



ARTÍCULO ESPECIAL

Valoración del potencial donante de órganos y tejidos en el seno de la pandemia por gripe A H1N1

C. Chamorro^{a,b,*}, E. Palencia^{c,d}, M.A. Bodí^{e,f} y G. Garrido^g

^aServicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^bOficina Regional de Coordinación de Trasplantes de la Comunidad de Madrid, Madrid, España

^cServicio de Medicina Intensiva, Hospital Infanta Leonor, Madrid, España

^dSociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), Madrid, España

^eServicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, España

^fCoordinadora de Trasplantes, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, España

^gOrganización Nacional de Trasplantes (ONT), Madrid, España

Recibido el 19 de octubre de 2009; aceptado el 11 de noviembre de 2009

Disponible en Internet el 5 de diciembre de 2009

PALABRAS CLAVE

Gripe A;
H1N1;
Donación de órganos;
Transmisión de
infecciones

Resumen

La pandemia de gripe A H1N1 supone un reto para el sistema sanitario, en general, y para las unidades de cuidados intensivos (UCI), en particular, por lo que tendrá sin duda repercusiones sobre el proceso de donación de órganos y tejidos. Por una parte, en un escenario posible de escasez de camas de la UCI y de dificultades para mantener la actividad quirúrgica a un ritmo normal, será necesario realizar un esfuerzo para crear las condiciones que aseguren el mantenimiento de la actividad trasplantadora, que no debe considerarse una actividad electiva.

El otro problema relacionado con el impacto de la pandemia sobre la donación de órganos es la posibilidad de que un donante con gripe pueda transmitir la enfermedad vírica a los receptores. El presente trabajo tiene como objetivo clarificar esta cuestión, y revisar los datos existentes sobre la posibilidad de transmisión del virus de la gripe con los órganos o los tejidos trasplantados, las recomendaciones que se han dado en otros países y las que ha elaborado un grupo de trabajo ad hoc, constituido por representantes de la Organización Nacional de Trasplantes, del Ministerio de Sanidad y Política Social, de las coordinaciones autonómicas de trasplantes y de diversas sociedades científicas, incluida la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias.

© 2009 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlos.chamorroj@salud.madrid.org (C. Chamorro).

KEYWORDS

Influenza A;
H1N1;
Organ donation;
Infection transmission

Evaluation of the potential organ and tissue donor within the pandemic of influenza H1N1

Abstract

The pandemic strain of H1N1 supposes a challenge to the health care system in general and for Intensive Care Units (ICU) in particular. Therefore, it will undoubtedly have repercussions on the organ and tissue donation process.

In a possible scenario of bed shortage in the ICU and difficulties in maintaining the surgical activity at a normal pace, a significant effort must be made to assure the maintenance of normal transplant activity, which should not be considered as an elective surgical procedure.

Another problem related with the impact of the pandemic on the organ donation process is the possibility that a donor with influenza virus could transmit the disease to recipients. This work aims to clarify this issue, reviewing existing data on the potential transmission of influenza viruses with transplanted organs or tissue, the recommendations published in other countries and those developed in Spain by an ad hoc work group that is made up by representatives from the National Transplant Organization, the Ministry of Health and Social Policy, Regional Offices of Transplant Coordination, and various scientific societies, including SEMICYUC.

© 2009 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

La transmisión de enfermedades infecciosas a través de la donación y, en especial, de las enfermedades virales es un hecho bien conocido¹. Los recientes casos de transmisión de la encefalitis del Nilo son un ejemplo claro de la necesidad de extremar la valoración clínica y analítica de todos los potenciales donantes de órganos². La actual pandemia de gripe H1N1 nos sitúa ante una nueva situación, la de valorar y decidir si los órganos y los tejidos de un potencial donante, ya sea infectado, colonizado por el virus o con un contacto reciente con enfermos de gripe, pueden trasplantarse sin riesgo para el receptor, que por definición es un paciente inmunodeprimido³.

Actualmente, ningún estudio publicado ha dirigido sus investigaciones a la potencialidad de transmisión de la gripe estacional a través de la donación de órganos. A esta falta de estudios se une la diversidad de cepas de influenza productoras de las predecibles y periódicas epidemias estacionales de gripe o de las impredecibles pandemias, como la actual. Diferencias en cuanto al tropismo, a la capacidad de replicación y de diseminación e incluso a la inducción de una respuesta inflamatoria generalizada provocada por la activación de las células infectadas, en especial de los macrófagos, hace que sea difícil la generalización del comportamiento patogénico del virus influenza^{4,5}.

En general, estos virus tienen un especial tropismo y patogenicidad sobre el árbol respiratorio. Las manifestaciones extrapulmonares que habitualmente acompañan a la sintomatología respiratoria, como la fiebre, la cefalea, el malestar general y las mialgias, suelen producirse mediante la liberación de citocinas y de otros mediadores de la inflamación⁶. Por este motivo, el primer paso para la valoración como donante de un fallecido en muerte encefálica con infección probada o sospechada por influenza es considerar si la infección es localizada, en cuyo caso sólo habría que descartar los pulmones o si estamos ante una infección generalizada con viremia de tal

patogenicidad que obligaría a descartar al fallecido como donante. Actualmente, las únicas experiencias con trasplante de órganos procedentes de donantes con infección por influenza A H1N1, constatada por la positividad de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR), se han realizado en Australia, sin que se hayan comunicado casos de transmisión.

Este documento pretende dar unas recomendaciones generales para la valoración del potencial donante en el seno de la pandemia de gripe producida por la cepa A H1N1. Para su elaboración, se han tenido en cuenta las recomendaciones hechas por países que tienen o han tenido la primera oleada de la pandemia, como Australia y Argentina, así como las conclusiones elaboradas tras la revisión sistemática de la literatura médica. Estas recomendaciones están realizadas por médicos intensivistas con distintos niveles de responsabilidad asistencial y miembros de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), y son parte del documento de consenso sobre donación y trasplante en relación con la gripe A⁷. En este documento de consenso, elaborado en septiembre del 2009 y difundido por la ONT, han participado miembros del Grupo de Estudio de Infección en Pacientes Trasplantados (GESITRA), de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), de la Sociedad Española de Nefrología (SEN), de la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH), de la Sociedad Española de Cardiología (SECA), de la Sociedad Española de Patología Respiratoria (SEPAR), del Grupo Español de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (GETH), de las coordinaciones autonómicas de trasplantes, de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Política Social y de la ONT.

Recomendaciones publicadas por otras sociedades científicas

La falta de experiencia y de estudios publicados se refleja en la disparidad de las recomendaciones realizadas por

Tabla 1 Recomendaciones realizadas por distintos países para la valoración del potencial donante en el seno de la pandemia por el virus influenza A H1N1

	Argentina, 07-07-2009	Australia, 06-08-2009	Reino Unido, 20-08-2009	España, 18-09-2009
Donante con síntomas, Rx de tórax normal y RT-PCR negativa	Estudiar como donante convencional	Estudiar como donante convencional	No especificado	Estudiar como donante convencional
Donante con síntomas, Rx de tórax normal y RT-PCR positiva	Excluir el pulmón. El resto sólo urgencias, consentimiento informado	Excluir el pulmón, válido si el donante ha recibido > 48 h tratamiento con oseltamivir. El resto depende de la decisión de equipos de trasplante y consentimiento informado.	No recomendada. Decisión final por equipos de trasplante. No usar los pulmones	Excluir el pulmón, válido si el donante ha recibido > 48 h tratamiento con oseltamivir. El resto depende de la decisión de equipos de trasplante y consentimiento informado.
Donante con síntomas, Rx de tórax normal y RT-PCR desconocida	Sólo urgencias, consentimiento informado	Excluir el pulmón. El resto depende de la decisión de equipos de trasplante y consentimiento informado.	No recomendada. Decisión final por equipos de trasplante. No usar los pulmones	Se actuará como si tuviera RT-PCR positiva
Donante sin síntomas, con Rx de tórax patológica y RT-PCR negativa	Estudiar como donante convencional	Estudiar como donante convencional	No especificado	Estudiar como donante convencional
Donante sin síntomas, con Rx de tórax patológica y RT-PCR positiva	Se descarta donación	No especificado	No especificado	Excluir al pulmón y al intestino. El resto de los órganos válidos. Necesidad de consentimiento informado
Donante sin síntomas, con Rx de tórax patológica y RT-PCR desconocida	Se descarta donación	No especificado	No especificado	Donación del pulmón y del intestino a juicio de equipos trasplantadores. El resto de los órganos válidos
Donante con síntomas, Rx patológica y RT-PCR negativa	Estudiar como donante convencional	Estudiar como donante convencional	No especificado	Estudiar como donante convencional. Donación del pulmón y el intestino a juicio de equipos trasplantadores
Donante con síntomas, Rx de tórax patológica y RT-PCR positiva	Se descarta donación	No especificado	Se descarta donación	Si el fallecido estaba ingresado por neumonía, se descarta la donación. Si el hallazgo de la Rx ha sido casual, se valora la donación (excepto el pulmón y el

Tabla 1 (continuación)

	Argentina, 07-07-2009	Australia, 06-08-2009	Reino Unido, 20-08-2009	España, 18-09-2009
Donante con síntomas, Rx de tórax patológica y RT-PCR desconocida	Se descarta donación	No especificado		intestino) con aceptación de equipos y consentimiento informado Si el fallecido estaba ingresado por neumonía, se descarta la donación. Si el hallazgo de la Rx ha sido casual, se valora la donación (excepto el pulmón y el intestino) con aceptación de equipos y consentimiento informado
Donante con antecedentes de gripe H1N1	No especificado	No especificado	Válido si han transcurrido 10 días desde el inicio y hay buena evolución	Válido si han transcurrido 10 días desde el inicio y hay buena evolución

RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real; Rx: radiografía.

sociedades científicas de los diferentes países. En algunos casos son ambiguas y en otros casos no distinguen entre el potencial donante infectado por virus influenza con infección grave y, por tanto, con una radiografía patológica, y la de aquellos que han tenido o tienen una infección no grave y una radiografía normal (tabla 1).

El 7 de julio del 2009 diferentes sociedades científicas de Argentina relacionadas con la donación y el trasplante de órganos elaboraron un documento que se puede resumir en las siguientes consideraciones⁸:

1. El donante con sintomatología de gripe, con radiografía de tórax normal y con RT-PCR negativa se considera como donante convencional.
2. El donante con sintomatología de gripe, con radiografía de tórax normal y con RT-PCR positiva se excluye como donante pulmonar. El resto de los órganos pueden trasplantarse para receptores en situación de urgencia con el consentimiento informado del receptor. Se recomienda tratar con oseltamivir al donante y al receptor.
3. En el donante con sintomatología de gripe, con radiografía de tórax normal e imposibilidad de realización de RT-PCR positiva se pueden extraer todos los órganos, y queda a criterio de los centros de trasplante su implantación tras el consentimiento informado del receptor. Se recomienda tratar con oseltamivir al donante y al receptor.
4. En el donante sin sintomatología de gripe y con radiografía de tórax patológica se debe solicitar RT-PCR. Si ésta es positiva o no se puede realizar, se excluye la donación.
5. En el donante con sintomatología de gripe, con radiografía de tórax patológica se solicitará RT-PCR. Si es negativa, se valorará igual que un donante con neumonía intrahospitalaria o extrahospitalaria. Si es positiva o no se puede realizar, se excluirá la donación.

Las autoridades sanitarias de Australia y Nueva Zelanda publicaron sus recomendaciones el 6 de agosto del 2009⁹. En ellas se resalta la baja potencialidad de viremia del virus H1N1, por lo que concluyen que un donante con gripe H1N1 es válido para donar todos los órganos, excepto los pulmones. La decisión final de trasplantar los órganos dependerá de los equipos de trasplante y de la aceptación del riesgo por parte del paciente. También se considera que los pulmones de un donante con RT-PCR positiva que hubiera recibido al menos 48 h de tratamiento con oseltamivir podrían utilizarse. Todos los receptores de donantes con RT-PCR positiva deben recibir al menos 5 días de oseltamivir.

Las recomendaciones publicadas por el Advisory Committee on the Safety of Blood, Tissues and Organs (SaBTO) del Reino Unido son más restrictivas¹⁰, y no recomiendan el uso de los órganos de potenciales donantes con infección confirmada o sospechada por influenza, salvo que hubieran recibido 10 días de tratamiento con oseltamivir. Sin embargo, considera que la decisión final debe ser de los equipos de trasplante sopesando el riesgo beneficio del receptor y en todo caso tratando al receptor. Pueden ser donantes los que han presentado la infección y han

transcurrido al menos 10 días desde el inicio de los síntomas; se debe constatar su buena evolución.

La United Network for Organ Sharing (UNOS) en un informe del 2 de septiembre del 2009 recomienda no utilizar los pulmones ni el intestino de los donantes infectados por H1N1, y considera aceptable el trasplante del resto de los órganos a juicio de los equipos de trasplante y con información al receptor. En este caso recomiendan administrar antivirales tanto al donante como al receptor¹¹.

La International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) en un informe del 15 de mayo del 2009 recomienda no usar los pulmones de donantes con sospecha o infección probada por influenza H1N1. Asimismo, en los donantes con infección probada, sólo recomienda el uso del corazón si el potencial donante ha recibido tratamiento antivírico apropiado¹².

Patogenicidad del virus influenza y su potencial transmisión a través de los órganos trasplantados

Como se ha comentado previamente, no existe experiencia ni casos publicados en cuanto a la potencialidad de transmisión del virus H1N1 a través de la donación. La mayoría de las recomendaciones están basadas en revisiones de casos, en signos de autopsia y en opiniones que comparan las infecciones provocadas por las distintas cepas de virus influenza en pacientes, ya sean trasplantados o no¹³⁻¹⁵.

Existen pocos estudios publicados sobre la posible existencia de viremia en el curso de una infección por influenza, la mayoría se realizaron hace más de 40 años. En la década de 1950 y tras la demostración de partículas virales en tejidos extrapulmonares de humanos y de animales, ya se sospechaba de la posible existencia de viremia en el curso de esta infección¹⁶⁻¹⁸. En la década de 1960, Naficy en 1963¹⁹ y Khakpour et al en 1969²⁰, se describen los primeros casos de viremia durante la fase precoz de la infección por influenza. A éstos siguieron otras publicaciones²¹⁻²⁴, entre las que destaca la de Ray et al²⁴ en 1989, que describen a 3 pacientes con miocarditis asociada a viremia por influenza, una de ellas producida por la cepa H1N1. En todas estas publicaciones se resalta que la posibilidad de viremia es muy baja en los casos de gripe no complicada. Posteriormente, en una revisión publicada en 1995, Mori et al²⁵ indicaron que la viremia por influenza probablemente se produce por entrada en la sangre a través de las paredes de los alvéolos infectados.

La epidemia por la influenza aviar H5N1 ha dado un impulso especial a la investigación de la patogenicidad de la influenza²⁶⁻²⁹. En este caso se demuestra la especial agresividad de esta variante, que produce una mortalidad del 60% en los pacientes afectados y en las que se aísla el virus fuera del tracto respiratorio, incluyendo la sangre, el hígado y los riñones; particularidad infrecuente en el curso de la gripe estacional.

Actualmente no se conoce la capacidad de producir viremia de la cepa H1N1. En las publicaciones donde se describen los primeros casos mortales producidos por este virus no se investiga este hecho³⁰⁻³⁷. Sin embargo, experiencias no publicadas constatan viremia en los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo y fallo multiorgánico.

Recomendaciones de actuación

Las recomendaciones que se describen están elaboradas de acuerdo con la interpretación y la valoración de lo anteriormente expuesto y de la revisión de la literatura médica hasta el 15 de octubre de 2009. La aparición de nuevos datos o de estudios dirigidos en este campo pueden variar o matizar las siguientes recomendaciones. De todas formas, no hay que olvidar que todo proceso de donación y trasplante de órganos supone una balanza entre el beneficio de salvar una vida y el riesgo de transmitir al donante una infección o un tumor no detectado (fig. 1).

1. Actitud ante un donante con gripe A confirmada por RT-PCR:
 - 1.1. que fallece con distrés respiratorio y fallo multiorgánico o que fallece estando ingresado en hospital, ya sea en planta de hospitalización convencional o de la UCI, por neumonía grave por gripe A → se descarta el donante;
 - 1.2. que fallece con infiltrado pulmonar que no ha producido grave sintomatología ni ha requerido ingreso hospitalario por este motivo → se descarta el pulmón y el intestino (se hará una valoración cuidadosa de los órganos extrapulmonares);
 - 1.3. que fallece sin condensación pulmonar (radiografía de tórax normal) → todos los órganos son válidos, excepto el pulmón y el intestino (el pulmón se podrá valorar sólo si el donante lleva más de 48 h de tratamiento antivírico y para receptores en situación de urgencia).
2. Actitud ante un donante con sospecha de gripe A (por sintomatología clínica o contacto).

En el caso de sospecha por sintomatología clínica (tabla 2) se pedirá RT-PCR, pero no se parará el proceso de donación por no tener el resultado (en el caso de que se decida esperar al resultado de la RT-PCR, el retraso no debe poner en riesgo la donación).

 - 2.1. El resultado de la PCR es (+) → si tiene infiltrado radiográfico se actúa como en el punto 1.2; si no tiene infiltrado radiográfico se actúa como en el punto 1.3, es decir, todos los órganos son válidos, menos los pulmones y el intestino.
 - 2.2. El resultado de la PCR es (–) → todos los órganos del donante serán válidos.
 - 2.3. No hay resultado de PCR en el momento de la donación → se actúa como si la PCR fuera (+). En caso de trasplante se informará del resultado a los equipos trasplantadores.
 - 2.4. Donante con sospecha de gripe A por contacto (tabla 2) → se procederá igual que en el donante con sospecha de gripe A por sintomatología clínica, pero se incidirá en obtener de forma urgente los resultados de la PCR, ya que existe mayor probabilidad de que ésta sea negativa y así se podrían utilizar los pulmones y el intestino.
3. Actitud ante un donante con historia previa de gripe A.

Si han pasado más de 10 días desde el inicio de los síntomas y se ha observado una evolución satisfactoria todos los órganos serán válidos. Se tomarán muestras para RT-PCR.

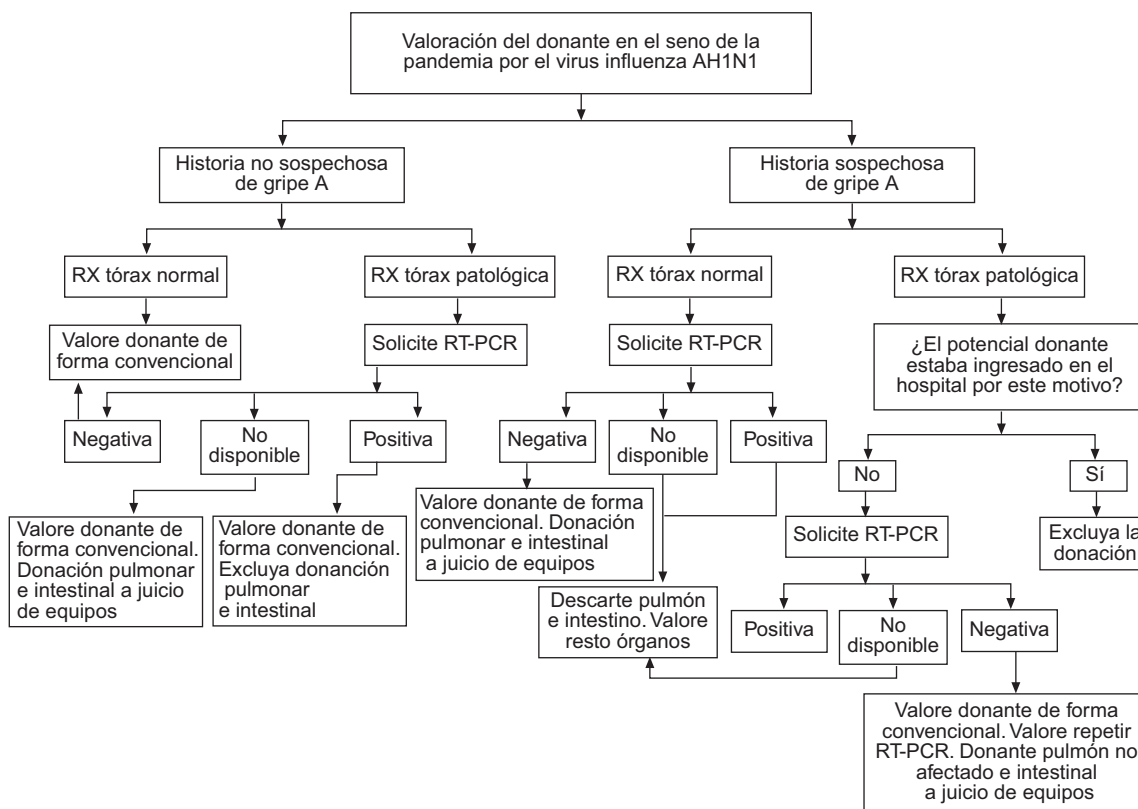


Figura 1 Algoritmo de decisión ante un potencial donante en el seno de la pandemia por el virus influenza A H1N1. RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real; Rx: radiografía.

Tabla 2 Criterios de sospecha clínica o sospecha por contacto

Sospecha clínica: sintomatología: fiebre > 38 °C y al menos 2 signos o síntomas de infección respiratoria aguda (tos, dificultad respiratoria, cefalea, rinorrea, dolor de garganta, mialgia y malestar general que pueden ir acompañados de diarrea y vómitos) en ausencia de otra causa conocida

Sospecha de contacto: todo aquel que ha mantenido estrecha proximidad (vivir en el mismo domicilio o personal sanitario que se ha mantenido a menos de 1 m sin las medidas adecuadas de protección) con un caso confirmado o probable en los 7 días previos a la aparición de los síntomas

4. Actitud ante un donante en el seno de epidemia declarada, con alteración en la radiografía de tórax, pero sin sospecha de gripe A. Se consideran válidos todos los órganos. En el caso de que los pulmones a pesar de la alteración radiológica puedan ser ofertables se pedirá RT-PCR, pero no se parará el proceso de donación por no tener el resultado (en el caso de que se decida esperar al resultado de la PCR, el retraso por la espera del resultado no debe poner en riesgo la donación). Mientras se obtiene el resultado de la RT-PCR o en caso de ser éste desconocido, se ofertarán los pulmones y los propios equipos pulmonares serán quienes decidan su aceptación o no.
5. Tratamiento del donante con gripe A. Se administrará lo más precozmente posible oseltamivir a dosis de 150 mg/12 h. Si se va a utilizar el pulmón se requiere al menos 48 h de tratamiento.
6. Donación de los tejidos. Realizar PCR y esperar resultado. Si el resultado de la PCR es (+) se descartarán los tejidos.
7. Recomendaciones generales. Las muestras de rutina para la realización de la RT-PCR son de frotis nasofaríngeo. En el supuesto de neumonía sospechosa por gripe A y RT-PCR negativa, se recomienda realizar RT-PCR de una muestra que contenga células epiteliales del tracto respiratorio inferior, como el aspirado bronquial, el cepillado bronquial o el lavado broncoalveolar. El tratamiento general del paciente con neumonía grave por virus de la gripe A H1N1 se detalla en el plan de contingencia de la SEMICYUC^{38,39}. En los casos de receptores que reciban un órgano procedente de un donante con gripe A confirmada se recogerá este hecho en el consentimiento informado y se informará al receptor de la posibilidad (aunque remota) de transmisión del virus.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Kumar D, Humar A. Emerging viral infections in transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis.* 2005;18:337–41.
- Iwamoto M, Jernigan DB, Guasch A, Trepka MJ, Blackmore CG, Hellinger WC, et al. Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med.* 2003;348:2196–203.
- Watson R. Swine flu could come back in more virulent form after summer, European experts say. *BMJ.* 2009;338:b1792.
- Likos AM, Kelvin DJ, Cameron CM, Rowe T, Kuehnert MJ, Norris PJ, et al. Influenza viremia and the potential for blood-borne transmission. *Transfusion.* 2007;47:1080–8.
- Mok KP, Wong CH, Cheung CY, Chan MC, Lee SM, Nicholls JM, et al. Viral genetic determinants of H5N1 Influenza viruses that contribute to cytokine dysregulation. *J Infect Dis.* 2009;200:1104–12.
- Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:718–25.
- Recomendaciones de actuación ante donantes con diagnóstico o sospecha de gripe A. Grupo operativo de la Comisión de donación y trasplante en relación con la gripe A [consultado 10/2009]. Disponible en: http://www.ont.es/Consenso?id_no_do=263&accion=0&accion=0&keyword=&auditoria=F
- Procuración y trasplante en el contexto de la epidemia de gripe A H1N1 en Argentina. Documento de consenso INCUCAL, CUCABAI, Buenos Aires Trasplante, SAT, SATI, y SADI [consultado 10/2009]. Disponible en: <http://www.cucaiba.gba.gov.ar/gripeA.htm>
- Guideline for assessing and managing the posible risk of transmission of influenza (including H1N1) from deceased organ donors to transplant recipients in Australia & New Zealand.
- Advisory Committee on the Safety of Blood, Tissues and Organs (SaBTO). Advice concerning organ donation and H1N1 (Swine) flu [consultado 10/2009]. Disponible en: <http://www.hsj.co.uk/Journals/2/Files/2009/8/21/Advice%20concerning%20organ%20donation%20and%20H1N1.pdf>
- OPTN/UNOS Guidance Regarding H1N1 and Implications for Transplantation [consultado 10/2009]. Disponible en: <http://www.unos.org/news/newsDetail.asp?id=1292>
- International Society of Heart and Lung Transplantation. Advisory statement on the implications of pandemic Influenza for thoracic organ transplantation [consultado 10/2009]. Disponible en: <http://www.isHLT.org/ContentDocuments/ISHLTInfluenzaPandemicRapidAdvisory.pdf>
- Kuiken T, Taubenberger JK. Pathology of human influenza revisited. *Vaccine.* 2008;26:D59–66.
- Arabi Y, Gomersall CD, Ahmed QA, Boynton BR, Memish ZA. The critically ill avian influenza A (H5N1) patient. *Crit Care Med.* 2007;35:1397–403.
- Peiris JS, Poon LL, Guan Y. Emergence of a novel swine-origin influenza A virus (S-OIV) H1N1 virus in humans. *J Clin Virol.* 2009;45:169–73.
- Hamre D, Appel J, Loosli CG. Viremia in mice with pulmonary influenza A virus infections. *J Lab Clin Med.* 1956;47:182–93.
- Oseasohn R, Adelson L, Kaji M. Clinicopathologic study of thirty-three fatal cases of Asian influenza. *N Engl J Med.* 1959;260:509–18.
- Kaji M, Oseasohn R, Jordan Jr. WS, Dingle JH. Isolation of Asian virus from extrapulmonary tissues in fatal human influenza. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1959;100:272–5.
- Naficy K. Human influenza infection with proved viremia. Report of a case. *N Engl J Med.* 1963;269:964–6.
- Khakpour M, Saidi A, Naficy K. Proved viraemia in Asian influenza (Hong Kong variant) during incubation period. *Br Med J.* 1969;4:208–9.
- Lehmann NI, Gust ID. Viraemia in influenza. A report of two cases. *Med J Aust.* 1971;2:1166–9.
- Roberts GT, Roberts JT. Postsplenectomy sepsis due to influenzal viremia and pneumococemia. *Can Med Assoc J.* 1976;115:435–7.
- Ritova VV, Schastnyi EI, Ratushkina LS, Shuster IY. Investigation of the incidence of influenza A viraemia caused by virus strains circulating among children in 1968–1977. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol.* 1979;23:35–41.
- Ray CG, Icenogle TB, Minnich LL, Copeland JG, Grogan TM. The use of intravenous ribavirin to treat influenza virus-associated acute myocarditis. *J Infect Dis.* 1989;159:829–36.
- Mori I, Komatsu T, Takeuchi K, Nakakuki K, Sudo M, Kimura Y. Viremia induced by influenza virus. *Microb Pathog.* 1995;19:237–44.
- To KF, Chan PK, Chan KF, Lee WK, Lam WY, Wong KF, et al. Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus. *J Med Virol.* 2001;63:242–6.
- De Jong MD, Bach VC, Phan TQ, Vo MH, Tran TT, Nguyen BH, et al. Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med.* 2005;352:686–91.
- De Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, Hien VM, Smith GJ, Chau TN, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med.* 2006;12:1203–7.
- Chutinimitkul S, Bhattarakosol P, Srisuratanon S, Eiamudomkan A, Kongsomboon K, Damrongwatanapokin S, et al. H5N1 influenza A virus and infected human plasma. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:1041–3.
- Pérez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de León S, Hernández M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med.* 2009;361:680–9.
- Rello J, Rodríguez A, Ibañez P, Socías L, Cebrian J, Marques A, et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit Care.* 2009;13:R148.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection—Michigan, June 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:749–52.
- Raffo L. Influenza A (H1N1) epidemic in Argentina. Experience in a National General Hospital (Hospital Nacional Alejandro Posadas). *Medicina (B Aires).* 2009;69:393–423.
- The ANZIC Influenza Investigators. Critical Care Services and 2009 H1N1 Influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med.* 2009;361:1925–34. Epub 2009 Oct 8.
- Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med.* 2009;361:1935–44. Epub 2009 Oct 8.
- Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macías AE, Pinto R, Espinosa-Pérez L, De la Torre A, et al. Critically ill patients with 2009 Influenza A (H1N1) in Mexico. *JAMA.* 2009;302:1880–7. Epub 2009 Oct 12.
- Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al. Critically ill patients with 2009 Influenza A (H1N1) infection in Canada. *JAMA.* 2009;302:1872–9. Epub 2009 Oct 12.
- Plan de contingencia de la SEMICYUC gripe A (H1N1). [consultado 10/2009]. Disponible en: http://www.semicyuc.org/sites/default/Plan_Contingencia_MSyPS_5_10_ok.pdf
- Rodríguez A, Lisboa T, Díaz E, Rello J, León C. De la seguridad a la prevención: gripe A (H1N1), un nuevo desafío para los intensivistas. *Med Intensiva.* 2009;33:265–6.