



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

**"FACTORES DE RIESGO PARA MORTALIDAD EN ENFERMEDAD TIPO
INFLUENZA Y NEUMONÍA: ESTUDIO RETROSPECTIVO DE COHORTES
2009-2010 Y 2013-2014"**

DRA. GEORGINA AGUILERA BARRAGÁN PICKENS

ASESOR

DR. ALEJANDRO GÓMEZ GÓMEZ

CO-ASESOR

DR. DANIEL ERNESTO NOYOLA CHERPITEL

Febrero 2016

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

TÍTULO DE TESIS

“FACTORES DE RIESGO PARA MORTALIDAD EN NEUMONÍA GRAVE POR
INFLUENZA: ESTUDIO RETROSPECTIVO DE COHORTES 2009-2010 Y 2013-2014”

PRESENTA

DRA. GEORGINA AGUILERA BARRAGÁN PICKENS

Firmas

Asesor Dr. Alejandro Gómez Gómez Especialidad en Neumología	
Co-asesor Dr. Daniel Ernesto Noyola Cherpitel Especialidad en Infectología Doctor en Ciencias Biomédicas Básicas	

Sinodales	Firmas
Dr. Martín Magaña Aquino Especialista en Medicina Interna Sub-especialista en Infectología	
Dr. Javier Araujo Melendez Especialista en Medicina Interna Sub-especialista en Infectología	
Dr. Luis Meave Gutiérrez Mendoza Maestro en Salud Pública, Administración en Salud	
M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	Dr. Martín Magaña Aquino Coordinador de la Especialidad en Medicina Interna

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. En el año 2009 en México se identificó una pandemia de influenza atribuida al virus H1N1pdm2009. Durante el invierno 2013-2014 tuvo lugar un brote de influenza. En ambos periodos la población afectada se constituyó predominantemente de adultos jóvenes, la mortalidad observada en México fue mayor que la reportada por otros países. Por lo anterior, la intención el estudio fue identificar factores de riesgo asociados a mayor mortalidad en pacientes con enfermedad tipo influenza y neumonía.

MÉTODOS. En esta revisión retrospectiva se incluyeron todos los pacientes adultos ingresados al Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” con enfermedad tipo influenza y neumonía durante la pandemia de influenza A (H1N1)pdm2009 y el brote del invierno 2013-2014. El objetivo primario fue identificar los factores de riesgo para mortalidad en la población estudiada, dentro de los que se incluyeron: edad, presencia de comorbilidades, ausencia de vacunación para influenza en el invierno previo, PaO₂/FiO₂, tratamiento con corticoesteroides sistémicos en hospitalización y administración de terapia antiviral oportuna. A (H1N1)pdm2009

RESULTADOS El total de pacientes incluidos fue de 264 y la mortalidad observada fue de 27%. En el análisis univariado en el grupo de los no sobrevivientes se observó mayor tiempo transcurrido desde la presentación inicial hasta su ingreso (6.5 vs. 5.6 días, p=0.056), menor frecuencia de enfermedades respiratorias crónicas (1.4% vs. 8.8%, p=0.03), menor relación PaO₂/FiO₂ (109.6 vs. 190.9 mmHg, p<0.001) , menor proporción de pacientes que recibieron la vacuna contra el virus de influenza en la temporada invernal previa (0% vs. 11%, p=0.001) y menor porcentaje de pacientes en los que se administró la terapia antiviral oportunamente (26.4% vs. 39.1%, p=0.055) en comparación con los sobrevivientes.

En el análisis multivariado el valor de la relación PaO₂/FiO₂ documentado al ingreso guardó un relación inversa con la mortalidad; esta fue la única variable que se comportó como un factor de riesgo asociado con mortalidad de manera independiente y significativa (OR 0.99, intervalo de confianza del 95% de 0.98-0.99, p<0.001). El resto de las variables no mostró asociación con mayor mortalidad.

CONCLUSIONES. En pacientes hospitalizados con enfermedad tipo influenza y neumonía la única variable asociada de forma independiente y significativa a mayor mortalidad fue la relación PaO₂/FiO₂ baja. La mayoría de pacientes incluidos en esta cohorte cumplieron criterios de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (92.6%), y en 61% fue moderado a grave (PaO₂/FiO₂ < 200); esto hace probable que otras variables potencialmente asociadas a mortalidad no resulten estadísticamente significativas en el análisis multivariado.

DEDICATORIAS

A mi padre, que aunque no se encuentra ya físicamente a mi lado, ha dejado en mí huellas imborrables mediante sus enseñanzas, amor y apoyo; que continúan siendo tangibles hasta el día de hoy.

A mi madre, por la infinita paciencia, amor y apoyo incondicional que ha mostrado durante no sólo mi carrera, sino en mi crecimiento y desarrollo como persona.

A mi hermano Gamaliel, por su interés en mi desarrollo como profesionista y su apoyo moral incondicional.

Al Dr. Alejandro Gómez quien, además de su asesoría y academia no sólo en este proyecto sino durante toda mi especialidad, ha sido para mí una figura paterna y un mentor siempre con la mejor disposición.

Al Dr. Daniel Noyola, por su tiempo, paciencia y compromiso invertidos en este proyecto.

Al Dr. Carlos Abud que, además de ser una figura académica fuerte y de despertar en todos nosotros el deseo de aprender y superarnos como residentes, es un ejemplo como médico y persona, así como una de mis figuras paternas.

A mis amigos de especialidad por la compañía, el apoyo y las responsabilidades compartidas.

ÍNDICE

RESUMEN	I
ANTECEDENTES.....	1
JUSTIFICACIÓN.....	15
HIPÓTESIS.....	16
OBJETIVOS.....	17
SUJETOS Y MÉTODOS.....	18
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	20
ÉTICA.....	23
RESULTADOS.....	24
DISCUSIÓN.....	31
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.....	37
CONCLUSIONES.....	39
BIBLIOGRAFÍA.....	40

ÍNDICE DE TABLAS Y CUADROS

Tabla 1. Variables independientes	21
Tabla 2. Variable dependiente	22
Tabla 3. Características demográficas y clínicas	25
Tabla 4. Características de laboratorio, antecedente de vacunación, administración de corticoesteroides y desenlace.....	26
Tabla 5. Comparación de variables clínicas entre sobrevivientes y no sobrevivientes en análisis univariado	28
Tabla 6. Análisis multivariado mediante regresión logística para factores de riesgo independientes para mortalidad en enfermedad tipo influenza y neumonía.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

ALT. Alanina aminotrasferasa

APACHE II. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*

CPK. Creatina fosfoquinasa

Cr. Creatinina

DE. Desviación estándar

DHL. Deshidrogenasa láctica

DM. Diabetes mellitus

EPOC. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

HA. Hemaglutinina

IC. Intervalos de confianza

IDSA/ATS. Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América/Sociedad Americana de Tórax (*Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society*)

IMC. Índice de masa corporal

mmHg. Milímetros de mercurio

NA. Neuraminidasa

NAC. Neumonía adquirida en la comunidad

OR. Razón de momios (*Odds ratio*)

PaO₂/FiO₂. Relación entre la presión arterial de oxígeno expresada en mmHg y la fracción inspirada de oxígeno.

PCR. Proteína C reactiva

PSI. *Pneumonia Severity Index*

RIC. Rango intercuartílico

SIDA. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SIRA. Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda

SOFA. *Sequential Organ Failure Assessment*

UCI. Unidad de cuidados intensivos

VIH. Virus de la inmunodeficiencia humana

VMI. Ventilación mecánica invasiva

LISTA DE DEFINICIONES

Choque. Tensión arterial sistólica <90mmHg o tensión arterial media <70mmHg.

Disnea. Sensación subjetiva referida por el paciente como dificultad respiratoria o falta de aire.

Enfermedad respiratoria crónica. Antecedente de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o bronquiectasias.

Enfermedad tipo influenza. Fiebre (temperatura >38°C) de inicio súbito con tos y/o dolor faríngeo en ausencia de otros diagnósticos posibles.

Fiebre. Temperatura axilar $\geq 38^{\circ}\text{C}$ documentada al ingreso

Inmunosupresión. Seropositividad para VIH o cursar con SIDA, presencia de enfermedad renal crónica, enfermedades autoinmunes, cirrosis, receptores de trasplante de órgano sólido bajo terapia inmuno-moduladora, neoplasia sólida o hematológica

Neumonía. Signos y síntomas de infección respiratoria baja (tos, disnea) e infiltrados radiográficos.

Terapia antiviral oportuna. Administración de antiviral transcurridos menos de 5 días desde el inicio del primer síntoma hasta la primera dosis de oseltamivir.

Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Presencia de relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mmHg}$ en el contexto de neumonía y enfermedad tipo influenza.

Tiempo de evolución. Tiempo transcurrido, medido en días, desde la presentación del primer síntoma hasta el día en el que se registró el ingreso al área de urgencias del hospital.



ANTECEDENTES.

Infección por influenza.

La influenza es una enfermedad respiratoria viral cuya evolución es habitualmente favorable, aunque se presentan complicaciones graves en el 2-3% de los casos. Su distribución es mundial, con una tasa anual calculada de 5% a 10% en adultos. (1)(2) Los brotes epidémicos tienen lugar principalmente en invierno en los hemisferios norte y sur, su comportamiento es menos predecible en los trópicos.(3)

El agente causal pertenece a la familia de virus Orthomyxoviridae, la cual incluye 5 géneros. Sin embargo, sólo dos revisten interés en humanos: los virus de la influenza A y B. Los virus de la influenza A se dividen en subtipos de acuerdo a las propiedades antigénicas de las glucoproteínas de superficie hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), los dos antígenos virales principales.(4) La variabilidad de los antígenos de HA y NA es el resultado de mutaciones y reordenamientos genéticos frecuentes, los cuales se conocen como derivación antigénica (cambios pequeños) y desplazamiento antigénico (cambios mayores). Estas últimas resultan en cambios del antígeno de HA y son atribuibles a intercambios genéticos entre los subtipos de virus que afectan a animales y humanos. Por el contrario, el virus tipo B no suele sufrir cambios significativos.(5)

La transmisión es a través de la vía respiratoria y ocurre principalmente mediante el contacto directo con gotas grandes (>5 micras) provenientes de las secreciones respiratorias de las personas infectadas. Posterior a un periodo de incubación de 1 a 4 días, el cuadro característico inicia súbitamente con fiebre, cefalea, mialgias y malestar general.(6)

Los casos no complicados se autolimitan en 2 a 5 días. La neumonía asociada a influenza se observa en el 2 a 3% de los casos(2); ésta puede ser viral primaria, bacteriana secundaria o de enfermedad tipo influenza y etiología mixta y constituye la principal complicación de la influenza. Otras complicaciones, asociadas a necrosis del epitelio respiratorio, son la sinusitis aguda, otitis media y bronquitis purulenta. Con menor frecuencia se ha documentado miositis, rabdomiolisis, encefalitis, mielitis transversa, meningitis, Síndrome de Guillain-Barré y, raramente, miopericarditis.(1)

La protección contra la reinfección depende de la presencia de anticuerpos neutralizantes contra el virus, mientras que la inmunidad celular limita el proceso infeccioso. Para la



adecuada contención de la infección, es indispensable la generación de una respuesta Th1 contra el virus, la cual consiste en linfocitos T CD4 que secretan interferón gamma y linfocitos T CD8 citotóxicos que inducen la lisis de células infectadas.(7)(8)

Si bien la vacunación continúa siendo el método más efectivo de profilaxis e induce un adecuado nivel de protección (eficacia 60-90%), la inmunidad adquirida tras infección o vacunación no confiere protección a largo plazo contra todos los tipos debido a la alta variabilidad genética característica del virus.(9)

Influenza A (H1N1)pdm2009.

En el año 2009, se identificó al virus de influenza A (H1N1)pdm2009 como el causante de la primera pandemia del siglo XXI; México fue el primer país en el que se registró la diseminación extensa del mismo.(10) Durante ese año, se presentaron 3 oleadas de infección (primavera, verano y otoño) por este virus en el país con heterogeneidad geográfica sustancial. (11) En el invierno de 2013 y 2014 ocurrió una cuarta oleada con predominancia de influenza A(H1N1)pdm2009.(12) La mortalidad en México fue mayor a la reportada en otros países. (13–15)

Desde el año 2009, los virus de influenza A (H1N1)pdm2009 y A H3N2 han permanecido como los principales agentes causales de infección por influenza en México. Según la experiencia tenida con las pandemias ocurridas en el siglo XX, con el paso de los años de circulación del nuevo virus, la tendencia de éste es la de afectar principalmente a poblaciones en extremos de la edad con disminución de los casos en personas jóvenes.(16)(17) Considerando lo anterior, llama la atención que en los casos que se presentaron en el invierno 2013-2014 la población afectada fue nuevamente la joven, al igual que 5 años antes, sin incremento significativo de casos en niños y ancianos. (18)

Neumonía asociada a influenza.

La neumonía asociada a influenza constituye la principal complicación de la enfermedad.(2) Tras la inhalación, el virus se deposita en el epitelio respiratorio al cual se une mediante la HA de superficie, invade las células huésped, inicia la replicación viral y finalmente ocurre la muerte celular.(19) En casos no complicados se observa un proceso inflamatorio difuso de la laringe, tráquea y bronquios, con presencia de linfocitos e histiocitos así como descamación del epitelio columnar ciliado.(20) En las infecciones complicadas que progresan a neumonía viral primaria, la lesión inicial es la necrosis del

epitelio respiratorio (traqueobronquitis necrosante extensa); ésta es seguida de ulceración y desprendimiento de la mucosa bronquial y daño al epitelio alveolar. Este daño extenso de la barrera epitelio-endotelial finalmente permite el llenado de los espacios alveolares por líquido, depósitos de fibrina, exudados celulares, hemorragia y membranas hialinas. (21,22) La traducción clínica de este proceso fisiopatológico es el de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), que en su fase inicial se caracteriza por cianosis, hipoxemia, edema pulmonar y falla respiratoria progresiva. Esta entidad clínica puede resultar en falla orgánica múltiple y alcanzar altas tasas de mortalidad (60%). (22)

Factores de riesgo para mortalidad y uso de corticoesteroides en neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y SIRA.

La tasa de mortalidad combinada (casos ambulatorios y hospitalizados) reportada en NAC se calculó en 5.1%; asciende hasta 13.6% en aquellos que requieren hospitalización y alcanza hasta 36.5% en los casos que ingresan a la unidad de cuidados intensivos (UCI).(23) Los factores asociados a mayor mortalidad en NAC han sido ampliamente descritos; incluyen factores demográficos, síntomas y hallazgos identificados en la exploración física, comorbilidades, anomalías bioquímicas y agentes etiológicos de la enfermedad. Todos estos elementos se asocian de forma independiente con el riesgo de muerte a corto plazo; la combinación de éstos ha resultado en el desarrollo de diversos índices predictivos de mortalidad.(24) Si bien estos sistemas de puntaje son numerosos, su desempeño suele ser similar y los empleados con mayor frecuencia en investigación y la práctica clínica son el CURB-65 y el índice de severidad de neumonía (PSI-Pneumonia Severity Index); mismos que junto a otros factores pronósticos se abordarán a continuación.

*CURB-65.

Consiste en un modelo basado en la medición de nitrógeno ureico en sangre (>20mg/dl), presión arterial sistólica (<90mmHg) o diastólica (<60mmHg), frecuencia respiratoria (30/minuto), presencia de confusión y edad (> 65 años). En la cohorte original, la mortalidad a 30 días fue de 0.7, 2.1, 9.2, 14.5 y 40% para 0, 1, 2, 3, o 4 factores, respectivamente.(25) Estos resultados fueron validados en una cohorte subsecuente, encontrando un desempeño notablemente similar al reportado en el estudio original.(26) Su principal utilidad reside en estratificar el riesgo de muerte para guiar las decisiones terapéuticas inmediatas (manejo ambulatorio, hospitalización o ingreso a UCI).



*PSI.

Desarrollado y validado como parte del estudio prospectivo de cohortes PORT (Pneumonia Patient Outcomes Research Team), cuyo propósito fue identificar pacientes con NAC con bajo riesgo de mortalidad y de esta manera distinguirlos de aquellos que ameritan manejo intrahospitalario. Esta herramienta permite la estratificación en 5 clases de riesgo de muerte a 30 días e incluye variables demográficas (edad > 50 años), comorbilidades (neoplasia, hepatopatía, cardiopatía, nefropatía, evento vascular cerebral), signos (taquipnea, hipotensión, taquicardia, hipotermia), hallazgos bioquímicos (acidosis, hiponatremia, hiperglucemia, hipoxemia) y radiográficos (presencia de derrame pleural). La mortalidad en las clases I-II es baja (0.1-0.7%) por lo que son candidatos a manejo ambulatorio, pero en la clase V es incluso cercana a 30% por lo que las clases IV y V traducen gravedad que amerita internamiento inmediato.(27) Si bien fue inicialmente desarrollado para la predicción de mortalidad a 30 días, en una cohorte de seguimiento a 3.8 años la morbimortalidad observada se asoció a la clase de PSI inicial (particularmente clase IV y V). (28)

*Criterios menores de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América/Sociedad Americana de Tórax (IDSA/ATS por sus siglas en inglés) de 2007.

De acuerdo a las guías de la IDSA/ATS, la presencia de choque séptico dependiente de vasopresores y/o necesidad de ventilación mecánica son criterios mayores para ingreso directo a UCI y, por lo tanto, asociados a mayor mortalidad (recomendación fuerte, nivel II de evidencia). Igualmente, la identificación de por lo menos 3 criterios menores para NAC severa amerita manejo en UCI (recomendación moderada, nivel II de evidencia). Dentro de éstos se encuentra la presencia de taquipnea, $PaO_2/FiO_2 \leq 250$, afección multilobar, confusión, nitrógeno ureico en sangre ≥ 20 mg/dl, leucopenia, trombocitopenia, hipotermia o hipotensión con requerimiento de soporte hídrico.(29) En un estudio de validación subsecuente, la presencia de criterios menores demostró ser equivalente al PSI en la predicción de mortalidad a 30 días.(30)

*Factores adicionales.

Dentro de los factores asociados a mayor mortalidad no contemplados en los modelos de pronóstico ya descritos se encuentra el retraso de 2 días en admisión a UCI en enfermedad grave (47.4% de mortalidad a 30 días vs 23.2% en aquellos admitidos tempranamente,

P=0.02)(31) y la presencia de hiperglucemia (incluso hiperglucemia leve, con cifras de 108-198mg/dl) sin diabetes pre-existente, asociada a mayor mortalidad a los 28 y 90 días. (32)

*Procalcitonina.

Su utilidad radica predominantemente en facilitar la distinción de los procesos neumónicos bacterianos de los virales. Sin embargo, se han observado niveles séricos más elevados en pacientes con clases III-V del PSI y en aquellos que presentan complicaciones.(33) Así mismo, el incremento gradual pero sostenido en las primeras 72 horas de evolución se ha asociado a pronóstico sombrío. (34)

*Etiología.

La identificación de Gram-negativos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*) y de *Staphylococcus aureus* como agentes causales se asocia a tasas de mortalidad elevadas (41% y 32% respectivamente), seguidos por *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (12-15%) e influenza A (9%). No obstante, el neumococo es el agente más frecuentemente identificado, por lo que se le atribuyen la mayoría de las muertes con etiología identificada. (23)

*Vacunación.

La vacunación previa contra neumococo e influenza se ha asociado a mejor pronóstico. La aplicación de la vacuna antineumococo polisacárida 23-valente en adultos se asocia a disminución de mortalidad intrahospitalaria, ingreso a UCI, tasa de falla respiratoria y estancia hospitalaria.(35,36) En los adultos mayores de 65 años se han observado menores tasas de neumonía de cualquier causa y de etiología neumocócica, de enfermedad neumocócica invasiva y de mortalidad.(37,38)

En una cohorte de adultos mayores de 65 años que recibieron la vacuna contra influenza se informó una disminución de 30% en la frecuencia de neumonía y/o influenza, además de menores tasas de mortalidad por todas las causas y de eventos cardiovasculares.(39) De manera similar, un estudio retrospectivo de adultos mayores hospitalizados por neumonía reportó que aquellos con antecedente de vacunación previa presentaron menores tasas de mortalidad y de reingreso hospitalario.(40)

Uso de corticoesteroides en NAC y SIRA.

Los niveles circulantes de citocinas pro-inflamatorias, como interleucina (IL)-1 β , IL-6 y factor de necrosis tumoral- α (TNF) se encuentran elevados en NAC. Así mismo se ha observado un incremento en los niveles plasmáticos de citocinas anti-inflamatorias como IL-10 y del antagonista del receptor de IL-1; de esta manera exhiben un comportamiento de reactantes de fase aguda. El grado de elevación de estos marcadores de inflamación guarda cierta relación con la severidad del proceso neumónico. (41–43) La capacidad de montar una adecuada respuesta inmune dependiente de una producción “adecuada” de citocinas pro y anti-inflamatorias es indispensable para la adecuada resolución de proceso infeccioso. Sin embargo, la incapacidad del paciente para disminuir la producción de citocinas pro-inflamatorias una vez resuelto el insulto inicial resulta en incremento de la mortalidad debido a daño pulmonar persistente.(44,45)

En este contexto se ha propuesto el uso de diferentes agentes con propiedades anti-inflamatorias para limitar esta respuesta inflamatoria “excesiva”. Los corticoesteroides tienen la capacidad de desactivar genes que codifican citocinas proinflamatorias y activar aquellos que codifican citocinas anti-inflamatorias; es así como su perfil anti-inflamatorio e inmunomodulador los posiciona como los agentes ideales a explorar en este rubro.(46)

*NAC.

Por lo anterior, el uso de corticoesteroides es una práctica común en neumonías virales y bacterianas, a pesar de que la evidencia disponible hasta ahora continúa siendo controversial. Uno de los primeros estudios realizados al respecto documentó disminución de la concentración sérica de IL-6, TNF- α y PCR en pacientes con NAC grave y ventilación mecánica que recibieron metilprednisolona; si bien se trató de un estudio piloto. (47) En un estudio aleatorizado subsecuente de mayor tamaño, en efecto, se corroboró la regulación a la baja de las citocinas analizadas tras la administración de dexametasona. (48) El impacto de los corticoesteroides sobre las variables clínicas analizadas en la literatura es menos claro. En los primeros estudios realizados se documentó mejoría de la relación PaO₂/FiO₂, disminución de los niveles séricos de PCR e incluso en la mortalidad (esto último en casos severos). Sin embargo, estos estudios fueron pequeños y observacionales. (49,50) Estudios aleatorizados subsecuentes de mayor tamaño no demostraron disminución del tiempo de resolución del cuadro ni en mortalidad. (51,52) La evidencia a su favor



(mayor velocidad en resolución de síntomas y disminución de mortalidad sólo en enfermedad severa), aportada por dos meta-análisis publicados en 2011 y 2013, es débil e impide realizar recomendaciones claras; además reportan hiperglucemia como efecto adverso frecuente.(53,54) Dos meta-análisis realizados en el 2013 y 2014 confirman disminución significativa de mortalidad limitada a enfermedad severa, aunque la calidad de la evidencia es baja.(45,55)

En el 2015 se publicaron dos estudios aleatorizados multicéntricos que reportaron beneficios con el uso de corticoesteroides en NAC. En uno de ellos el grupo aleatorizado a prednisona logró estabilidad clínica más rápidamente y disminución del tiempo de internamiento (-1.4 y -1 día, respectivamente).(56) El otro ensayo clínico documentó menor frecuencia de falla de tratamiento (definido como la presencia de choque, necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI) o muerte a las 72 horas de tratamiento) en el grupo que recibió metilprednisolona; este beneficio fue particularmente significativo en aquellos pacientes con respuesta inflamatoria inicial elevada.(57)

En el meta-análisis más reciente, evidencia de alta calidad señala que el uso de corticoesteroides puede acortar la estancia hospitalaria en 1 día; así mismo, evidencia de calidad moderada señaló una disminución de 5% en la necesidad de VMI y de 3% en mortalidad.(58) Por lo anterior, actualmente se ha replanteado considerar su uso en casos severos.

*SIRA.

La evidencia concerniente al uso de corticoesteroides en SIRA muestra efectos controversiales y beneficios modestos.(59) En el estudio multicéntrico conducido en el 2006 por The ARDS Clinical Trials Network no se demostró impacto favorable sobre la mortalidad; por el contrario, ésta incrementaba si se instituía metilprednisolona en pacientes con enfermedad de 14 o más días de evolución. Por otro lado, se observó incremento en el número de días libres de ventilación mecánica asistida.(60) La evidencia a favor de su uso, obtenida a través de meta-análisis subsecuentes, sugiere mejoría no significativa de parámetros ventilatorios, disminución de marcadores inflamatorios, incremento de días libres de VMI y acortamiento de la estancia en UCI.(61–64) Algunos estudios documentaron una tendencia hacia la disminución de mortalidad con el uso de corticoesteroides; particularmente si el uso de éstos se limita a cuadros de evolución no

mayor a 14 días.(62–64) Debido a que estos beneficios no han tenido un impacto clínico significativo sobre la mortalidad, los corticoesteroides no son considerados tratamiento de primera línea en SIRA.

Factores de riesgo para mortalidad en neumonía asociada a influenza y uso de corticoesteroides.

La tasa de mortalidad reportada para los casos de neumonía por virus de influenza A (H1N1)pdm2009 se estimó de 2% a 38% en población de todas las edades en diferentes estudios. (65)

Hasta el 50% a 70% de los pacientes hospitalizados por neumonía presentaban condiciones crónicas y otros factores de riesgo identificables para enfermedad severa.(66–68) Dentro de estos factores se encuentran ciertas variables demográficas, condiciones crónicas, embarazo, variables clínicas, bioquímicas y microbiológicas; además, se ha observado que algunas intervenciones terapéuticas tienen un impacto significativo en la evolución del paciente.

***Variables demográficas.**

En las variables demográficas, algunos autores encontraron una asociación entre sexo masculino y mayor riesgo de presentación de complicaciones severas.(69),(70) De la misma forma, la edad mayor de 60 años se relacionó a mayor riesgo de complicaciones y muerte (como sucede en la influenza estacional).(69–74) Sin embargo, la edad promedio de la población mayormente afectada fue notablemente menor, de 24 a 46 años en diferentes artículos (comportamiento pandémico). (18,66,73,75,76)

***Condiciones crónicas.**

De acuerdo a los hallazgos de un estudio que incluyó datos de 19 países y 70,000 casos hospitalizados de influenza A (H1N1)pdm2009 confirmado por laboratorio durante la pandemia de 2009, la proporción de pacientes con al menos una condición crónica generalmente incrementaba con el nivel de severidad de la enfermedad (mediana de 31.1%, 52.3% y 61.8% en hospitalizados, ingresados a UCI y casos fatales, respectivamente). (77)

Las enfermedades respiratorias crónicas (excluyendo asma) y asma son condiciones de riesgo encontradas frecuentemente en la literatura. Dentro de las neumopatías crónicas, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es identificada como la más común y se ha asociado a mayor riesgo de hospitalización, ingreso en UCI y muerte.(75,77,78) De

manera similar, el asma también confiere mayor riesgo de enfermedad severa y muerte; (65,77) de acuerdo a un estudio observacional este riesgo es aún más elevado en presencia de nefropatía concomitante e infiltrados radiográficos extensos (OR 9.38, IC del 95%, 3.05-28.90).(79)

La diabetes mellitus (DM) se ha reportado con frecuencia en la literatura, siendo en México una de las comorbilidades más comúnmente identificadas (presente hasta en el 23% de los casos severos).(18) Ha sido considerada como factor de riesgo independiente para mortalidad en estudios observacionales.(66,69,80) En pacientes diabéticos, un estudio demostró que las enfermedades cardiovasculares y la obesidad mórbida (ambas condiciones comúnmente presentes en este subgrupo de pacientes) son factores de riesgo para ingreso a UCI y muerte.(81)

Al inicio de la pandemia del año 2009, los factores de riesgo inicialmente identificados parecían ser similares los conocidos para influenza estacional; no obstante, factores nuevos también se observaron con frecuencia elevada en algunos países. Entre ellos, tal vez el de mayor impacto fue la obesidad; esta observación fue particularmente notable en México donde en un estudio observacional se presentó hasta en el 63% de los casos graves. (18) Este “nuevo” factor de riesgo no fue reportado de manera consistente en todos los países afectados; de hecho, algunos autores no han encontrado esta asociación (82) o sólo han documentado asociaciones débiles a moderadas.(83,84) En el análisis ya citado por Van Kerkhove et al, (77) la proporción de pacientes con obesidad (índice de masa corporal (IMC) \geq 30 o clínicamente juzgados como obesos) incrementaba conforme aumentaba la severidad de la enfermedad (mediana de 6%, 11.3% y 12% de hospitalizados, ingresados a UCI y muertes, respectivamente); el mismo patrón se observó en los casos de obesidad mórbida (IMC $>$ 40). Se reportaron resultados similares en un estudio prospectivo, en donde los pacientes obesos no solo eran más jóvenes (43.4 vs 48.4 años, $p=0.035$), sino que también cursaban con mayor probabilidad de desarrollar neumonitis (61% vs 44%, $p=0.029$) y de tener una estancia en UCI más prolongada (11.9 vs 6.8 días, $p=0.017$). (85) Estudios observacionales (67,86–88) y meta-análisis(89,90) también han encontrado una asociación entre obesidad y mayor mortalidad.

La presencia de condiciones que conllevan a inmunosupresión también se ha asociado a un incremento estadísticamente significativo de riesgo de muerte. Entre las condiciones que

los diferentes autores han contemplado en estudios observacionales se encuentran neoplasias sólidas o hematológicas, receptores de trasplante de órgano sólido, uso crónico de corticoesteroides (>15mg de prednisona durante >15 días o dosis equivalente), enfermedad renal crónica y cirrosis hepática.(11,67,72,74,78,88,91,92)

Finalmente, otras condiciones como hipertensión arterial sistémica,(80) enfermedades cardiovasculares (enfermedad cardíaca congénita, fibrilación auricular, post-operados de cambio valvular, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía hipertensiva y enfermedad coronaria) (69,75,89) y neuromusculares (67,89) también constituyen factores de riesgo para enfermedad severa y mortalidad.

*Embarazo.

El embarazo también ha sido descrito como un estado asociado a mayor riesgo de mortalidad y complicaciones. Según una revisión sistemática de los casos reportados en el hemisferio norte, las mujeres embarazadas constituyeron del 2.2% al 15.8% de las muertes. (65) El riesgo de enfermedad severa y probabilidad de desenlace fatal se reportó de 2.5 y 2.4 veces el de la población general, respectivamente, en uno de los artículos.(93) Otros han reportado OR ajustados desde 7.1(95% CI, 1.6-31.2)(88) hasta 55.21 (95% CI, 14.4-211.5).(75) La mayor parte de los casos complicados o fatales han ocurrido en el tercer trimestre de embarazo; (77,93,94) sin embargo, un meta-análisis reciente reportó que mujeres con menos de 4 semanas posteriores al parto mostraban riesgo de muerte por influenza pandémica significativamente elevado (4.43, 95% CI 1.24-15.81).(89) Otros factores con mayor riesgo de complicaciones identificados en embarazadas incluyen tabaquismo, obesidad, neumopatía, enfermedad cardiovascular y enfermedades de transmisión sexual concomitantes. (93)

*Variables clínicas y bioquímicas.

Características clínicas presentes al ingreso como disnea, choque, confusión y otros síntomas de afección al sistema nervioso central se han identificado como factores de riesgo independientes para mortalidad en estudios observacionales.(66,70,73,80,95) Los hallazgos de laboratorio relacionados a mortalidad reportados en diversos estudios son marcadores de sepsis grave y disfunción orgánica entre los que destaca PaO₂/FiO₂<200, linfopenia, plaquetopenia, niveles séricos elevados de deshidrogenasa láctica (DHL) y alanina aminotransferasa (ALT).(73,80,95) Algunos autores han documentado la utilidad de

la cuantificación de PCR sérica, ya que niveles elevados se han considerado factores predictivos de neumonía en adultos con influenza A;(86) incluso se ha reportado cierta capacidad para discriminar casos complicados de los que no lo son (sensibilidad 70% y especificidad 74%).(69) De igual manera, puntajes elevados de SOFA y APACHE constituyen factores de riesgo independientes para mortalidad.(73,80)

*Variables microbiológicas: co-infección.

La co-infección bacteriana complica aproximadamente el 0.5% de los casos de influenza en adultos jóvenes y el 2.5% en adultos mayores y aquellos con condiciones predisponentes.(96) Estudios referentes a la pandemia más reciente reportaron la presencia de esta complicación en el 17%-30% de los casos.(97,98) Suele afectar a los grupos de riesgo (mayores de 65 años, embarazadas, obesidad mórbida, inmunosuprimidos y otras comorbilidades). Según estudios observacionales, aquellos con co-infección bacteriana presentan mayor probabilidad de progresar a choque, ventilación mecánica al ingreso a UCI y mayor duración de estancia en esta unidad. Igualmente, se asocia a mayor mortalidad intrahospitalaria (31% en co-infectados vs 21% sin co-infección, $p=0.002$). (99) Los microorganismos aislados con mayor frecuencia son *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*; de relevancia, el primero se ha identificado como un factor de riesgo independiente de mortalidad. De hecho, la colonización nasofaríngea con neumococo y/o estafilococo dorado se han asociado a mayor riesgo de admisión a terapia intensiva y muerte.(98,99) En inmunosuprimidos, además de los microorganismos ya mencionados, los bacilos Gram-negativos también han sido identificados como uno de los agentes principales en co-infección bacteriana.(91)

*Intervenciones terapéuticas.

Evidentemente, la necesidad de realizar algunas intervenciones terapéuticas se asocia con mayor severidad y muerte, ya que se comportan como marcadores de gravedad. Entre ellas destaca la necesidad de ingreso a UCI, de apoyo con VMI, de apoyo con inotrópicos y estancia hospitalaria prolongada.(95,97)

En estudios observacionales, el retraso en la admisión hospitalaria (definido como más de 48 horas desde el establecimiento de la sintomatología) ha mostrado una asociación significativa con riesgo incrementado de muerte en pacientes ingresados, el cual incluso se encontró casi triplicado en uno de los estudios.(11,78,100,101)



El efecto benéfico de los inhibidores de neuraminidasa (oseltamivir) en casos de neumonía asociada a influenza fue cuestionado recientemente. En algunos estudios no se encontró una disminución significativa de mortalidad o de progresión a enfermedad severa; sin embargo, se trata de cohortes en donde sólo un porcentaje pequeño de pacientes recibió el tratamiento o bien, no se precisó el tiempo transcurrido desde el inicio de la sintomatología hasta la administración del antiviral.(11,102) Un meta-análisis reportó únicamente una disminución modesta del tiempo para el alivio de la sintomatología (16.8 horas, 65% CI 8.4-25.1, $p < 0.001$).(103) No obstante, en estudios observacionales se ha documentado una asociación entre el uso temprano de oseltamivir (<48 horas a partir del establecimiento de los síntomas) y disminución en la progresión a enfermedad severa y mortalidad. (79,97,98) Este beneficio también se ha observado en meta-análisis subsecuentes, en donde se reportó disminución del tiempo de recuperación, menor frecuencia de complicaciones en las vías respiratorias inferiores, menor frecuencia de internamiento (en pacientes ambulatorios) e incluso disminución de riesgo de muerte con la administración temprana de oseltamivir (<48 horas a partir de inicio de síntomas).(102,104) De igual forma, el retraso de la administración del antiviral se ha asociado a mayor riesgo de muerte. (104)

*Vacunación.

La evidencia referente a la eficacia y efectividad de la vacunación contra influenza para prevenir complicaciones severas (necesidad de hospitalización, ingreso a UCI, co-infección bacteriana y muerte) es escasa y de calidad variable. (98) Diversos meta-análisis sobre la eficacia, efectividad y seguridad de la vacuna en grupos de riesgo (enfermedad renal crónica, DM, cáncer, infección por virus de inmunodeficiencia humana, asma) han reportado un efecto incierto sobre la mortalidad por todas las causas con un bajo nivel de evidencia; aunque se corrobora la seguridad de su administración en estos pacientes.(105–109) La evidencia disponible sobre la eficacia de la vacuna es más sólida en el grupo de adultos mayores (>60 años), en donde un ensayo clínico encontró una disminución de la incidencia de influenza clínica en los participantes vacunados comparados contra los no vacunados (2% vs 3%, RR 0.53, IC del 95%, 0.39 a 0.73).(110) Estudios observacionales en mayores de 60 años han señalado una disminución de hasta 45% en las hospitalizaciones por neumonía y de 60% en las muertes por influenza.(111,112)

Un estudio observacional de casos de la pandemia 2009 en México se reportó que el riesgo de infección era menor en aquellos que habían recibido la vacuna para influenza estacional (OR 0.65, IC del 95%, 0.55-0.77). (113) Estos hallazgos fueron confirmados en un estudio subsecuente, en donde la inmunización con la vacuna contra influenza estacional 2008-2009 fue un factor protector contra muerte en pacientes hospitalizados con influenza A(H1N1) (OR=0.32, IC del 95%, 0.19-0.55).(11)

Uso de corticoesteroides en neumonía asociada a influenza.

Durante la pandemia de 2009, en el 20 % al 40% de los casos de neumonía por influenza A(H1N1)pdm2009 se administraron corticoesteroides.(114–116) El uso de corticoesteroides en neumonía causada por este agente viral es muy heterogéneo; se han utilizado diversas dosis, las cuales usualmente son elevadas en casos graves. Destacan dos estudios observacionales llevados a cabo con grupos pequeños de pacientes (n=8 y n=13) con enfermedad severa en quienes se administró metilprednisolona (1mg/kg/día, en uno de los estudios) e hidrocortisona (300mg/día) para casos moderados o enfermedad tipo influenza y prednisolona (1mg/kg/día) por 21 días en SIRA, respectivamente. Los autores reportaron mejoría clínica significativa con disminución de la disfunción orgánica y baja mortalidad con adecuada tolerancia y pocos efectos adversos. Por la tanto, se planteó la posibilidad de emplearlos como agentes de rescate en casos refractarios a la terapéutica convencional.(116,117) Posteriormente, un estudio coreano comparó los resultados obtenidos entre dos grupos pequeños de pacientes con enfermedad moderada (sólo hipoxemia sin requerimiento de ventilación mecánica), uno de los cuales recibió corticoesteroides (metilprednisolona 10 mg/kg/día por una semana) y el otro no. Los resultados mostraron menor duración de fiebre y de requerimiento de oxígeno, así como resolución rápida de infiltrados neumónicos sin progresión a SIRA en el grupo que recibió esteroides.(118) Los resultados observados en un modelo murino altamente susceptible al virus al cual se le administró dexametasona fueron similares, con incremento en la tasa de supervivencia y mejoría de la lesión pulmonar. (119)

Los estudios subsecuentes realizados con poblaciones más grandes son observacionales, retrospectivos en la mayor parte, con heterogeneidad en su diseño y la información que proporcionan es limitada. Dos cohortes retrospectivas no documentaron beneficio; por el contrario, los corticoesteroides administrados tempranamente (<72 horas de intubación en



uno de ellos o <72 horas de inicio de sintomatología en el otro) parecían asociarse a mayor riesgo de neumonía adquirida en el internamiento, enfermedad crítica o muerte.(115,120) Se encontraron resultados similares en dos cohortes asiáticas (ajustados para grado de propensión y otros confusores), con mayor frecuencia de superinfección, estancias prolongadas en UCI y muerte en los grupos que recibieron corticoesteroides.(121,122) En dos cohortes observacionales prospectivas se reportó que los pacientes que recibieron corticoesteroides con mayor frecuencia fueron aquellos que pertenecían a grupos de riesgo, como asmáticos, obesos, pacientes con EPOC y adultos mayores. No se encontró una asociación significativa con mortalidad una vez ajustados los resultados para severidad y potenciales confusores.(123,124) Finalmente, en un meta-análisis publicado en el 2005 se señala una tendencia hacia mortalidad incrementada en los pacientes en los que se ha administrado corticoesteroides. Sin embargo, enfatiza que los corticoesteroides se emplearon en las formas más graves de la enfermedad y la heterogeneidad de los estudios no permite hacer recomendaciones claras.(125)



JUSTIFICACIÓN.

La influenza es una causa importante de NAC. En el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, la neumonía por influenza se presenta como enfermedad grave que requiere ventilación mecánica invasiva en 47-65% de los casos y con mortalidad en adultos aproximada de 20-28%. Los pacientes con este diagnóstico habitualmente acuden al hospital tras 6 días de evolución en promedio, con una presentación inicial de moderada a alta gravedad que les confiere mayor riesgo de evolución tórpida y muerte. (18, 23,24). Los corticoesteroides sistémicos se utilizan con frecuencia en pacientes hospitalizados con neumonía asociada a influenza sin evidencia clara de beneficio.

Por lo anterior, la caracterización de los factores de riesgo específicos para mortalidad en la población ingresada a esta institución sería de utilidad en la identificación oportuna de casos de riesgo, favoreciendo la implementación pertinente de las medidas terapéuticas y de soporte necesarias.



HIPÓTESIS.

Existen factores de riesgo clínicos (edad, comorbilidades, relación PaO₂/FiO₂ baja [$<300\text{mmHg}$], tratamiento con corticoesteroides sistémicos y administración de terapia antiviral iniciada después de 5 días de iniciada la enfermedad tipo influenza) y epidemiológicos (ausencia de vacunación contra influenza en temporada invernal previa) asociados a mayor mortalidad en enfermedad tipo influenza y neumonía.



OBJETIVOS.

Objetivo general.

Identificar factores de riesgo para mortalidad en pacientes adultos con enfermedad tipo influenza y neumonía

Objetivos específicos.

Establecer la asociación entre los siguientes factores y la mortalidad observada en una cohorte de adultos con enfermedad tipo influenza y neumonía:

- Edad
- Comorbilidades: DM, obesidad, inmunosupresión, enfermedades respiratorias crónicas
- Ausencia de vacunación para influenza estacional en el invierno previo
- Relación PaO₂/FiO₂
- Tratamiento con corticosteroides sistémicos durante la hospitalización
- Terapia antiviral oportuna (<5días de evolución de enfermedad)

SUJETOS Y MÉTODOS.

Sujetos.

Todos los pacientes adultos (≥ 18 años de edad) ingresados al Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” con enfermedad tipo influenza (adaptada de la definición de la Organización Mundial de la Salud [OMS] definida como fiebre [temperatura $>38^{\circ}\text{C}$] de inicio súbito con tos y/o dolor faríngeo en ausencia de otros diagnósticos alternativos) y evidencia de neumonía (signos y síntomas de infección respiratoria baja [tos, disnea y/o estertores] e infiltrados radiográficos), cuyos datos se consignaron en una base de datos prospectiva durante la pandemia de influenza A(H1N1)pdm2009 en los años 2009-2010 y el brote del invierno 2013-2014.

Criterios de inclusión.

- Edad igual o mayor a 18 años cumplidos al momento del ingreso al hospital.
- Enfermedad tipo influenza según la definición mencionada anteriormente.
- Neumonía: evidencia clínica y radiográfica ya definida anteriormente.

Criterios de exclusión.

- Casos con datos faltantes o incompletos:
 - Ausencia de información clínica o paraclínica para integrar el diagnóstico de enfermedad tipo influenza.
 - Ausencia de información referente al motivo de egreso.

Los criterios de inclusión fueron confirmados por los investigadores en el momento del ingreso de cada paciente durante la pandemia de 2009-2010 y el brote invernal 2013-2014; estos datos fueron posteriormente introducidos en la base de datos correspondiente. Los criterios de inclusión fueron verificados una segunda vez por los autores de esta revisión.

Recolección de datos.

Desde que se presentó el primer caso de enfermedad tipo influenza con criterios de neumonía al área de urgencias del Hospital Central los siguientes datos fueron documentados de manera prospectiva en las bases de datos correspondientes a los años 2009-2010 y 2013-2014: fecha de ingreso al hospital, edad, sexo, peso y talla (para el cálculo de índice de masa corporal, IMC), principales síntomas (fiebre, tos, mialgias, artralgias, cefalea, disnea, hemoptisis) y su fecha de inicio, resultados de laboratorio (biometría hemática, urea y creatinina, proteína C reactiva, DHL, CPK), hallazgos en



radiografía de tórax, comorbilidades, historia previa de vacunación para influenza estacional, uso de corticoesteroides durante la estancia hospitalaria y fecha de intubación y extubación cuando estos procedimientos se llevaron a cabo. La severidad del compromiso de la función pulmonar fue evaluada empleando la relación PaO_2/FiO_2 calculada al momento del ingreso. Así mismo se documentó la fecha de egreso y el motivo (mejoría o defunción)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se llevó a cabo análisis descriptivo de las variables incluidas consideradas como posibles predictores de la evolución de los pacientes (ver **Tabla 1 y 2**). Las variables categóricas se presentaron como porcentajes y las continuas se expresaron como medias, desviación estándar [DE]. Se realizó un análisis univariado de diversas variables potencialmente asociadas a mortalidad. Mediante la búsqueda en la literatura se identificaron las variables que mostraron significancia estadística como causas independientes de muerte en publicaciones previas (ver Marco Teórico), mismas que se seleccionaron para incluirse en el análisis. Estas fueron: edad media en años, obesidad ($IMC \geq 30$), antecedente de diabetes mellitus, enfermedad respiratoria crónica (asma, EPOC, bronquiectasias), inmunosupresión (enfermedad renal crónica, enfermedades autoinmune, cirrosis hepática, receptores de trasplante de órgano sólido bajo terapia inmunosupresora, neoplasia sólida o hematológica y portador de VIH o SIDA), relación PaO_2/FiO_2 al ingreso, uso de corticosteroides sistémicos durante el internamiento como parte del tratamiento de neumonía grave y enfermedad tipo influenza, uso de oseltamivir en los primeros 5 días de iniciada la enfermedad tipo influenza y vacunación contra influenza estacional en la temporada invernal previa. Las variables categóricas se compararon con la prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher según la distribución del número de eventos en las casillas. Las variables continuas se compararon mediante T de Student dependiendo de la homogeneidad de las variables.

Posteriormente, se realizó análisis multivariado mediante regresión logística incluyendo sólo las variables que en el análisis univariado mostraron un valor de $p < 0.1$; de esta manera estableciendo las variables asociadas de forma independiente con la mortalidad. Las variables se expresaron en *odds ratio* (OR) con intervalos de confianza del 95%. Consideramos diferencias significativas si la probabilidad fue menor al 5% ($p=0.05$).

VARIABLES INCLUIDAS EN EL ANÁLISIS.

A continuación se presentan las variables incluidas en el análisis y sus definiciones.

Tabla 1. Variables independientes

Variable	Definición	Tipo de variable
0 Edad	Años cumplidos al momento del reclutamiento	Continua
1 Obesidad	IMC \geq 30: obtenida de la división del peso entre la talla elevada al cuadrado.	Dicotómica -Sí=IMC \geq 30 -No=IMC <30
2 Diabetes mellitus	-Contar con el diagnóstico médico previo -Cumplir con criterios diagnósticos de American Diabetes Association 2015	Dicotómica -Sí -No
3 Enfermedad Respiratoria crónica	<i>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</i> -Contar con antecedente -Definición de exacerbación según Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2015 <i>Asma</i> -Contar con antecedente -Definición de exacerbación según Global Initiative for Asthma 2015 <i>Bronquiectasias</i> -Contar con antecedente -Clínica e imagen	Dicotómica -Sí=Presencia de alguna de las 3 entidades -No=ausencia de las 3 entidades
4 Vacunación para influenza estacional	Aplicación en invierno previo (invierno 2008 o 2012 según corresponda)	Dicotómica -Sí -No
5 Inmunosupresión	<i>Enfermedad renal crónica:</i> Tasa de filtración glomerular \leq 30ml/min/1.73m ² de acuerdo a la fórmula de MDRD con antecedente o evidencia ultrasonográfica de cronicidad <i>Enfermedad autoinmune (de tejido conectivo):</i> Antecedente <i>Cirrosis:</i> Insuficiencia hepática bioquímica con evidencia ultrasonográfica/antecedente <i>Post-trasplantados:</i> Receptores de órgano sólido que aún reciban tratamiento inmunosupresor <i>Neoplasia:</i> Portadores por antecedente de proceso maligno hematológico o en órgano sólido <i>VIH/SIDA:</i> -ELISA positiva -VIH + enfermedad definitiva (actual o antecedente)	Dicotómica -Sí=presencia de alguna de las 6 entidades -No=ausencia de las 6 entidades

6	PaO ₂ /FiO ₂	Relación entre la presión parcial arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno	Continua expresada en mmHg
7	Administración de esteroide	Aplicación sistémica documentada en expediente o indicaciones médicas de alguno de los siguientes compuestos como agente terapéutico adyuvante en el tratamiento de neumonía: -Metilprednisolona -Dexametasona -Hidrocortisona -Prednisona	Dicotómica -Sí -No
8	Administración de oseltamivir en primeros 5 días de evolución	Administración documentada en expediente o indicaciones médicas	Dicotómica -Sí -No
9	Días de evolución de padecimiento actual	Días transcurridos desde presentación de primer síntoma hasta la fecha de ingreso al área de urgencias del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”	Continua

Tabla 2. Variable dependiente

Variable	Definición	Medición	Tipo de variable
0 Defunción	Defunción durante la hospitalización por neumonía y enfermedad tipo influenza debida a cualquier causa	Expediente	Dicotómica -Sí -No



ÉTICA.

Investigación sin riesgo

Al tratarse de un estudio retrospectivo en el que la información se obtuvo de las bases de datos ya conformadas y en algunos casos se corroboró en expedientes, no se consideró investigación con riesgo alguno. Este estudio no viola los principios éticos establecidos en la declaración de Helsinki y su actualización en octubre de 2013.

La información obtenida de la base de datos y de los expedientes ha sido resguardada por los investigadores. Los resultados han sido reportados de forma global, de esta manera se garantiza la confidencialidad de la información ya que no es posible identificar individualmente cada uno de los casos.

Adicionalmente, se siguieron las disposiciones de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en el Reglamento de la Ley en Materia de Investigación para la Salud. El protocolo fue sometido a revisión por el Comité de Investigación y Ética del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. Se obtuvo el número de aprobación 54-15, el día 23 de julio de 2015.

RESULTADOS.

El total de pacientes mayores de 18 años con enfermedad tipo influenza y neumonía incluidos fue de 264, 169 (64%) de la pandemia del año 2009 y 95 (36%) del brote invernal 2013-2014. De estos, el promedio de edad fue de 42.23 años ($DE \pm 13.82$, rango 18-79 años), 126 (47.7%) fueron mujeres y 138 (52.3%) hombres. Ciento setenta (64.4%) pacientes presentaron alguna comorbilidad; obesidad ($IMC \geq 30$) en 119 pacientes (46.7%; esta información estuvo disponible en 255 pacientes), DM en 56 pacientes (21.2%), enfermedad respiratoria crónica en 18 (6.8%) y patologías condicionantes de inmunosupresión en 19 (7.2%) (Ver **Tabla 3**).

Los síntomas reportados con mayor frecuencia fueron: estertores en 256 casos (96.9%), disnea en 254 (96.2%), cefalea en 211 (79.9%), mialgias en 208 (78.78%), artralgias en 201 (76.1%), expectoración en 116 (43.9%), hemoptisis en 63 (23.8%), diarrea en 38 (14.4%), y choque (tensión arterial media [TAM < 70 mmHg] al ingreso en 32 (12.1%) pacientes (Ver **Tabla 3**).

La relación PaO_2/FiO_2 (disponible en 257 pacientes) fue menor o igual a 100 mmHg (SIRA severo) en 72 pacientes (28%), de 101 a 200 mmHg (SIRA moderado) en 86 (33.5%), de 201 a 300 mmHg (SIRA leve) en 80 (30.3%) y mayor a 300 mmHg (sin SIRA) en 19 pacientes (7.2%) (Ver **Tabla 4**).

Se dispuso de información referente a la cifra de leucocitos al ingreso en 261 casos, con una media de $7.88 \times 10^3/\mu L$ ($DE \pm 4.64$; rango 0.91 – $27.72 \times 10^3/\mu L$), cuenta linfocitaria disponible en 260 pacientes con media de $1.05 \times 10^3/\mu L$ ($DE \pm 0.91$; rango 0.07 – $11.25 \times 10^3/\mu L$), cuenta plaquetaria disponible en 260 casos con media de $203.1 \times 10^3/\mu L$ ($DE \pm 116.6$; rango 21 – $1333 \times 10^3/\mu L$) cuantificación de PCR en 247 pacientes con cifra promedio de 15.49 mg/dl ($DE \pm 11.19$; rango 0.23 – 84 mg/dl); se contó con cifras de la enzima creatina fosfoquinasa (CPK) en 217 casos con cifra promedio de 455.92 U/L ($DE \pm 674.11$; rango 16 – 4600 U/L) y con deshidrogenasa láctica (DHL) en 232 con promedio de 902.02 U/L ($DE \pm 710.88$; rango 123 – 4605 U/L). Determinación de creatinina sérica en 257 con media de 1.33 mg/dl ($DE \pm 1.78$; rango 0.36 – 17 mg/dl). (Ver **Tabla 4**)

Tabla 3. Características demográficas y clínicas de 264 pacientes ingresados con enfermedad tipo influenza y neumonía al Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”*

Características	Valor
Edad, años, media (DE, rango)	42.2 (13.82, 18-79)
Sexo	
M	138 (52.3)
F	126 (47.7)
Presencia de ≥ 1 comorbilidad	170 (64.4)
Obesidad (IMC≥ 30)⁻	119 (46.7)
Diabetes mellitus	56 (21.1)
Enfermedad Respiratoria Crónica	18 (6.8)
Inmunosupresión[†]	19 (7.2)
Características clínicas	
Hemoptisis	63 (23.8)
Expectoración	116 (43.9)
Disnea	254 (96.2)
Diarrea	38 (14.4)
Mialgias	208 (78.7)
Artralgias	201 (76.1)
Cefalea	211 (79.9)
Estertores	256 (96.9)
Choque (TAM< 70mmHg)	32 (12.1)

* Los valores proporcionados se expresan como n (%), a menos que se especifique lo contrario. M, masculino. F, femenino. IMC, índice de masa corporal. TAM, tensión arterial media.
⁻Datos disponibles en 255 pacientes
[†]Enfermedad renal crónica (7), enfermedad autoinmune (5), post-trasplantados (1), neoplasia (2), VIH/SIDA (4).

Tabla 4. Características de laboratorio, antecedente de vacunación, administración de corticoesteroides y desenlace de 264 pacientes ingresados con enfermedad tipo influenza y neumonía al Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”*

Características	Valor
Presencia y gravedad de SIRA (PaO₂/FiO₂) ‡	
Sin SIRA (>300 mmHg)	22 (8.6)
SIRA leve (201 a 300 mmHg)	80 (30.7)
SIRA moderado (101 a 200 mmHg)	86 (33.0)
SIRA severo (≤100 mmHg)	72 (27.7)
Hallazgos de laboratorio, media (DE, rango)	
Leucocitos, x10 ³ /μL (DE, rango)§	7.88 (4.64, 0.91-27.72)
Linfocitos, x10 ³ /μL (DE, rango)¶	1.05 (0.91,0.07-11.25)
Plaquetas, x10 ³ /μL (DE, rango)#	203.1 (116.6, 21- 1 333)
PCR, mg/dl (DE, rango)**	15.49 (11.19, 0.23-84)
CPK, U/L, media (DE, rango)°	455.92 (674.11, 16-4 600)
DHL, U/L, media (DE, rango)+	902.02 (710.88, 123-4 605)
Cr, mg/dl, media (DE, rango)&	1.33 (1.78, 0.36-17)
VMI, número de pacientes con requerimiento	119 (45.1)
Duración, días, media (DE, rango)	14 (11.5, 0-50)
SOFA, puntos, media (DE, rango)§	3.87 (3.93, 0-31)
APACHE II, puntos, media (DE, rango)¶	8.74 (5.6, 0-38)
UCI, número de pacientes con requerimiento	88 (33.3)
Duración, días, media (DE, rango)	16 (11.9, 0-52)
Estancia hospitalaria, días, media (DE, rango)	11.6 (12.5, 1-89)
Tratamiento con oseltamivir	251(95.1)
Oseltamivir administrado en primeros 5 días	94 (35.6)
Corticoesteroides‡	109 (43.9)
VacunaciónΦ	21(8)
Defunción	72 (27.3)

* Los valores proporcionados se expresan como n (%), a menos que se especifique lo contrario. SIRA, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. PCR, proteína C reactiva. CPK, creatina fosfoquinasa. DHL, deshidrogenasa láctica. Cr, creatinina. VMI, ventilación mecánica invasiva. UCI, unidad de cuidados intensivos.
‡Datos disponibles en 260 pacientes
§Datos disponibles en 261 pacientes
¶Datos disponibles en 260 pacientes
#Datos disponibles en 260 pacientes
**Datos disponibles en 247 pacientes
°Datos disponibles en 217 pacientes
+Datos disponibles en 232 pacientes
&Datos disponibles en 257 pacientes
§Datos disponibles en 194 pacientes
¶Datos disponibles en 209 pacientes
‡Datos disponibles en 248 pacientes
ΦDatos disponibles en 262 pacientes

Se contó con resultados de detección de virus de influenza en 258 de los pacientes de estudio (97.7%). En 139 de estos (53.9%) se detectó la presencia del virus de influenza: en 122 influenza A(H1N1)pdm2009, en 8 influenza A (no subtipificable), en 7 influenza estacional y en 2 se detectó la presencia tanto de influenza A(H1N1)pdm2009 como de influenza estacional.

Ciento diecinueve (45.1%) de los 264 pacientes requirieron apoyo con VMI, la duración promedio de VMI fue de 14 días (DE ± 11.5 , rango 0- 50días). Se contó con el puntaje de SOFA en 194 pacientes con un promedio de 3.87 (DE 3.93; rango 0 – 31) así como APACHE II en 209 casos con promedio de 8.74 (DE 5.6; rango 0 – 38). Ochenta y ocho (33.33%) pacientes ingresaron a UCI con una duración promedio de estancia en dicha unidad de 16 días (DE \pm 11.9, rango 0 – 52 días). En todos los pacientes incluidos en el estudio el promedio de estancia hospitalaria fue de 11.6 días (DE ± 12.5 , rango 1 – 89 días) (Ver **Tabla 4**).

Se administró oseltamivir en 251 (95.1%) pacientes de los cuales 94 (35.6%) lo recibieron en los primeros 5 días de iniciados los síntomas. Se contó con información en relación al uso de corticoesteroides sistémicos en 248 casos; éstos se administraron en 109 (43.9%) pacientes. La información referente al antecedente de vacunación estaba disponible en 262 casos, de los cuales sólo la recibieron 21 (8%). Se documentaron 72 (27.3%) defunciones, 42 (mortalidad de 24.8%) durante la pandemia 2009-10 y 30 (mortalidad de 31.6%) en el invierno 2013-14 (Ver **Tabla 4**).

Comparación de características entre el grupo de sobrevivientes y no sobrevivientes.

En el análisis univariado (ver **Tabla 5**), no se observaron diferencias significativas entre el grupo de sobrevivientes y no sobrevivientes en edad o sexo. En el grupo de los no sobrevivientes se observó mayor tiempo transcurrido desde la presentación inicial de la sintomatología hasta su ingreso al área de urgencias comparado con el observado en los sobrevivientes, quienes en promedio acudieron casi 24 horas antes (5.6 vs. 6.5 días, $p=0.056$). En el rubro de comorbilidades preexistentes, no se observaron diferencias significativas excepto en lo referente a enfermedades respiratorias crónicas, en donde su presencia se observó con mayor frecuencia en el grupo de sobrevivientes (8.8% VS 1.4%, $p=0.03$). La relación PaO₂/FiO₂ fue significativamente menor en el grupo de los no sobrevivientes comparada con la presentada por los sobrevivientes (109.6 vs. 190.9 mmHg,

$p < 0.001$). Se observó que una mayor proporción de pacientes en el grupo de los no sobrevivientes recibió CS sistémicos durante su internamiento comparado con el grupo de los sobrevivientes, si bien, sin significancia estadística (53.1% VS 40.8%, $p = 0.09$). La proporción de pacientes que recibieron la vacuna contra el virus de influenza en la temporada invernal previa fue significativamente mayor en el grupo de los sobrevivientes (11% vs. 0%, $p = 0.001$).

Tabla 5. Comparación de variables clínicas entre sobrevivientes y no sobrevivientes en análisis univariado*			
Variable	Sobrevivientes n=192 (72.72)	No sobrevivientes n=72 (27.27)	Valor de p
Edad, años, media (DE, rango)	41.4 (13.7,18-78)	44.4 (13.9, 19-79)	0.12
Sexo			0.51
Masculino	98 (51)	40 (55.6)	
Femenino	94 (49)	32(44.4)	
Días de evolución de padecimiento al ingreso, media (DE, rango)	5.6 (3.4, 0-16)	6.5 (3.6, 0-25)	0.056
Presencia de ≥ 1 comorbilidad preexistente	123 (64.1)	47 (65.3)	0.85
Obesidad	80 (43.5)	39 (54.9)	0.1
Diabetes mellitus	43 (22.4)	13 (18.1)	0.44
Enfermedad respiratoria crónica	17 (8.8)	1 (1.4)	0.03
Inmunosupresión	14 (7.3)	5 (6.9)	0.92
PaO₂/FiO₂, mmHg, media (DE, rango)†	190.9 (84.8, 16-436)	109.6(67, 19-457)	<0.001
Corticoesteroides	75 (40.8)	34 (53.1)	0.09
Vacunación	21 (11)	0 (0)	0.001
Administración de oseltamivir dentro de primeros 5 días de evolución	75 (39.1)	19 (26.4)	0.055
*Los valores proporcionados se expresan como $n(\%)$, a menos que se especifique lo contrario.			
†Datos disponibles en 257 pacientes			

Factores de riesgo para mortalidad.

En el análisis multivariado (ver **Tabla 6**) se incluyeron las variables de días transcurridos desde el inicio de la enfermedad hasta el ingreso a urgencias, obesidad, enfermedad respiratoria crónica, relación PaO₂/FiO₂, administración de corticoesteroides sistémicos durante el internamiento, vacunación contra influenza en la temporada invernal previa y la administración de oseltamivir dentro de los primeros 5 días de iniciado el padecimiento. El análisis multivariado mediante regresión logística reveló que el valor de la relación PaO₂/FiO₂ documentado al ingreso guarda una relación inversa con la mortalidad; esta fue la única variable que se comportó como un factor de riesgo asociado con mortalidad de manera independiente y significativa (OR 0.99, 95% intervalo de confianza [IC] 0.98-0.99, p<0.001). El resto de las variables no mostró asociación con mayor mortalidad una vez que se ajustó por el estado de gravedad al ingreso al hospital.

Cabe mencionar que al utilizar el puntaje de SOFA o APACHE II como marcadores de gravedad en el análisis multivariado y en sustitución de la relación PaO₂/FiO₂, se encontraron resultados similares, sin observarse significancia estadística en el resto de variables salvo en estos índices; los valores encontrados para estas variables fueron p=0.053 (OR 1.09, 95% IC [1-1.18]) y <0.001 (OR 1.17, 95% IC [1.1-1.25]) para SOFA y APACHE II, respectivamente. Estos índices no se emplearon como variables/marcadores de gravedad de primera intención debido a que, en la revisión retrospectiva de los datos, no se disponía de puntaje de SOFA en 70 casos y de APACHE II en 55 pacientes.

Tabla 6. Análisis multivariado mediante regresión logística para factores de riesgo independientes para mortalidad en enfermedad tipo influenza y neumonía en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” en la pandemia 2009-2010 y brote invernal 2013-2014*

Variable	Sobrevivientes n=192 (72.72)	No sobrevivientes n=72 (27.27)	OR (95% IC)	Valor de p	Valor de p ajustada
Días de evolución de padecimiento al ingreso, media (DE, rango)	5.6 (3.4, 0-16)	6.5 (3.6, 0-25)	1.02 (0.91-1.14)	0.056	0.69
Obesidad	80 (43.5)	39 (54.9)	0.96 (0.5-1.86)	0.1	0.91
Enfermedad respiratoria crónica	17 (8.8)	1 (1.4)	0.32 (0.03-3.07)	0.03	0.32
PaO₂/FiO₂, mmHg, media (DE, rango)†	190.9 (84.8, 16-436)	109.6 (67, 19-457)	0.99 (0.98-0.99)	<0.001	<0.001
Corticoesteroides	75 (40.8)	34 (53.1)	1.15 (0.6-2.2433)	0.09	0.67
Vacunación	21 (11)	0 (0)	0.33 (0.04-3.01)‡	0.001	0.33
Administración de oseltamivir dentro de primeros 5 días de evolución	75 (39.1)	19 (26.4)	0.62 (0.26-1.5)	0.055	0.29

*Los valores proporcionados se expresan como n(%), a menos que se especifique lo contrario. IC intervalo de confianza

†Datos disponibles en 257 pacientes

‡Se ajustó para valor mínimo debido a que una de las celdillas presentaba valor de 0; el análisis sin ajustar y excluyendo esta variable mostró resultados similares

DISCUSIÓN.

El objetivo de este estudio fue identificar factores de riesgo para mortalidad en 264 pacientes incluidos en las cohortes de pacientes adultos con neumonía grave y enfermedad tipo influenza en la pandemia del año 2009-2010 y en el brote invernal del 2013-2014.

Es de llamar la atención la elevada mortalidad en esta cohorte (27%) si se le compara con la reportada en otros trabajos en los que oscila de 4.6-17%; (66,72,73,121) sólo un estudio describe una mortalidad similar (32%). (80) Entre algunas particularidades de la presente cohorte se encuentran que un 64% de pacientes presentaban más de una comorbilidad, las más frecuentes obesidad y DM (ver **Tabla 3**), el 100% tuvieron neumonía y una proporción importante cumplieron criterios de SIRA al ingreso.

En el presente trabajo se encontró que la única variable asociada en forma independiente y significativa a mayor mortalidad fue la relación PaO₂/FiO₂ baja. La relación PaO₂/FiO₂ refleja el grado de afección pulmonar y es utilizada como un elemento para diagnosticar y clasificar el grado de severidad del SIRA; su presencia y gravedad tienen correlación con la extensión de la consolidación pulmonar y es probable que, hasta cierto punto, también la tenga con las manifestaciones sistémicas expresadas en índices como SOFA o APACHE II. La mortalidad asociada a SIRA es de por sí elevada en cualquier etiología, aproximadamente de 40-60% (22). La mayoría de pacientes incluidos en esta cohorte tuvieron SIRA (92.6%) y en 61% fue moderado a grave (PaO₂/FiO₂ < 200); esto puede haber influido en que otras variables potencialmente asociadas a mortalidad no resultaran estadísticamente significativas en el análisis multivariado. Al revisar estudios publicados en diversos países que analizan factores de riesgo asociados a mortalidad en neumonía asociada a influenza A(H1N1)pdm2009, se observa diferencias importantes en los resultados, probablemente debido a las características particulares de los pacientes incluidos en los distintos estudios. Por ejemplo, en el estudio de Zhang et al,(75) se catalogaron como “graves” aquellos con fiebre elevada persistente, tos severa y/o productiva, dolor torácico, taquipnea, disnea o cianosis, alteraciones neurológicas, síntomas gastrointestinales o deterioro de enfermedades subyacentes; muchos de estos síntomas o signos no son considerados graves en muchos otros trabajos. La población analizada en el presente estudio cursaba en general con un estado de gravedad mayor desde su ingreso en comparación con otros reportes. En el estudio realizado por Hong et al (73), si bien la



mortalidad reportada es similar al presente trabajo (32.7%), las características basales de la población son notablemente diferentes, con edad media mayor (55.3 años [DE±18.4]) y una proporción pequeña de pacientes obesos (3.6%) comparada contra lo observado en la población analizada en este estudio (42.8 años [DE±14.7] y 45.8%, respectivamente). En cohortes que incluyen números más elevados de pacientes se incluyen enfermos con y sin neumonía, con porcentajes elevados de pacientes no hospitalizados, y con mortalidades menores a la presente cohorte; los factores de riesgo asociados a mortalidad en estos estudios fueron muy diversos: edad, embarazo, disnea, síntomas de sistema nervioso central, APACHE II, diabetes, uso de corticosteroides e inicio de antivirales transcurridas más de 48 horas de iniciada la enfermedad.(73,127) Estos mismos factores de riesgo han sido reportados como no significativos en otros estudios.(66,72,80,122) En cohortes más pequeñas, con un número similar de pacientes a la actual y que incluyen casos graves (>60% con SIRA y que requieren VMI) los factores de riesgo encontrados como asociados a mortalidad de forma significativa fueron edad, índices de gravedad como SOFA o APACHE II, inmunosupresión y uso de corticosteroides. A mayor número de pacientes graves incluidos y mayor mortalidad en las cohortes, las variables que reflejan índices de gravedad como PaO₂/FiO₂, SOFA o APACHE II o uso de corticosteroides, son asociadas significativamente a mortalidad. La edad es un hallazgo muy diverso en los diferentes estudios revisados y depende de las edades en las que predominó la presentación de neumonía por el virus de influenza A (H1N1)pdm2009. En la presente cohorte la mayoría de pacientes se encontraban en un rango estrecho de edad (42.2± 13.8 años), y la frecuencia de edades mayores de 60 años fue escaso; es posible que esto haya influido en que la edad no resultara como variable significativa en nuestro análisis. La obesidad es una condición con resultados divergentes en relación a un factor asociado a mortalidad. (82,84–90) Los índices que reflejan gravedad, ya sea PaO₂/FiO₂, SOFA o APACHE II, han sido los más constantemente asociados a mortalidad por esta patología en los estudios publicados en la literatura médica. En el presente estudio, al realizar un análisis multivariado en donde se incluyeron índices de gravedad como SOFA y APACHE II en lugar de PaO₂/FiO₂, se encontró que tuvieron un desempeño similar y con resultados de p y OR muy similares a la PaO₂/FiO₂ (SOFA con p=0.065, OR 1.08, IC de 95% [1-1.18]; APACHE II con p<0.001, OR 1.18, IC de 95% [1.1-1.26]). Estos resultados no se presentan

en la Tablas 5 y 6 debido a que no se contaba con cálculos de estos índices en una proporción variable de pacientes (70 y 44, respectivamente).

Los estudios realizados en México en relación a factores asociados a mortalidad por influenza A(H1N1)pdm2009 difieren en metodología. (127) (11,113) El primero, (127) fue realizado como un análisis descriptivo de 100 muertes causadas por influenza A(H1N1)pdm2009, y los dos restantes(11,113) como estudios de casos y controles que analizan variables demográficas generales, síntomas, comorbilidades, uso de antivirales, retardo en atención médica (> dos días de inicio de antivirales) y muerte hospitalaria; no se incluyen variables de laboratorio, gabinete, PaO₂/FiO₂, índices de gravedad como SOFA o APACHE II o requerimiento de VMI. El diseño de estos estudios no permite comparar la información obtenida con el estudio actual y, al no incluir datos de gravedad y VMI en el análisis multivariado, no es posible definir el impacto de otras variables. Los factores asociados a mortalidad definidos como estadísticamente significativos en los dos últimos estudios fueron diabetes, inmunosupresión y retardo en atención médica (> dos días); factores identificados como protectores fueron asma, embarazo y vacunación para influenza estacional. En nuestro estudio, el análisis univariado mostró una asociación significativa con mortalidad con algunas de estas características: ausencia de vacunación contra influenza estacional e inicio de oseltamivir posterior a 5 días de iniciada la ETI. Sin embargo, estas variables no resultaron con asociación significativa a mortalidad una vez que se realizó el análisis multivariado. Es posible que los factores mencionados puedan predecir el desarrollo de formas más graves de neumonía asociada a influenza A(H1N1)pdm2009 con la necesidad de VMI; una vez que el paciente presenta con una forma grave de la enfermedad la mortalidad está asociada a la expresión respiratoria y/o sistémica de la enfermedad y no a otros factores demográficos, comorbilidades, vacunación o uso de esteroides. Esto sugiere que el enfoque, desde un punto de vista práctico, sea la aplicación de vacuna de influenza estacional a poblaciones con factores de riesgo para desarrollar influenza complicada y a diagnosticar en forma adecuada y temprana, en medicina de primer nivel, a pacientes que desarrollan neumonía, previo al desarrollo de SIRA; de esta forma podría reducirse la mortalidad. La vacunación es una variable que ha sido asociada a protección en un estudio mexicano de Chowell et al con OR de 0.43 (IC de 95%, 0.25-0.74);(11) en tanto en otros estudios no se ha demostrado que reduzca



mortalidad en forma significativa cuando se analiza con otros confusores. (98,105–109) En de esperar que si la vacunación disminuye el riesgo de padecer influenza estacional y si se aplica en grupos con riesgo de presentar formas graves de esta enfermedad, reduzca la frecuencia de formas graves y por tanto de mortalidad.

En relación al empleo de otros índices de severidad utilizados para identificar pacientes con riesgo bajo de mortalidad y decidir hospitalización en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, como lo son el PSI (Pneumonia Severity Index) o CURB-65,(25,27) en un estudio realizado por Riquelme et al, (128)se demostró que no son adecuados para utilizarse en neumonía por influenza A (H1N1)pdm2009, ya que subestiman en forma importante la mortalidad.

El antecedente de enfermedad respiratoria crónica (asma, EPOC, bronquiectasias) se encontró como factor protector en el análisis univariado, no así en multivariado. A pesar de ello, es interesante que el antecedente de enfermedad respiratoria crónica en el análisis univariado se asoció a menor mortalidad. En referencia a este rubro, Chowell et al (11) reportaron disminución de riesgo de muerte en pacientes asmáticos e influenza A(H1N1) (OR 0.34 [IC de 95% 0.17-0.68]), una asociación también reportada por Van Kerkhove et al (77) quienes observaron que una proporción más alta de casos hospitalizados con asma sobrevivían comparados contra pacientes con otras condiciones. Estos investigadores explicaron esta observación como el resultado de exacerbaciones inducidas por influenza que acudían tempranamente a los servicios médicos y que, como consecuencia, no progresaban a neumonía. Consideramos que en esta cohorte de pacientes en la que todos cursaban con neumonía a su ingreso, una posible explicación consiste en que la percepción de la presencia y grado de disnea por parte de aquellos con enfermedades respiratorias crónicas sea más precisa, probablemente por sus experiencias previas con la enfermedad y, que por lo tanto, soliciten atención médica más tempranamente.

Los corticoesteroides han sido utilizados para el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad de presentación grave como se ha analizado en diversos meta-análisis, (54) en estudios pequeños (49), y en otros aleatorizados, doble-ciego, placebo-controlados. (56,129) Los resultados han sido divergentes; en pacientes con o sin neumonía grave, el beneficio se reduce a acortar la estancia hospitalaria; en pacientes con neumonía grave, los estudios que han demostrado reducción de mortalidad son de evidencia de calidad baja a



moderada, sin poder concluir hasta el momento su beneficio en reducción de mortalidad. En pacientes con neumonía grave asociada a influenza A(H1N1)pdm2009, el uso de corticosteroides ha sido reportado como factor de riesgo para mortalidad en diferentes estudios. (115,120–122) La razón por la que se utilizan en este tipo de neumonía es por resultados anecdóticos de series pequeñas, sin grupo comparativo, sin ensayos controlados con placebo y no aleatorizados.(117,118,130) La frecuencia de uso de corticoesteroides en los pacientes que analizamos fue elevada (43.9% aproximadamente) y similar a la reportada en otros estudios. (115) Si bien, en el presente trabajo no se puede concluir que su empleo es un factor de riesgo para mortalidad, tampoco se logró demostrar un beneficio de su uso; aunque no se exploraron los efectos secundarios, como son hiperglucemia o infecciones nosocomiales, en otros trabajos han sido descritos y el prescribirlos en forma indiscriminada puede implicar mayores riesgos que beneficios. (115,120,122) Hemos observado que las dosis empleadas son muy variables, incluso hasta 1 gramo de metilprednisolona cada 24 horas, por tiempos hasta de 3 semanas. Con los resultados del presente trabajo y los reportados en la literatura creemos que debe evaluarse cuidadosamente cada caso antes de decidir el uso de esteroides; en caso de utilizarse es conveniente evitar dosis excesivas y, si no se observa respuesta en un periodo razonable de 4-5 días, suspenderlos.

En el análisis univariado también es adecuado hacer notar que una proporción más alta de sobrevivientes (39%) recibió el antiviral (oseltamivir) en los primeros 5 días de evolución comparada contra la observada en los no sobrevivientes (26%). Este efecto en apariencia favorable para la supervivencia a la enfermedad coincide con los reportados en otros estudios observacionales en donde la administración de oseltamivir en las primeras 48 horas a partir del establecimiento de los síntomas se ha asociado a menor progresión a enfermedad severa y mortalidad . (79,97,98) Así mismo, dos meta-análisis conducidos por Muthuri et al han reportado hallazgos similares asociados al tratamiento temprano, con menor tiempo de recuperación, de frecuencia de complicaciones en vías respiratorias bajas y de internamiento.(102,104)

Desde el punto de vista de Salud Pública, es importante notar que en promedio los pacientes de esta cohorte acudieron transcurridos 5 o más días de iniciado el cuadro. Por lo anterior, es necesario enfatizar al público en general y a los médicos de primer contacto (habitualmente médicos generales) las circunstancias en las cuales debe sospecharse influenza y/o neumonía por influenza. De acuerdo a las guías de la *Infectious Diseases Society of America* del 2009 para influenza estacional en niños y adultos,(131) la sospecha de influenza debe establecerse durante temporada de influenza en todo pacientes (inmunocompetente o inmunosuprimido) con fiebre y síntomas respiratorios de inicio agudo, en pacientes con neumopatía crónica exacerbada y fiebre, ancianos con síntomas respiratorios nuevos o de rápida progresión (p.e. exacerbación de insuficiencia cardiaca o estado mental alterado), pacientes severamente enfermos con fiebre o hipotermia y en aquellos ingresados al hospital sin fiebre ni síntomas respiratorios que posteriormente desarrollan enfermedad respiratoria febril. De igual forma, debe sospecharse influenza en cualquier momento del año en toda persona con síntomas respiratorios agudos y fiebre relacionados epidemiológicamente con un brote de la enfermedad.

Una vez establecida la sospecha de influenza por los médicos de primer contacto, el siguiente paso consiste en buscar de forma intencionada datos de compromiso de vías respiratorias bajas (neumonía), particularmente en grupos de alto riesgo para complicaciones (asma/neumopatía crónica, cardiopatías, enfermedades condicionantes de inmunosupresión o bajo tratamiento inmunosupresor, portadores de VIH/SIDA, enfermedad renal crónica, neoplasias sólidas o hematológicas, DM, trastorno neuromuscular, convulsiones o disfunción cognitiva, obesidad [$IMC \geq 30$] y mayores de 65 años).(131) Dentro de los signos y síntomas que deben ser interrogados y explorados se encuentra la presencia de disnea de cualquier grado de severidad, dolor torácico, signos sutiles de dificultad respiratoria (taquipnea [frecuencia respiratoria >20 respiraciones/minuto], tiraje intercostal, aleteo nasal, uso de músculos accesorios), estertores y/o lectura de oximetría de pulso $< 90\%$. La presencia de uno o más de estos signos o síntomas traduce probable compromiso de vías respiratorias inferiores, misma que será meritoria de estudios de extensión (imagen) y, probablemente, hospitalización para vigilancia y tratamiento.

LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

Una de las limitaciones del estudio fue que, al tratarse de una revisión retrospectiva, las variables fueron ajustadas a la información disponible la cual para algunas variables resultó ser limitada. La intención inicial por parte de los investigadores fue emplear el puntaje de SOFA o APACHE II como marcador de gravedad ya que permite visualizar el impacto sistémico de la enfermedad de una manera más integral evaluando parámetros diversos de disfunción orgánica. Puntajes elevados de SOFA o APACHE II ya han sido reportados como factores asociados a mayor mortalidad por Zhang y Hong et al.(73,80) Sin embargo, no se contó con estos puntajes en un número significativo de casos (70 y 55, respectivamente). No obstante, se disponía del cálculo de PaO₂/FiO₂ en la mayoría de ellos (257 casos) por lo que se decidió incluirla como marcador de gravedad. Además, como ya se mencionó con anterioridad, la sustitución de la relación PaO₂/FiO₂ por los puntajes de SOFA o APACHE II en el análisis multivariado arrojó en resultados similares.

El número de casos incluidos en el estudio no parece constituir una limitante, ya que el total variables analizadas en el multivariado fue calculado de acuerdo al número de muertes registradas en esta cohorte.

Consideramos que debido al tipo de población estudiada, constituida en su mayoría por casos graves como lo refleja la relación PaO₂/FiO₂ menor a 300 mmHg, no se observó que alguna de las otras variables en cuestión tuviese algún impacto significativo sobre la mortalidad. Es posible que los resultados hubiesen diferido si se tratase de una cohorte de casos que incluyera pacientes con formas moderadas y leves de la enfermedad.

Uno de los puntos de interés inicialmente fue describir el impacto del uso de corticoesteroides sobre la mortalidad ya que la decisión de emplearlos, la dosis, el momento ideal de la evolución para administrarlos y la duración de la su uso continúan siendo controversiales y poco claros. Los resultados obtenidos no permiten establecer conclusiones definitivas al respecto. Sin embargo, los estudios observacionales de los que se dispone hasta el momento parecen sugerir que el empleo de corticoesteroides en casos graves tiende a asociarse a mayor mortalidad, incluso cuando se realizó ajuste para gravedad; además de que deben de tomarse en consideración potenciales complicaciones resultantes de su empleo. Para analizar el uso potencial de estos medicamentos, pensamos que debería



considerarse una población de menor gravedad a la incluida en el presente análisis; para esto podría realizarse un estudio prospectivo donde pacientes con neumonía de gravedad baja-moderada y enfermedad tipo influenza fuesen aleatorizados a recibir una dosis estandarizada de corticoesteroides, teniendo como puntos finales primarios el porcentaje de pacientes en los que se observara progresión de la enfermedad (definida como la necesidad de apoyar con VMI) y el porcentaje de aquellos que fallecieran en ambos grupos. Consideramos que la población ideal serían aquellos que cursaran con neumonía de severidad baja a moderada (aquellos que no requieran apoyo con VMI inicialmente), debido a lo ya comentado referente al uso de corticoesteroides en casos graves. Además, hasta ahora en la literatura se cuenta únicamente con un estudio en donde se emplearon corticoesteroides en casos de gravedad intermedia y los hallazgos sugirieron un beneficio en evolución y menor progresión a enfermedad grave, si bien fue una población pequeña, heterogénea y sin dosis estandarizadas. (118)

CONCLUSIONES.

- La población con neumonía y enfermedad tipo influenza internada en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” durante la pandemia del 2009 y la temporada invernal 2013-2014 está constituida en su mayoría por casos graves desde su ingreso.
- En dicha población, una relación PaO₂/FiO₂ baja se asoció a mayor mortalidad, mientras que las otras variables en estudio (presencia de enfermedades subyacentes, uso de oseltamivir, antecedente de vacunación y duración de la sintomatología) no fueron estadísticamente significativas. Consideramos que esta falta de asociación entre los otros factores propuestos y la mortalidad puede ser parcialmente atribuida al estado avanzado de gravedad en el que los pacientes acuden al área de urgencias del Hospital Central.
- La mayor parte de la población estudiada acudió al hospital transcurridas más de 48 horas de evolución de iniciado el cuadro; este periodo de tiempo es en el que se ha demostrado la mayor efectividad del tratamiento antiviral a base de oseltamivir.
- Es necesario implementar una estrategia de Salud Pública que tenga como resultado la administración del tratamiento médico efectivo y oportuno en la población afectada; dicha estrategia probablemente debería incluir la adecuada capacitación de médicos de primer contacto con la finalidad de identificar oportunamente casos probables y aquellos con factores de riesgo para complicaciones.
- Es igualmente importante desde un punto de vista de Salud Pública la promoción activa de la vacunación anual que, si bien en el estudio actual no demostró impacto significativo sobre la disminución de la mortalidad por cuestiones que ya se han comentado, ha mostrado ser eficaz en la prevención de complicaciones en estudios previos.



BIBLIOGRAFÍA.

1. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet* 2003; 362(9397):1733–45.
2. Rello J, Pop-Vicas A. Clinical review: primary influenza viral pneumonia. *Crit Care* 2009;13(6):235.
3. Moura FEA. Influenza in the tropics. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23(5):415–20.
4. Neumann G, Kawaoka Y. Transmission of influenza A viruses. *Virology* 2015; 479-480C:234–46.
5. Steel J, Lowen AC. Influenza A virus reassortment. *Curr Top Microbiol Immunol* 2014; 385:377–401.
6. Nicholson KG. Clinical features of influenza. *Semin Respir Infect* 1992; 7(1):26–37.
7. Kreijtz JHCM, Fouchier RAM, Rimmelzwaan GF. Immune responses to influenza virus infection. *Virus Res* 2011; 162(1-2):19–30.
8. Fernandez-Sesma A, Marukian S, Ebersole BJ, Kaminski D, Park M-S, Yuen T, et al. Influenza virus evades innate and adaptive immunity via the NS1 protein. *J Virol*. 2006; 80(13):6295–304.
9. Cox RJ, Brokstad KA, Ogra P. Influenza virus: immunity and vaccination strategies. Comparison of the immune response to inactivated and live, attenuated influenza vaccines. *Scand J Immunol* 2004; 59(1):1–15.
10. Update: novel influenza A (H1N1) virus infections - worldwide, May 6, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58(17):453–8.
11. Chowell G, Echevarría-Zuno S, Viboud C, Simonsen L, Tamerius J, Miller MA, et al. Characterizing the epidemiology of the 2009 influenza A/H1N1 pandemic in Mexico. *PLoS Med* 2011; 8(5):e1000436.
12. Borja-Aburto VH, Chowell G, Viboud C, Simonsen L, Miller MA, Grajales-Muñiz C, et al. Epidemiological characterization of a fourth wave of pandemic A/H1N1 influenza in Mexico, winter 2011-2012: age shift and severity. *Arch Med Res* 2012; 43(7):563–70.
13. Simonsen L, Spreeuwenberg P, Lustig R, Taylor RJ, Fleming DM, Kroneman M, et al. Global mortality estimates for the 2009 Influenza Pandemic from the GLaMOR project: a modeling study. *PLoS Med* 2013; 10(11):e1001558.
14. Charu V, Chowell G, Palacio Mejia LS, Echevarría-Zuno S, Borja-Aburto VH, Simonsen L, et al. Mortality burden of the A/H1N1 pandemic in Mexico: a comparison of deaths and years of life lost to seasonal influenza. *Clin Infect Dis* 2011; 53(10):985–93



15. Comas-García A, García-Sepúlveda CA, Méndez-de Lira JJ, Aranda-Romo S, Hernández-Salinas AE, Noyola DE. Mortality attributable to pandemic influenza A (H1N1) 2009 in San Luis Potosí, Mexico. *Influenza Other Respi Viruses* 2011; 5(2):76–82.
16. Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, Arden NH, Cox NJ, Fukuda K. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *J Infect Dis* 1998; 178(1):53–60.
17. Miller MA, Viboud C, Balinska M, Simonsen L. The signature features of influenza pandemics--implications for policy. *N Engl J Med* 2009; 360(25):2595–8.
18. Gómez-gómez A, Magaña-aquino M, Bernal-silva S, Araujo-meléndez J, Comas-garcía A, Alonso-zúñiga E, et al. Risk Factors for Severe Influenza A-Related Pneumonia in Adult Cohort, Mexico, 2013–14. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(9):1554–8.
19. Bender BS, Small PA. Influenza: pathogenesis and host defense. *Semin Respir Infect* 1992; 7(1):38–45.
20. Walsh JJ, Deitlein LF, Low FN, Burch GE, Mogabgab WJ. Bronchotracheal response in human influenza. Type A, Asian strain, as studied by light and electron microscopic examination of bronchoscopic biopsies. *Arch Intern Med* 1961; 108:376–88.
21. Guarner J, Falcón-Escobedo R. Comparison of the pathology caused by H1N1, H5N1, and H3N2 influenza viruses. *Arch Med Res* 2009; 40(8):655–61.
22. Short KR, Kroeze EJBV, Fouchier RAM, Kuiken T. Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome. *Lancet Infect Dis* 2014;14(1):57–69.
23. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 275(2):134–41.
24. Gilbert K, Fine MJ. Assessing prognosis and predicting patient outcomes in community-acquired pneumonia. *Semin Respir Infect* 1994; 9(3):140–52.
25. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58(5):377–82.
26. Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, Stone RA, Obrosky DS, Meehan TP, et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2005; 118(4):384–92.
27. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336(4):243–50.



28. Johnstone J, Eurich DT, Majumdar SR, Jin Y, Marrie TJ. Long-term morbidity and mortality after hospitalization with community-acquired pneumonia: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87(6):329–34.
29. Mandell L a, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007; 44 (Supl 2):S27–72.
30. Chalmers JD, Taylor JK, Mandal P, Choudhury G, Singanayagam A, Akram AR, et al. Validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society minor criteria for intensive care unit admission in community-acquired pneumonia patients without major criteria or contraindications to intensive care unit care. *Clin Infect Dis* 2011; 53(6):503–11.
31. Restrepo MI, Mortensen EM, Rello J, Brody J, Anzueto A. Late admission to the ICU in patients with community-acquired pneumonia is associated with higher mortality. *Chest* 2010; 137(3):552–7.
32. Lepper PM, Ott S, Nüesch E, von Eynatten M, Schumann C, Pletz MW, et al. Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: prospective cohort study. *BMJ* 2012; 344:e3397.
33. Masiá M, Gutiérrez F, Shum C, Padilla S, Navarro JC, Flores E, et al. Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia severity index. *Chest* 2005; 128(4):2223–9.
34. Boussekey N, Leroy O, Alfandari S, Devos P, Georges H, Guery B. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2006; 32(3):469–72.
35. Johnstone J, Marrie TJ, Eurich DT, Majumdar SR. Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2007; 167(18):1938–43.
36. Fisman DN, Abrutyn E, Spaude KA, Kim A, Kirchner C, Daley J. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006; 42(8):1093–101.
37. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Guzmán JA, Rodriguez-Blanco T, Salsench E, Fuentes CM. Effectiveness of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine against invasive pneumococcal disease in people 60 years or older. *BMC Infect Dis* 2010; 10:73.
38. Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, Morser J, Kobayashi H, Kobayashi T, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in



- nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ* 2010; 340:c1004.
39. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348(14):1322–32.
40. Herzog NS, Bratzler DW, Houck PM, Jiang H, Nsa W, Shook C, et al. Effects of previous influenza vaccination on subsequent readmission and mortality in elderly patients hospitalized with pneumonia. *Am J Med* 2003; 115(6):454–61.
41. Antunes G, Evans SA, Lordan JL, Frew AJ. Systemic cytokine levels in community-acquired pneumonia and their association with disease severity. *Eur Respir J* 2002; 20(4):990–5.
42. Igonin AA, Armstrong VW, Shipkova M, Lazareva NB, Kukes VG, Oellerich M. Circulating cytokines as markers of systemic inflammatory response in severe community-acquired pneumonia. *Clin Biochem* 2004; 37(3):204–9.
43. Endeman H, Meijvis SCA, Rijkers GT, van Velzen-Blad H, van Moorsel CHM, Grutters JC, et al. Systemic cytokine response in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2011; 37(6):1431–8.
44. Mizgerd JP. Acute lower respiratory tract infection. *N Engl J Med* 2008; 358(7):716–27.
45. Confalonieri M, Annane D, Antonaglia C, Santagiuliana M, Borriello EM, Meduri GU. Is prolonged low-dose glucocorticoid treatment beneficial in community-acquired pneumonia? *Curr Infect Dis Rep* 2013; 15(2):158–66.
46. Meijvis SCA, van de Garde EMW, Rijkers GT, Bos WJW. Treatment with anti-inflammatory drugs in community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 2012; 272(1):25–35.
47. Montón C, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Filella X, Rañó A, et al. Role of glucocorticoids on inflammatory response in nonimmunosuppressed patients with pneumonia: a pilot study. *Eur Respir J* 1999; 14(1):218–20.
48. Remmelts HHH, Meijvis SCA, Biesma DH, van Velzen-Blad H, Voorn GP, Grutters JC, et al. Dexamethasone downregulates the systemic cytokine response in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Vaccine Immunol* 2012; 19(9):1532–8.
49. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(3):242–8.
50. Garcia-Vidal C, Calbo E, Pascual V, Ferrer C, Quintana S, Garau J. Effects of systemic steroids in patients with severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2007; 30(5):951–6.



51. Snijders D, Daniels JMA, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG. Efficacy of corticosteroids in community-acquired pneumonia: a randomized double-blinded clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(9):975–82.
52. Meijvis SCA, Hardeman H, Remmelts HHF, Heijligenberg R, Rijkers GT, van Velzen-Blad H, et al. Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. Elsevier; 2011; 377(9782):2023–30.
53. Chen Y, Li K, Pu H, Wu T. Corticosteroids for pneumonia. *Cochrane database Syst Rev*. 2011;(3):CD007720.
54. Nie W, Zhang Y, Cheng J, Xiu Q. Corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7(10):e47926.
55. Cheng M, Pan Z-Y, Yang J, Gao Y-D. Corticosteroid therapy for severe community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Respir Care* 2014; 59(4):557–63.
56. Blum CA, Nigro N, Briel M, Schuetz P, Ullmer E, Suter-Widmer I, et al. Articles Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9977):1511–8.
57. Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, et al. Effect of Corticosteroids on Treatment Failure Among Hospitalized Patients With Severe Community-Acquired Pneumonia and High Inflammatory Response. *JAMA* 2015; 313(7):677.
58. Siemieniuk R a. C, Meade MO, Alonso-Coello P, Briel M, Evaniew N, Prasad M, et al. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163(7):519–28.
59. Spieth PM, Zhang H. Pharmacological therapies for acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2014; 20(1):113–21.
60. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354(16):1671–84.
61. Agarwal R, Nath A, Aggarwal AN, Gupta D. Do glucocorticoids decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. *Respirology* 2007; 12(4):585–90.
62. Peter JV, John P, Graham PL, Moran JL, George IA, Bersten A. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ* 2008; 336(7651):1006–9.



63. Meduri GU, Marik PE, Chrousos GP, Pastores SM, Arlt W, Beishuizen A, et al. Steroid treatment in ARDS: a critical appraisal of the ARDS network trial and the recent literature. *Intensive Care Med* 2008; 34(1):61–9.
64. Tang BMP, Craig JC, Eslick GD, Seppelt I, McLean AS. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2009; 37(5):1594–603.
65. Falagas ME, Cholevas N V, Kapaskelis AM, Vouloumanou EK, Michalopoulos A, Rafailidis PI. Epidemiological aspects of 2009 H1N1 influenza: the accumulating experience from the Northern Hemisphere. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29(11):1327–47.
66. Xi X, Xu Y, Jiang L, Li A, Duan J, Du B. Hospitalized adult patients with 2009 influenza A(H1N1) in Beijing, China: risk factors for hospital mortality. *BMC Infect Dis* 2010; 10:256.
67. Pebody RG, McLean E, Zhao H, Cleary P, Bracebridge S, Foster K, et al. Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 and mortality in the United Kingdom: risk factors for death, April 2009 to March 2010. *Euro Surveill* 2010; 15(20): pii: 19571
68. Gutierrez-vega R, Arboleya-casanova H, Sotelo J, Villalobos A, Wilson KS, García SG, et al. Clinical characteristics of fatalities due to influenza A (H1N1) virus in Mexico. *Thorax*. 2010;65(6):505–10.
69. Hong KW, Cheong HJ, Choi WS, Lee J, Wie SH, Baek JH, et al. Clinical courses and outcomes of hospitalized adult patients with seasonal influenza in Korea, 2011-2012: Hospital-based Influenza Morbidity and Mortality (HIMM) surveillance. *J Infect Chemother Elsevier Ltd*; 2014; 20(1):9–14.
70. Capelastegui A, Quintana JM, Bilbao A, España PP, Garin O, Alonso J, et al. Score to identify the severity of adult patients with influenza A (H1N1) 2009 virus infection at hospital admission. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31(10):2693–701.
71. Hong SB, Choi EY, Kim SH, Suh GY, Park MS, Lee MG, et al. Epidemiological analysis of critically ill adult patients with pandemic influenza A(H1N1) in South Korea. *Epidemiol Infect* 2013; 141(5):1070–9.
72. Gilca R, de Serres G, Boulianne N, Ouhoumane N, Papenburg J, Douville-Fradet M, et al. Risk factors for hospitalization and severe outcomes of 2009 pandemic H1N1 influenza in Quebec, Canada. *Influenza Other Respi Viruses*. 2011; 5(4):247–55.
73. Zhang PJ, Cao B, Li XL, Liang LR, Yang SG, Gu L, et al. Risk factors for adult death due to 2009 pandemic influenza a (H1N1) virus infection: A 2151 severe and critical cases analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(12):2222–8.



74. Lynfield R, Davey R, Dwyer DE, Losso MH, Wentworth D, Cozzi-Lepri A, et al. Outcomes of influenza A(H1N1)pdm09 virus infection: results from two international cohort studies. *PLoS One* 2014;9(7):e101785.
75. Hlavinkova L, Kristufkova Z, Mikas J. Risk factors for severe outcome of cases with pandemic influenza A(H1N1)pdm09. *Bratisl Lek Listy* 2015; 116(6):389–93.
76. Gómez-Gómez A, Magaña-Aquino M, Garcia-Sepúlveda C, Ochoa-Pérez UR, Falcón-Escobedo R, Comas-García A, et al. Severe pneumonia associated with pandemic (H1N1) 2009 outbreak, San Luis Potosí, Mexico. *Emerg Infect Dis* 2010; 16(1):27–34.
77. Van Kerkhove MD, Vandemaële KAH, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly CA, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med* 2011;8(7):e1001053.
78. Chowell G, Ayala A, Berisha V, Viboud C, Schumacher M. Risk factors for mortality among 2009 A/H1N1 influenza hospitalizations in Maricopa County, Arizona, April 2009 to March 2010. *Comput Math Methods Med* 2012; 2012:914196.
79. Mortensen E, Louie J, Pertowski C, Cadwell BL, Weiss E, Acosta M, et al. Epidemiology and outcomes of adults with asthma who were hospitalized or died with 2009 pandemic influenza A (H1N1)--California, 2009. *Influenza Other Respi Viruses* 2013; 7(6):1343–9.
80. Hong SB, Choi EY, Kim SH, Suh GY, Park MS, Lee MG, et al. Epidemiological analysis of critically ill adult patients with pandemic influenza A(H1N1) in South Korea. *Epidemiol Infect.* 2013; 141(5):1070–9.
81. Cortes Garcia M, Sierra Moros MJ, Santa-Olalla Peralta P, Hernandez-Barrera V, Jimenez-Garcia R, Pachon I. Clinical characteristics and outcomes of diabetic patients who were hospitalised with 2009 pandemic influenza A H1N1 infection. *J Infect* 2012; 64(2):218–24.
82. Coleman LA, Waring SC, Irving SA, Vandermause M, Shay DK, Belongia EA. Evaluation of obesity as an independent risk factor for medically attended laboratory-confirmed influenza. *Influenza Other Respi Viruses* 2013; 7(2):160–7.
83. Morgan OW, Bramley A, Fowlkes A, Freedman DS, Taylor TH, Gargiullo P, et al. Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A(H1N1) disease. *PLoS One* 2010;5(3):e9694.
84. Cocoros NM, Lash TL, DeMaria A, Klompas M. Obesity as a risk factor for severe influenza-like illness. *Influenza Other Respi Viruses* 2014; 8(1):25–32.
85. Kok J, Blyth CC, Foo H, Bailey MJ, Pilcher D V, Webb SA, et al. Viral pneumonitis is increased in obese patients during the first wave of pandemic A(H1N1) 2009 virus. *PLoS One* 2013; 8(2):e55631.



86. Sorlí L, Montero M, Mas V, Granados EL, Vilaplana C, Álvarez-Ierma F, et al. Factores predictivos de neumonía en pacientes infectados por el nuevo virus de la gripe A (H1N1) pandémica. *Rev Esp Quim.* 2011;24(4):204–8.
87. Yang L, Chan KP, Lee RSY, Chan WM, Lai HK, Thach TQ, et al. Obesity and influenza associated mortality: Evidence from an elderly cohort in Hong Kong. *Prev Med (Baltim) Elsevier Inc.*; 2013; 56(2):118–23.
88. Zolotusca L, Jorgensen P, Popovici O, Pistol A, Popovici F, Widdowson M-A, et al. Risk factors associated with fatal influenza, Romania, October 2009-May 2011. *Influenza Other Respi Viruses* 2014; 8(1):8–12.
89. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam P-P, Science M, Kuster SP, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 347:f5061.
90. Fezeu L, Julia C, Henegar A, Bitu J, Hu FB, Grobbee DE, et al. Obesity is associated with higher risk of intensive care unit admission and death in influenza A (H1N1) patients: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2011; 12(8):653–9.
91. Cordero E, Aydillo T, Fariñas MC, Paño-Pardo JR, Pachón J, Viasus D, et al. Immunosuppressed patients with pandemic influenza A 2009 (H1N1) virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31(4):547–56.
92. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Márquez JA, Zaragoza R, Granada R, Ruiz-Santana S, et al. Epidemiology, clinical features, and prognosis of elderly adults with severe forms of influenza A (H1N1). *J Am Geriatr Soc* 2013; 61(3):350–6.
93. Belokrinskaja TE, Shapovalov KG, Trubitsina AI, Romanova EN, Tarbaeva DA. [Complicated form of A/H1N1 (2009) influenza in pregnant women]. *Klin Med (Mosk)* 2013; 91(7):48–52.
94. Louie JK, Salibay CJ, Kang M, Glenn-Finer RE, Murray EL, Jamieson DJ. Pregnancy and severe influenza infection in the 2013-2014 influenza season. *Obstet Gynecol* 2015; 125(1):184–92.
95. Gutiérrez-Cuadra M, González-Fernández JL, Rodríguez-Cundin P, Fariñas-Álvarez C, San Juan M V, Parra J a, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with pandemic 2009 Influenza A(H1N1)v virus infection admitted to hospitals with different levels of health-care. *Rev Esp Quimioter* 2012; 25(1):56–64.
96. Metersky ML, Masterton RG, Lode H, File TM, Babinchak T. Epidemiology, microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza. *Int J Infect Dis* 2012; 16(5):e321–31.



97. Viasus D, Paño-Pardo JR, Pachón J, Riera M, López-Medrano F, Payeras A, et al. Pneumonia complicating pandemic (H1N1) 2009: risk factors, clinical features, and outcomes. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90(5):328–36.
98. Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review. *JAMA* 2013; 309(3):275–82.
99. Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM, Vaughn FL, John BB, Miller RR, et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit Care Med* 2012;40(5):1487–98.
100. Echevarría-Zuno S, Mejía-Aranguré JM, Mar-Obeso AJ, Grajales-Muñiz C, Robles-Pérez E, González-León M, et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *The Lancet* 2009; 374(9707):2072-9
101. Chowell G, Viboud C, Simonsen L, Miller MA, Echevarría-zuno S, González-león M, et al. Impact of antiviral treatment and hospital admission delay on risk of death associated with 2009 A / H1N1 pandemic influenza in Mexico. *BMC Infect Dis* 2012; 12:97.
102. Muthuri SG, Myles PR, Venkatesan S, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam JS. Impact of neuraminidase inhibitor treatment on outcomes of public health importance during the 2009-2010 influenza A(H1N1) pandemic: a systematic review and meta-analysis in hospitalized patients. *J Infect Dis* 2013; 207(4):553–63.
103. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 2014;348:g2545
104. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TSA, Al Mamun A, et al. 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(5):395–404.
105. Renschmidt C, Wichmann O, Harder T. Influenza vaccination in patients with end-stage renal disease: systematic review and assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness, and safety. *BMC Med* 2014;12:244.
106. Renschmidt C, Wichmann O, Harder T. Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2015;13:53.
107. Eliakim-Raz N, Vinograd I, Zalmanovici Trestioreanu A, Leibovici L, Paul M. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane database Syst Rev* 2013; 10:CD008983.



108. Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Influenza vaccination in HIV-infected individuals: systematic review and assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness and safety. *Vaccine* 2014;32(43):5585–92
109. Cates CJ, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane database Syst Rev* 2013;2:CD000364.
110. Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994; 272(21):1661–5.
111. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Rudin M, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet* 2005; 366(9492):1165–74.
112. Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, Mullooly JP, Hak E. Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. *N Engl J Med* 2007; 357(14):1373–81.
113. Echevarría-Zuno S, Mejía-Arangur JM, Mar-Obeso AJ, Grajales-Muñiz C, Robles-Pérez E, González-León M, et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *The Lancet*. 2009. p. 2072–9.
114. Diaz E, Martin-Loeches I, Canadell L, Vidaur L, Suarez D, Socias L, et al. Corticosteroid therapy in patients with primary viral pneumonia due to pandemic (H1N1) 2009 influenza. *J Infect*. 2012; 64(3):311–8.
115. Brun-Buisson C, Richard J-CM, Mercat A, Thiébaud ACM, Brochard L. Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(9):1200–6.
116. Confalonieri M, Cifaldi R, Dreas L, Viviani M, Biolo M, Gabrielli M. Methylprednisolone infusion for life-threatening H1N1-virus infection. *Ther Adv Respir Dis*. 2010;4(4):233–7.
117. Quispe-Laime AM, Bracco JD, Barberio PA, Campagne CG, Rolfo VE, Umberger R, et al. H1N1 influenza A virus-associated acute lung injury: response to combination oseltamivir and prolonged corticosteroid treatment. *Intensive Care Med* 2010;36(1):33–41.
118. Kil H-R, Lee J-H, Lee K-Y, Rhim J-W, Youn Y-S, Kang J-H. Early corticosteroid treatment for severe pneumonia caused by 2009 H1N1 influenza virus. *Crit Care* 2011; 15(2):413.
119. Li C, Yang P, Zhang Y, Sun Y, Wang W, Zou Z, et al. Corticosteroid treatment ameliorates acute lung injury induced by 2009 swine origin influenza A (H1N1) virus in mice. *PLoS One* 2012; 7(8):e44110.
120. Han K, Ma H, An X, Su Y, Chen J, Lian Z, et al. Early use of glucocorticoids was a risk factor for critical disease and death from pH1N1 infection. *Clin Infect Dis* 2011; 53(4):326–33.



121. Kim S-H, Hong S-B, Yun S-C, Choi W-I, Ahn J-J, Lee YJ, et al. Corticosteroid treatment in critically ill patients with pandemic influenza A/H1N1 2009 infection: analytic strategy using propensity scores. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(9):1207–14.
122. Lee N, Leo Y-S, Cao B, Chan PKS, Kyaw WM, Uyeki TM, et al. Neuraminidase inhibitors, superinfection and corticosteroids affect survival of influenza patients. *Eur Respir J* 2015; 45(6):1642–52.
123. Diaz E, Martin-Loeches I, Canadell L, Vidaur L, Suarez D, Socias L, et al. Corticosteroid therapy in patients with primary viral pneumonia due to pandemic (H1N1) 2009 influenza. *J Infect* 2012; 64(3):311-8
124. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rhodes A, Moreno RP, Silva E, Sprung C, et al. Use of early corticosteroid therapy on ICU admission in patients affected by severe pandemic (H1N1)v influenza A infection. *Intensive Care Med* 2011; 37(2):272–83.
125. Zhang Y, Sun W, Svendsen ER, Tang S, MacIntyre RC, Yang P, et al. Do corticosteroids reduce the mortality of influenza A (H1N1) infection? A meta-analysis. *Crit Care* 2015; 19:46.
126. Balaganesakumar SR, Murhekar M V, Swamy KK, Kumar MR, Manickam P, Pandian P. Risk factors associated with death among influenza A (H1N1) patients, Tamil Nadu, India, 2010. *J Postgrad Med* 2013; 59(1):9–14.
127. Fajardo-Dolci G, Gutierrez-Vega R, Arboleya-Casanova H, Villalobos A, Wilson KS, García SG, et al. Clinical characteristics of fatalities due to influenza A (H1N1) virus in Mexico. *Thorax* 2010; 65(6):505–9.
128. Riquelme R, Jiménez P, Videla AJ, Lopez H, Chalmers J, Singanayagam A, et al. Predicting mortality in hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15(4):542–6.
129. Polverino E, Cillóniz C, Dambrava P, Gabarrús A, Ferrer M, Agustí C, et al. Systemic corticosteroids for community-acquired pneumonia: reasons for use and lack of benefit on outcome. *Respirology* 2013; 18(2):263–71.
130. Confalonieri M, Cifaldi R, Dreass L, Viviani M, Biolo M, Gabrielli M. Methylprednisolone infusion for life-threatening H1N1-virus infection. *Ther Adv Respir Dis* 2010; 4(4):233–7.
131. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, et al. Seasonal Influenza in Adults and Children-Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *IDSA Guidelines*. 2009, p. 1003–32.