

Morbilidad y mortalidad de los pacientes con síndrome de distress respiratorio agudo/injuria pulmonar aguda por Influenza A H1N1 que requirieron soporte cardiopulmonar en un hospital general.

Morbidity and mortality of patients with acute respiratory distress syndrome/acute pulmonary injury due to influenza A H1N1 who required cardiopulmonary support in a general hospital.

Jaime Zegarra ¹, Mónica Meza ², Willy Porras ³, Carla Cornejo ³, Luis Granados ³, Alfredo Díaz ³, Enrique Valdivia ³, Gisel Arroyo ³, Eduardo Gotuzzo ⁴, Claudia Ugarte ⁵, Antonio Hernández ⁶

RESUMEN

Objetivo: Determinar la morbilidad y mortalidad de los pacientes con síndrome de *distress* respiratorio agudo (SDRA)/injuria pulmonar aguda (IPA) por Influenza A H1N1 que requirieron soporte cardiopulmonar en un hospital general. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo, tipo serie de casos. Se revisaron las historias clínicas, las hojas de monitoreo ventilatorio y hemodinámico de los pacientes con SDRA/IPA secundario a Influenza A H1N1 atendidos en el Servicio de Cuidados Intensivos Generales (SCIG) del Hospital Nacional Cayetano Heredia entre mayo y setiembre de 2009. El diagnóstico de Influenza A H1N1 se realizó por PCR-RT. **Resultados:** Se atendieron 99 pacientes con Influenza A H1N1, 9 ingresaron al SCIG por SDRA/IPA; cinco requirieron ventilación mecánica invasiva (VMI), tres ventilación mecánica no invasiva y uno no requirió soporte ventilatorio. La edad promedio fue 43,3 ± 18,3 años; el tiempo de enfermedad 8 ± 3 días. Al ingreso, el 100% tuvo fiebre y disnea, el score APACHE

¹ Médico Asistente del Servicio de Cuidados Intensivos Generales del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Profesor auxiliar, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Médico Jefe del Servicio de Cuidados Intensivos Generales del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Profesor auxiliar del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina Alberto Hurtado de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

³ Médico Asistente del Servicio de Cuidados Intensivos Generales del Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Perú.

⁴ Médico Jefe del Departamento de Enfermedades Infecciosas y Tropicales del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Profesor Principal, Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

⁵ Médico Jefe del Departamento de Emergencia y Cuidados Críticos del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

⁶ Médico Internista. Profesor auxiliar, Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

II fue $10,5 \pm 4,1$ y el SOFA $5,6 \pm 3,2$; el $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ $96,74 \pm 28,6$. En 4/5 pacientes en VMI el $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ a las 12 h y al final de la ventilación mecánica fue < 200 . La presión en cuña estimada fue $15,69 \pm 3,6$ y el índice cardiaco por *doppler* esofágico $2,4 \pm 0,34$. La TGO fue $160 \pm 152,15$, DHL $2366,33 \pm 1862,13$ y CPK $216 \pm 298,25$. Todos los pacientes recibieron Oseltamivir 150 mg cada 12 h por 10 días. Cuatro pacientes fallecieron. **Conclusiones:** Los pacientes con SDRA/IPA por Influenza A H1N1, fueron adultos jóvenes, con tiempo de enfermedad prolongado; con fiebre, disnea y linfopenia; sin compromiso cardiovascular y con hipoxemia refractaria como causa de muerte.

PALABRAS CLAVE: Subtipo H1N1 del virus de la Influenza A, Síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión pulmonar aguda. (**Fuente:** DeCS, BIREME)

SUMMARY

Objective: To determine the morbidity and mortality patterns of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS)/acute pulmonary injury (API) due to influenza A H1N1 who required cardiopulmonary support in a general hospital. **Methods:** Retrospective case series. Clinical charts, mechanical ventilation and hemodynamic monitoring charts of patients with ARDS/API due to influenza A H1N1 admitted to the general intensive care unit (GICU) of Hospital Nacional Cayetano Heredia from May to September 2009 were reviewed. The diagnosis of influenza H1N1 was confirmed with RT-PCR. **Results:** 99 patients with influenza A H1N1 were attended; 9 were admitted in the GICU with ARDS/API; five patients required invasive mechanical ventilation (IMV); three non-invasive mechanical ventilation (NIMV) and one did not require ventilatory support. Mean age was 43.3 ± 18.3 years; mean duration of symptoms was 8 ± 3 days. On admission, 100% of patients had fever and dyspnea; mean APACHE II score was 10.5 ± 4.1 and mean SOFA score was 5.6 ± 3.2 ; the mean $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ was 96.74 ± 28.6 . In 4/5 of patients requiring IMV the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ at 12 hours and at the end of mechanical ventilation was < 200 . Estimated pulmonary wedge pressure was 15.69 ± 3.6 and the cardiac index estimated by esophageal doppler ultrasound was 2.4 ± 0.34 . AST was 160 ± 152.15 , LDH was 2366.33 ± 1862.13 and CK was 216 ± 298.25 . All patients received oseltamivir 150 mg every 12 hours per 10 days. Four patients died. **Conclusions:** Patients with ARDS/API due to influenza A H1N1 were young adults with protracted disease with fever and lymphopenia, without cardiovascular involvement and with refractory hypoxemia as the main cause of death.

KEYWORDS: Influenza A Virus, H1N1 Subtype, acute respiratory distress syndrome, acute lung injury. (**Source:** MeSH NLM)

INTRODUCCIÓN

A fines de marzo e inicio de abril del 2009, un brote de infección por virus Influenza A H1N1 fue detectada en México y el 11 de junio la OMS elevó el nivel de alerta de la pandemia al máximo nivel, la fase 6 (1,2,3).

En Perú, después del primer caso reportado de Influenza A H1N1 el 14 de mayo del 2009, el número de casos incrementó exponencialmente.

En pacientes con síndrome de *distress* respiratorio agudo (SDRA) por Influenza A H1N1 y con factores de riesgo se ha reportado una mortalidad de 39% (4). El objetivo del estudio fue determinar la morbilidad y mortalidad de los pacientes con SDRA/IPA por Influenza A H1N1 que requirieron soporte cardiopulmonar en el servicio de cuidados intensivos generales (SCIG) de un hospital general.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, descriptivo, tipo serie de casos. Se revisaron las historias clínicas y las hojas de monitoreo ventilatorio y hemodinámico de los pacientes con SDRA/injuria pulmonar aguda (IPA) secundario a Influenza A H1N1 atendidos en el SCIG del Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH) entre mayo y setiembre del 2009. El diagnóstico de Influenza A H1N1 se realizó por PCR-RT en el Instituto Nacional de Salud (INS).

Se incluyeron pacientes mayores de 14 años y se consideraron datos epidemiológicos, clínicos, de gasometría arterial, imágenes, parámetros ventilatorios y hemodinámicos: presión venosa central (PVC), presión arterial media (PAM), gasto e índice cardiaco por *doppler* esofágico y ecocardiografía.

Se utilizó estadística descriptiva, medidas de

tendencia central.

RESULTADOS

En el periodo de estudio se atendieron 99 pacientes con diagnóstico de Influenza A H1N1 en el HNCH, 9 ingresaron al SCIG por SDRA/IPA: cinco requirieron ventilación mecánica invasiva (VMI), tres ventilación mecánica no invasiva (VMNI) y uno con neumonía no requirió soporte ventilatorio.

Los pacientes ingresaron a ventilación mecánica invasiva (VMI) por hipoxemia refractaria, acidosis respiratoria, alteración del sensorio y shock, y a ventilación mecánica no invasiva (VMNI) por IPA, hemodinámicamente estables, con sensorio conservado, sin acidosis respiratoria y sin secreciones traqueo bronquiales.

La edad promedio fue $43,55 \pm 18,30$ (22-81 años); cinco (55,56%) fueron varones. La obesidad fue la

Tabla 1. Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con SDRA/IPA por Influenza A H1N1 – SCIG HNCH.

Paciente	Edad (años)	Sexo	Procedencia	Comorbilidad	TE (días)	Síntomas/Signos
1	45	M	Comas	DM, HTA, IRC	14	disnea, fiebre, tos; crepitantes
2	29	F	SMP	AR, Obesidad	5	disnea, fiebre, tos; crepitantes
3	27	F	Comas	Obesidad	9	disnea, fiebre, tos, alteración sensorio
4	22	F	Comas	AR, Obesidad	5	disnea, fiebre, tos; crepitantes
5	37	M	Ayacucho	Ninguna	10	disnea, fiebre, mialgia; sibilancias
6	50	M	SMP	Ninguna	7	disnea, fiebre, tos; sibilancias
7	59	M	SMP	Obesidad	5	disnea, fiebre, tos
8	42	F	Puente Piedra	HTA/ICC, Obesidad	10	disnea, fiebre, odinofagia, sibilancias
9	81	M	SJL	HTA, IRC	6	disnea, fiebre, tos, cefalea, crepitantes

TE: Tiempo de enfermedad, SMP: San Matín de Porres; SJL: San Juan de Lurigancho.

DM: diabetes mellitus, HTA: hipertensión arterial, AR: artritis reumatoide, IRC: insuficiencia renal crónica, ICC: insuficiencia cardiaca congestiva.

Tabla 2. Valores de scores APACHE II y SOFA, y PaO₂/FiO₂ al ingreso, 12 h de inicio y final de la ventilación mecánica, en pacientes con SDRA/IPA por Influenza A H1N1 – SCIG HNCH.

Paciente	Apache II	SOFA	PAM	PaO ₂ /FiO ₂ Ingreso a emergencia	PaO ₂ /FiO ₂ 12 h de inicio de VM	PaO ₂ /FiO ₂ Final de VM	Ventilación Mecánica		
							Tipo	PEEP/CPAP	CST
1	19	13	81	82,5	138	94,6	VMI	22	30,7
2	4	13	83	78,25	237	328	VMI	30	48
3	9	7	54	93,75	110	57,7	VMI	14	35
4	14	7	65	56,25	56	64	VMI	12	21
5	12	3	88	103	70,7	87	VMI	22	20
6	9	3	83	90	150	190	VMNI	5	
7	9	6	65	88	102,6	182	VMNI	10	
8	9	5	106	122,88	244	292,5	VMNI	5	
9	10	4	78	156			No VM		

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment, PAM: presión

PEEP: presión positiva al final de la espiración; CPAP: presión positiva continua de la vía aérea; CST: compliance estática.

comorbilidad más frecuente y el tiempo de enfermedad promedio fue 8 ± 3 (5-14 días). Al ingreso, todos los pacientes tuvieron fiebre y disnea (Tabla 1). Al ingreso el score APACHE II fue $10,55 \pm 4,15$; el score SOFA $5,66 \pm 3,20$ y la presión arterial media (PAM) $78,11 \pm 15,23$. El $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ al ingreso fue $96,74 \pm 28,6$; a las 12h del inicio de la ventilación mecánica $139,79 \pm 69,52$ y $161,97 \pm 104,48$ al final de la misma (Tabla 2).

Ocho pacientes presentaron infiltrado alveolar en 4 cuadrantes, en la radiografía de tórax (Figura 1). En 4/5 pacientes en VMI el $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ a las 12 h y al retiro de la

ventilación mecánica fue menor de 200; los pacientes en VMNI tuvieron $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ progresivamente mayores tal como se muestra en el gráfico 1. La presión positiva al final de la espiración (PEEP) máxima fue $20 \pm 7,21$ cm de agua; la *compliance* estática fue $30,9 \pm 11,5$; la PaCO_2 $66,2 \pm 31,1$ y el pH $7,20 \pm 0,17$. Un paciente recibió ventilación prona y a dos se les realizó reclutamiento alveolar con PEEP en 30 y 40 cm de agua, cuatro presentaron neumotórax por barotrauma.

El tiempo promedio en VMI fue $19,2 \pm 16,4$ días y en VMNI $3,3 \pm 2,3$ días.

Gráfico 1. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ en los pacientes en ventilación mecánica invasiva (VMI) y en ventilación mecánica no invasiva (VMNI).

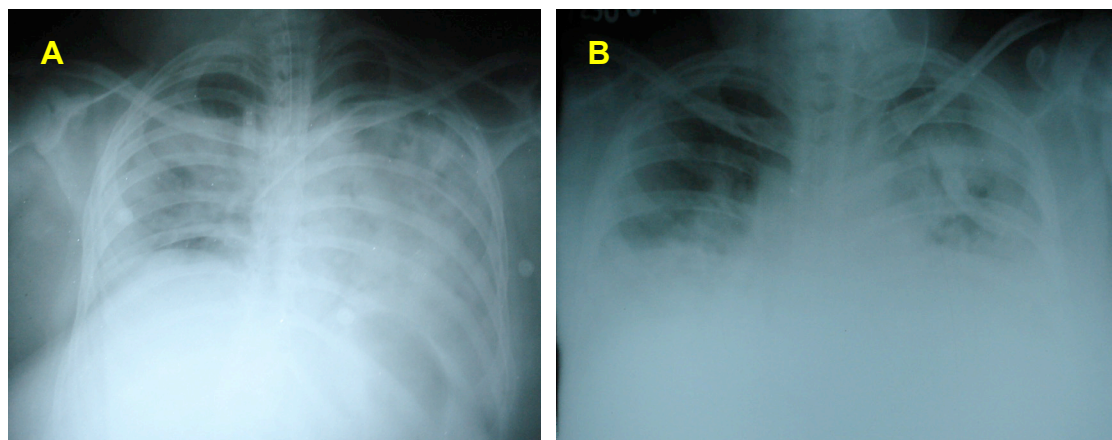
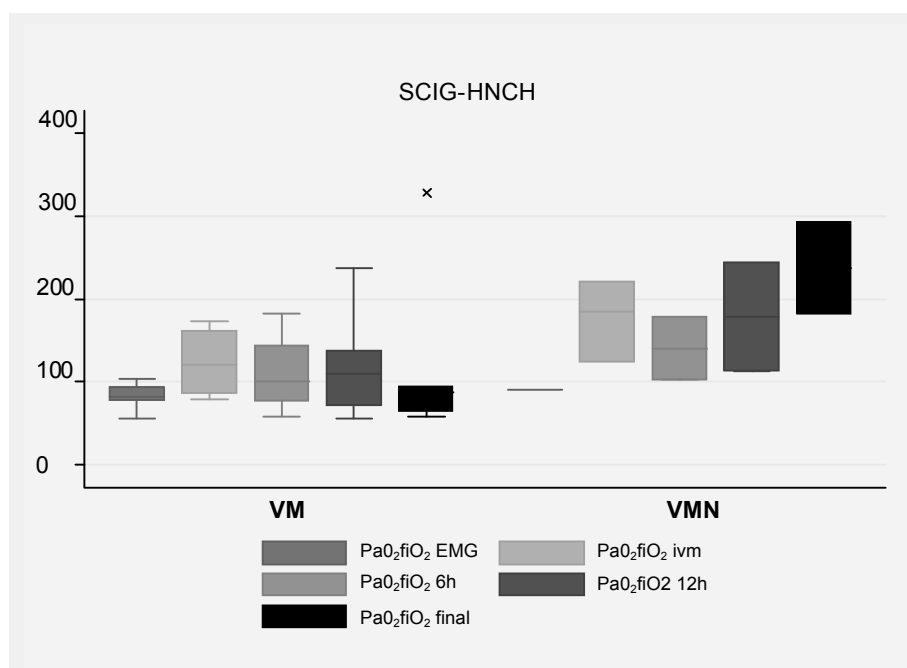


Figura 1. Síndrome de *distress* respiratorio agudo en paciente con influenza A H1N1, A: pre - reclutamiento alveolar. B: post - reclutamiento alveolar.

Tabla 3. Hemodinámica, laboratorio y resultado final de los pacientes con SDRA/IPA por Influenza A H1N1 – SCIG HNCH.

Paciente	Ecocardiografía		IC	Laboratorio				Fármacos	Condición final
	FE	presión cuña		Linfocitos	CPK	DHL	TGO		
1	70	14	2,6	147	998	3249	81	oseltamivir,ceftriaxona, clindamicina	F
2	65	15	2,4	780	157	2793	204	oseltamivir, vancomicina, meropenem	V
3	71	14,5	2,6	114	141	6776	158	oseltamivir,ceftazidima, levofloxaco	F
4	63	14,1	2,6	264	151	2136	237	oseltamivir,vancomicina, meropenem	F
5	67	12	1,8	562	50	2178	520	oseltamivir, ceftriaxona, claritromicina	F
6	65	13,5		725	120	1293	28	oseltamivir, vancomicina, ceftazidima	V
7	67	15		682	197	1350	65	oseltamivir, vancomicina, meropenem	V
8	34	24,1		971	20	651	67	oseltamivir, vancomicina, ceftazidima	V
9	56	19		340	110	881	80	oseltamivir, vaqncomicina, ceftriaxona	V

FE: Fracción de eyección, IC: índice cardiaco por doppler esofágico. CPK: creatinfosfoquinasa, DHL: deshidrogenasa láctica, TGO: transaminasa oxalacetica.

V: vivo, F: fallecido

En hemodinámica, la fracción de eyección (FE) fue $62 \pm 11,4$; la presión en cuña estimada por ecocardiografía fue $15,7 \pm 3,6$ y el índice cardiaco (IC) determinado por ecodoppler esofágico $2,4 \pm 0,3$. En los exámenes de laboratorio se encontró linfopenia $509,4 \pm 304,5$, transaminasa oxalacetica (TGO) en $160 \pm 152,15$ U/L, deshidrogenasa láctica (DHL) en $2366,3 \pm 1862,1$ y creatinfosfoquinasa (CPK) en $216 \pm 298,3$ (Tabla 3).

Los pacientes en VMI usaron fármacos vasopresores y metilprednisolona 1 mg/kg/día por 72 h; un paciente recibió surfactante. Todos recibieron oseltamivir 150 mg cada 12 h por 10 días, siendo el tiempo promedio de inicio $10,2 \pm 3,3$ días de iniciada la enfermedad.

En un paciente se aisló *S. aureus* meticilino-resistente y *Pseudomona aeruginosa* en secreción bronquial, en dos pacientes *Cándida* no albicans y en uno *Stenotrophomonas maltophilia*.

Cuatro (44,4%) pacientes fallecieron, todos habían sido manejados en VMI.

DISCUSIÓN

En este estudio reportamos 9 pacientes que ingresaron al servicio de cuidados intensivos por SDRA/IPA secundario a Influenza A H1N1, de los cuales 8 requirieron ventilación mecánica invasiva o no invasiva. Las características epidemiológicas de estos pacientes muestran que fueron predominantemente adultos jóvenes, con comorbilidad diversa siendo la

más frecuente la obesidad, y clínicamente presentaron con frecuencia fiebre y disnea. Estos hallazgos son similares a los reportados en otras series (4-8).

El tiempo de enfermedad de nuestros pacientes hasta el ingreso a cuidados intensivos y el inicio del tratamiento con los inhibidores de la neuraminidasa, fue mayor que en otras series publicadas, lo cual probablemente se constituye en un factor relacionado con mayor mortalidad. En un estudio en Canadá (9) en pacientes con Influenza A H1N1 en estado crítico, la mortalidad fue 17,3% siendo el tiempo de enfermedad 4 días, mientras que en nuestra serie la mortalidad fue 44,4%.

El score APACHE II fue menor que al reportado en otras publicaciones (9-12), probablemente debido al número reducido de pacientes en nuestra serie y a que sólo se incluyeron pacientes adultos; sin embargo, nuestros pacientes tuvieron otros criterios de severidad como la hipoxemia severa refractaria al manejo.

Los hallazgos de laboratorio en nuestros pacientes fueron similares a los reportados por otros autores, destacando la linfopenia y los valores elevados de DHL, CPK y TGO, los cuales están relacionados con inmunodepresión y severidad del daño histopatológico: alveolitis necrotizante, miositis y rabdomiolisis (9-12).

El manejo ventilatorio de los pacientes con SDRA, estuvo orientado a la estrategia de protección pulmonar con volumen tidal bajo (6 ml/kg de peso),

y presión *plateau* objetivo menor de 30; sin embargo, los pacientes cursaron con hipoxemia refractaria, acidosis respiratoria y baja *compliance* pulmonar; lo que traduce la severidad del compromiso pulmonar, que nos llevó a realizar estrategias ventilatorias de rescate como reclutamiento alveolar que se realizó en dos pacientes con PEEP 30 y 40 cm H₂O (Figura 1) y ventilación prona, que si bien no han demostrado cambiar la mortalidad, son consideradas estrategias adicionales de rescate en SDRA. Estas estrategias y otras como ventilación oscilatoria de alta frecuencia y oxigenación con membrana extracorpórea se han reportado en el manejo de este tipo de pacientes en las diferentes series publicadas en el mundo, a pesar de los cuales, la mortalidad no cambió, como en los estudios de Australia y Nueva Zelanda que fue de 21% (13,14).

De los 5 pacientes que ingresaron a ventilación mecánica invasiva sólo uno sobrevivió. Este paciente tuvo menor tiempo de enfermedad, menor score APACHE II y SOFA, y un PaO₂/FiO₂ > 200 a las 12 horas del inicio de la ventilación mecánica. Al igual que en otros estudios (13,14), nuestros tres pacientes que recibieron ventilación mecánica no invasiva sobrevivieron; ellos tuvieron menor score APACHE II y SOFA, y menores niveles de DHL respecto a los pacientes en VMI.

Al inicio de la ventilación mecánica y por 72 horas, los pacientes que ingresaron a VMI requirieron el uso de vasopresores; el monitoreo cardiovascular con ecocardiografía y *doppler* esofágico mostraron fracción de eyección e índice cardiaco conservados, presión en cuña estimada por ecocardiografía menor de 18 mm Hg, lo que orienta a pensar que la morbilidad y mortalidad en estos pacientes estuvo relacionado principalmente con el severo compromiso pulmonar.

Los pacientes que ingresaron a VMI recibieron como parte del manejo del SDRA metilprednisolona 1 mg/kg de peso, antibióticos de amplio espectro ante la posibilidad de infección bacteriana asociada tal como se ha demostrado en este y otros estudios. Sin embargo, el inicio del tratamiento antiviral con inhibidores de la neuraminidasa fue tardío, debido al tiempo de enfermedad prolongado antes del ingreso hospitalario, factor probablemente relacionado con la mayor mortalidad de nuestros pacientes respecto a otros estudios publicados (14,15).

Las limitaciones en nuestro estudio están relacionadas con el número reducido de pacientes;

al reporte de sólo pacientes adultos comparado con otras series en el mundo; de igual manera en el manejo no tuvimos acceso a otras formas de ventilación mecánica de rescate como oxigenación con membrana extracorpórea y ventilación oscilatoria de alta frecuencia.

En conclusión, los pacientes con SDRA/IPA por Influenza A H1N1 fueron adultos jóvenes, con tiempo de enfermedad prolongado, sin compromiso cardiovascular y con hipoxemia refractaria como causa de muerte.

Correspondencia:

Jaime Zegarra Piérola

Correo electrónico: jaime.zegarra.p@upch.pe

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. PanAmerican Health Organization (PAHO). Regional Update Pandemic (H1N1) 2009 (November 9, 2009 - 17 h GMT; 12 h EST). URL disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=805&Itemid=569&lang=en (Fecha de acceso: marzo 2010).
2. The ANZIC Influenza Investigators. Critical Care Services and 2009 H1N1 Influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* 2009; 361:1925-34.
3. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361:680-689.
4. CDC/MMWR. Intensive-Care Patients with Severe Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection - Michigan, June 2009. URL disponible en (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0710a1.htm>) (Fecha de acceso: 14 de julio del 2009).
5. World Health Organization. Pandemic (H1N1) 2009 - update 58, 6 July 2009. URL disponible en: http://www.who.int/csr/don/2009_07_06/en/index.html (Fecha de acceso: 14 de Julio del 2009).
6. World Health Organization. World now at the start of 2009 Influenza pandemic. URL disponible en: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html (Fecha de acceso: 11 de junio del 2009).
7. World Health Organization. Human infection with new Influenza A (H1N1) virus: Mexico, update, March-May 2009. *Weekly epidemiological record* 2009; 84:213. URL disponible en: <http://www.who.int/wer/2009/wer8423.pdf> (Fecha de acceso: 9 de junio del 2009).
8. Derdak S, Mehta S, Stewart TE. High-frequency

- oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 801-808.
9. Kumar A, Zarynchanski R, Pinto R, et al. Critically Ill Patients with 2009 Influenza A (H1N1) Infection in Canada. *JAMA*. 2009; 302(17): 1872-1879.
 10. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza; Bautista E, Chotpitayasunondh T. Clinical aspects of pandemic 2009 Influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010; 362:1708-19.
 11. Paredes G, Cevallos C. Síndrome de distress respiratorio agudo, durante la pandemia de Influenza A H1N1 2009 en Ecuador. *Med Intensiva*. 2010; 34(5):310–317.
 12. Rello J, Rodríguez A, Ibañez P, et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1) v in Spain. *Critical Care* 2009, 13:R148. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2784367/?tool=pubmed> (Fecha de acceso: 9 de junio del 2009).
 13. The Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A (H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*. 2009; 302(17):1888-1895
 14. Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal Membrane Oxygenation for ARDS in Adults. *N Engl J Med* 2011; 365: 1905-14.
 15. Meduri, GU, Golden, E, Freire, AX, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS. Results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007; 131; 954-963.

Recibido: 07/02/11

Aceptado para publicación: 23/02/12