373-83.
26. Silvina HYPERLINK "<http://paperpile.com/b/vHQaHs/WCkly>"Bustos Fernanda Bonet. Análisis descriptivo de los casos de gripe a (h1n1) notificados durante la pandemia de 2009 en la región sanitaria v de la provincia de buenos aires, argentina. *Rev Argent Salud Pública.* 2010; 1: 6-10.
27. Kuszniierz G, Uboldi A, Sosa G, et al. Clinical features of the hospitalized patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Santa Fe, Argentina. *Influenza Other Respi Viruses.* 2013; 7: 410-7.
28. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012; 307: 2526-33.
29. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of the Sp o 2 /F io 2 Ratio and the Pa o 2 /F io 2 Ratio in Patients With Acute Lung Injury or ARDS. *Chest.* 2007; 132: 410-7.
30. Kernick J, Magarey J. What is the evidence for the use of high flow nasal cannula HYPERLINK "<http://paperpile.com/b/vHQaHs/krTZe>"oxygen in adult patients admitted to critical care units? A systematic review. *Aust Crit Care.* 2010; 23: 53-70.