

Factores de riesgo de muerte por enfermedad similar a la influenza en hospitales de México

RESUMEN

Antecedentes: existen factores asociados con mal pronóstico y muerte en los pacientes con enfermedad similar a la influenza que el médico debe conocer para tomar las medidas necesarias en la atención de este tipo de pacientes.

Objetivo: determinar los factores de riesgo asociados con la mortalidad en pacientes con enfermedad similar a la influenza que ingresaron a hospitales del IMSS en el Estado de México durante el periodo de contingencia por influenza.

Pacientes y método: estudio de casos y controles en el que se revisaron los expedientes de 53 pacientes que fallecieron por neumonía y se parearon por hospital con los pacientes supervivientes del mismo diagnóstico. Se colectaron los datos clínicos a su ingreso y durante su evolución.

Resultados: se estableció que no hubo diferencia en la mortalidad cuando se prescribió cualquier tipo de antibióticos, esteroides o broncodilatadores. La prescripción de antivirales al ingreso de los pacientes se asoció con menor mortalidad, $p < 0.05$. Un mayor tiempo previo al ingreso y la existencia de infiltrados pulmonares múltiples se asociaron con incremento de la mortalidad, $p < 0.005$. Otros factores de riesgo asociados con muerte fueron el uso de ventilación mecánica con razón de momios 46.6 (IC_{95%} 8.41-258.0), neumonía con consolidaciones múltiples, razón de momios 5.38 (IC_{95%} 1.28-22.50).

Conclusiones: los factores de riesgo asociados con muerte en pacientes con enfermedad similar a la influenza fueron: la no administración de tratamiento antiviral al ingreso, el sexo masculino, neumonía con consolidaciones múltiples o cualquier comorbilidad crónica.

Palabras clave: enfermedad similar a la influenza, mortalidad, factores de riesgo.

Risk factors of death due to influenza-like illness in Mexican hospitals

ABSTRACT

Background: There are factors associated with poor prognosis and death in patients with influenza-like illness (ILI) that the physician should know to take the necessary measures in the care of patients.

José Raymundo Rodríguez-Moctezuma¹
Adriana Bautista-Velázquez²
Antonio Pineda-Carranza³
Jesús Chacón-Sánchez⁴
Jorge Jiménez-Luna⁵
Luis Rafael López-Ocaña⁶

¹ Coordinación de Investigación en Salud.

² Unidad de Medicina Familiar 52.

³ Unidad de Medicina Familiar 62.

⁴ Hospital General de Zona 71, Chalco.

⁵ Coordinación de Planeación en Salud y Enlace Institucional.

⁶ Jefatura de Prestaciones Médicas.

Delegación Regional Estado de México Oriente, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Recibido: 12 de febrero 2015

Aceptado: 18 de abril 2015

Correspondencia: Dr. José Raymundo Rodríguez Moctezuma
Jefatura de Prestaciones Médicas
Delegación Regional Estado de México Oriente, IMSS
Calle 4 núm. 25, 3^{er} piso, Corporativo las Américas
53370 Naucalpan de Juárez, Estado de México
jose.rodriguezmoc@imss.gob.mx
rodmoc@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como

Rodríguez-Moctezuma JR, Bautista-Velázquez A, Pineda-Carranza A, Chacón-Sánchez J y col. Factores de riesgo de muerte por enfermedad similar a la influenza en hospitales de México. Med Int Méx 2015;31:281-288.

Objective: To determine risk factors associated with mortality in patients admitted to IMSS hospitals in the State of Mexico during the influenza contingency.

Material and method: A case-control study in which records of 53 patients who died of pneumonia were reviewed and matched for hospital survivors with the same diagnosis. Data at entering and clinical development information were collected.

Results: It was established that there was no difference in mortality when any antibiotics, steroids or bronchodilators were administered. Prescription antiviral at entering of patients is associated with lower mortality, $p < 0.05$. More time before admission and the presence of multiple pulmonary infiltrates were associated with increased mortality, $p < 0.005$. Other risk factors associated with death were the use of mechanical ventilation with RM 46.6 (95% CI 8.41-258.0) and pneumonia with multiple bindings, RM 5.38 (95% CI 1.28-22.50).

Conclusions: Risk factors associated with death in patients with influenza-like illness were: not administration of antiviral treatment at entering, male sex, multiple pulmonary infiltrates or any chronic disease.

Key words: influenza-like illness, mortality, risk factors.

ANTECEDENTES

En marzo de 2009, la Secretaría de Salud de México reportó brotes de enfermedades respiratorias con características moleculares de los virus de la influenza aviar reportada en Estados Unidos y Europa.^{1,2}

En abril del mismo año, la Dirección General de Promoción de Epidemiología notificó a la Organización Panamericana de la Salud un brote de infecciones seudogripales en una pequeña comunidad del estado de Veracruz, de conformidad con las regulaciones internacionales de salud, así como algunos casos de enfermedades respiratorias graves causadas por el virus de la influenza tipo A H1N1 de origen porcino (S-OIV, por sus siglas en inglés) confirmadas por pruebas de laboratorio en los estados de Oaxaca, Tlaxcala, San Luis Potosí y Veracruz.³ Para el mes de mayo, la Dirección

Adjunta de Epidemiología reportó 4,910 casos confirmados y 85 muertes causadas por el virus A H1N1 y los casos que fallecieron tuvieron una manifestación aguda severa.⁴

La Coordinación de Vigilancia Epidemiológica y de Apoyo en Contingencias de la Unidad de Salud Pública del Instituto Mexicano del Seguro Social reportó los casos de pacientes atendidos en unidades médicas del instituto y las características epidemiológicas en las Delegaciones en la República Mexicana con 6,945 (11%) casos confirmados y 63 (1%) fallecimientos.⁵

La manifestación clínica de los pacientes con infecciones confirmadas por el virus A H1N1 tuvo como signos relevantes: fiebre, tos, taquipnea e insuficiencia respiratoria rápidamente progresiva y cambios radiográficos característicos bilaterales; algunos de estos pacientes se internaron en unidades de cuidados intensivos.^{6,7}

Las radiografías de tórax mostraron lesiones multifocales con consolidaciones múltiples; el derrame pleural fue un hallazgo poco común. Las anormalidades radiográficas aparecieron con una media de siete días a partir del inicio de la fiebre. Se ha reportado de manera común la insuficiencia orgánica múltiple con datos de insuficiencia renal o daño cardíaco en algunas ocasiones, incluyendo dilatación cardíaca y taquiarritmias supraventriculares. El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda apareció seis días posteriores a la hospitalización y se asoció con origen polimicrobiano en aproximadamente 40% de los casos.^{8,9}

Debido a que en el inicio de la pandemia no contábamos con pruebas confirmatorias para establecer el diagnóstico de neumonía por el virus A H1N1 y considerando que las características clínicas observadas en nuestros pacientes fueron muy semejantes a las producidas por el virus de la influenza, se incluyeron en el concepto de enfermedad similar a la influenza, que produce síntomas similares a la gripe, afecta a sujetos jóvenes y se transmite por vía respiratoria de persona a persona.

El objetivo de este estudio fue determinar los factores de riesgo con base en las características clínicas de los pacientes que tuvieron enfermedad similar a la influenza en el periodo en que se mantuvo la contingencia de la influenza en hospitales de la Delegación Oriente del Estado de México del Instituto Mexicano del Seguro Social e identificar los factores de riesgo asociados con muerte.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de casos y controles en el que se revisaron los expedientes de 106 pacientes con diagnóstico de enfermedad similar a la influenza, definida como aquella de manifestación súbita y rápidamente progresiva en la primera semana

desde el inicio de los síntomas. En el grupo de casos, 53 pacientes fallecieron como consecuencia de la enfermedad, de acuerdo con los registros de los certificados de defunción correspondientes en los hospitales de la Delegación Oriente del Estado de México del IMSS. El grupo control se conformó por 53 pacientes que sobrevivieron y que tuvieron las mismas características sociodemográficas y clínicas, pareados 1:1 por hospital de egreso para su comparación.

Se incluyeron pacientes de uno y otro sexo, con límites de edad de 15 y 77 años, con diagnóstico de neumonía, que a su ingreso no tuvieran antecedentes o diagnóstico de cáncer pulmonar u otras neoplasias en etapa terminal, o padecer el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y que contaran al menos con 75% de los registros de las fechas y horas en las notas de evolución y estudios de laboratorio registrados en el expediente clínico para su análisis en ambos grupos. Todos los sujetos contaron con radiografías de tórax basales y de seguimiento.

Los antibióticos administrados se clasificaron para fines de este trabajo en tres categorías: la primera incluyó antibióticos betalactámicos, sulfonamidas y aminoglucósidos; la segunda, principalmente cefalosporinas de espectro medio, y la tercera, cefalosporinas, quinolonas y otros de amplio espectro antimicrobiano. El estudio tuvo la aprobación del Comité Local de Investigación y no se requirió consentimiento informado.

La base de datos y el análisis estadístico se realizó con el programa STATA Ver. 11.1. El análisis descriptivo incluyó medidas de tendencia central y dispersión. Para el análisis inferencial se utilizaron las pruebas χ^2 y U de Mann-Whitney, con nivel de significación de 0.05. Para determinar la fuerza de asociación de los factores de riesgo se calculó la razón de momios (RM) mediante regresión logística multivariante con un intervalo de confianza de 95%.

RESULTADOS

Los pacientes incluidos en el estudio se seleccionaron durante el segundo mes del comienzo oficial de la contingencia epidemiológica, de junio a agosto. La edad varió de 15 a 77 años, hubo predominio de pacientes en edad productiva, con promedio de 38.9 años, con proporción ligeramente mayor de hombres. En relación con la ocupación, 28% se dedicaba a labores del hogar, 23% eran empleados, 17% reportaron diversas actividades, 1% jubilados y de 31% no se obtuvo el dato. Las características clínicas generales de la población estudiada se muestran en el Cuadro 1.

Los signos y síntomas más frecuentes fueron: tos, en 76%, mialgias en 64%, dificultad respiratoria en 64%, astenia y adinamia en 61%, fiebre en 53%, cefalea 42% y rinorrea en 37%. La duración en horas desde la aparición de los signos y síntomas hasta el ingreso hospitalario en ambos grupos se muestra en el Cuadro 2.

Cuadro 1. Características demográficas y clínicas de toda la muestra (n=106)

Muertos (casos)	53
Vivos (controles)	53
Edad	38.92 ± 14 (intervalo 15 a 77)
Sexo (%)	
Mujer	42 (40)
Hombre	64 (60)
Comorbilidad aguda (%)	
No	70
Sí	8
Comorbilidad crónica n=93 (%)	
Ninguna	57 (61)
Diabetes mellitus	8 (9)
Hipertensión arterial	5 (5)
Diabetes más hipertensión	6 (6)
Obesidad	5 (5)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	2 (2)
Otros	10 (10)

Se encontraron diferencias estadísticas significativas de las pruebas de laboratorio entre ambos grupos, resaltó la glucemia al ingreso, durante la estancia y previo al fallecimiento o egreso del hospital, así como en las concentraciones de DHL y de lactato; estas diferencias se muestran en el Cuadro 3.

Los hallazgos radiológicos de tórax reportaron los siguientes diagnósticos: sin neumonía 12%, neumonía de foco único 11%, neumonía con consolidaciones múltiples 53%, neumonía intersticial 13%, y otros diagnósticos diferentes a neumonía 10%.

En relación con el género, se observaron diferencias entre los grupos, con mayor mortalidad en los hombres, con 61% y $p=0.047$, y con diabetes, con $p<0.05$. Los datos acerca de hábitos del consumo de tabaco se determinaron en 34 sujetos de ambos grupos; se observó que el tabaquismo fue mayor en los pacientes que fallecieron que en los sujetos vivos, con $p<0.001$.

Cuadro 2. Diferencia entre grupos de parámetros clínicos al ingreso hospitalario

	Casos	Controles	Valor p**
Edad (años)	41.81±13.5	36.02±14.6	0.037
Frecuencia cardiaca/min	94.8±19.6	85.2±14.2	0.007
Frecuencia respiratoria/min	27.2±7.6	24.04±4.3	0.013
Presión arterial sistólica (mmHg)	112.1±16.5	114.7±16.8	ns
Presión arterial diastólica (mmHg)	68.7±11.1	72.1±12.9	ns
Temperatura (°C)	37.3±0.97	37.1±1.0	ns
Inicio de síntomas*	128±64	86.4±84	0.007
Fiebre*	128.2±76.9	41.2±33.8	0.000
Cefalea*	138.5±66.3	71.0±69.3	0.002
Tos*	138.8±64	101±97	0.049
Rinorrea*	142±50	122±105	ns
Mioartralgias*	143.2±82.3	92.1±90.2	0.026
Dificultad respiratoria*	89.1±61	58.5±56.5	ns
Astenia y adinamia*	119.71±71	110±106	ns

* Tiempo en horas. ** U de Mann-Whitney.

Cuadro 3. Diferencia de las pruebas de laboratorio obtenidas desde el ingreso hospitalario

estudios de laboratorio	Casos	Controles	Valor p
Linfocitos durante la estancia (%)	42	17	0.003
Gasometría			
pH de ingreso	7.31±0.13	7.40±0.07	0.03
pO ₂ de ingreso	45±25	71±31	0.001
pO ₂ durante la estancia	48.9±28	73.1±26	0.02
% Sat de O ₂ durante la estancia	73.2±20.4	91.8±6.4	0.009
Glucemia (mg/dL)			
Al ingreso	204±112	115±58	< 0.001
Promedio durante la estancia	226	117	0.01
Previo al egreso o muerte	262	111	0.01
Lactato al ingreso	3.3	0.73	0.04
Lactato durante la estancia	2.0±1	0.57±0.19	0.002
Creatinina al ingreso (mg/dL)	1.4±0.85	0.93±0.33	0.001
Creatinina durante la estancia	1.86±0.2	0.93±0.36	0.004
Deshidrogenasa láctica al ingreso (mg/dL)	1,692±1,716	479±297	ns
Deshidrogenasa láctica durante la estancia	1,273±322	397±16	0.01

U de Mann-Whitney.

Respecto a la prescripción de antibióticos al ingreso al hospital, 14% de los 106 pacientes recibió un antibiótico de primera categoría, 40%, uno de tercera categoría, 30% uno de primera y uno de tercera categoría, 3% recibió dos de tercera categoría, 3% recibió dos de primera categoría, 7% no recibió ninguno y en 3% no se obtuvo el dato.

Durante la estancia hospitalaria la administración de un antibiótico de primera categoría tuvo frecuencia de 3%, uno de tercera categoría de 46%, uno de primera más uno de tercera categoría de 25%, dos de tercera categoría 5%, dos de primera categoría 1% y más de dos antibióticos, 3%. En el resto no se obtuvo el dato y 8% de los pacientes a su ingreso recibieron oseltamivir o zanamivir.

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes vivos y los que fallecieron con la administración de antibióticos de cualquier línea, si éstos se administraron solos o en combinación, al ingreso o durante la estancia hospitalaria. No se observó disminución de la

mortalidad con la prescripción de esteroides o medicamentos broncodilatadores; se encontró que los pacientes a los que se les prescribió oseltamivir o zanamivir a su ingreso hospitalario tuvieron menor mortalidad, con $p=0.026$.

Los principales factores de riesgo de muerte identificados al comparar los grupos de sujetos vivos y fallecidos mediante regresión logística fueron: a los pacientes que se les instaló ventilación mecánica con una razón de momios (RM) de 47 (IC de 95%, 8.41-258) veces más de probabilidad de fallecer que los no intubados; también se encontró que los pacientes con neumonía de consolidaciones múltiples tuvieron una RM 5.3 veces superior (IC de 95%, 1.28-22.5) de fallecer contra los que no tuvieron esta afección. Los demás factores de riesgo analizados fueron el género, diabetes mellitus, comorbilidad crónica y prescripción de esteroides; ningún factor mostró asociación en el análisis multivariante. El tratamiento antiviral administrado a pacientes con sospecha de neumonía por virus de la influenza A H1N1 mostró ser un factor protector, como se muestra en el Cuadro 4.

Cuadro 4. Estimación de los factores de riesgo de muerte de los pacientes hospitalizados mediante regresión logística multivariante

Factor de riesgo	razón de momios	Valor de p	IC 95%
Comorbilidad crónica	8	0.01	2.8-23
Neumonía de consolidaciones múltiples	5.3	0.05	1.28-22.55
Uso de ventilación mecánica	46.5	0.00	8.4-258.06
Administración de antivirales al ingreso	0.488	0.026	0.11-2.02

DISCUSIÓN

Las neumonías en México y en el mundo son de las enfermedades infecciosas con mayor número de ingresos hospitalarios y de las primeras causas de muerte, sobre todo en los extremos de la vida, en donde la variabilidad del tratamiento influye de manera importante en la evolución y resultado de la enfermedad.⁸ En 2009 se generó una de la pandemias más relevantes relacionadas con el virus de la influenza A H1N1 y causó, en su inicio, un número mayor de muertes del esperado por una enfermedad infecciosa respiratoria en unidades hospitalarias, lo que generó una alerta mundial por la Organización Mundial de la Salud, que incluyó medidas de contención en la población general y medidas de diagnóstico y tratamiento hospitalario.^{1,2}

En México, la pandemia mostró el desconocimiento en el diagnóstico y tratamiento hospitalario de los pacientes con sospecha clínica o diagnóstico confirmado de esta enfermedad, lo que produjo incremento de la mortalidad, respecto a años previos para los internamientos por neumonías bacterianas, las causadas por influenza estacional y la causada por el virus A H1N1; esta última, debido a su manifestación clínica inusual, rápida evolución y baja respuesta a los tratamientos habitualmente prescritos.⁵

Debido a que los casos que se evaluaron en este estudio ocurrieron en los primeros meses de la contingencia, la obtención de pruebas confirmatorias para el virus A H1N1 fue limitada y los criterios para la obtención de la muestra de los expedientes estudiados se basaron en las características clínicas para ser considerada enfermedad similar a la influenza.

La edad de aparición en los pacientes fallecidos y en los vivos mostró un amplio intervalo, con una media no habitual, y aunque en los pacientes que murieron la edad fue mayor, no fue la esperada para el patrón observado de fallecimientos por neumonía por el virus de influenza estacional. El sexo masculino fue factor de riesgo de muerte, lo que se explica en nuestro medio por mayor probabilidad de exposición al contagio en el hombre, fuera de casa, que en la mujer, que mostró tener principalmente actividades del hogar.

Los signos clínicos al ingreso a los hospitales también tuvieron características de mayor gravedad ya conocidos y considerados datos pronóstico de muerte al ingreso de pacientes a las unidades de urgencias y cuidados intensivos⁹ y con características clínicas muy similares a las encontradas en nuestros pacientes, como se muestra en un estudio reportado por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos.¹⁰

El tiempo en horas desde el inicio de los signos y síntomas hasta el ingreso a una unidad hospitalaria fue significativamente mayor en los sujetos que fallecieron, como se ha reportado en otros estudios que incluyen pacientes con neumonía causada por virus de la influenza A H1N1,^{10,11} dejando en los pacientes evaluados una “ventana” de tres días entre el inicio del cuadro clínico y el inicio de la atención médica para disminuir la probabilidad de morir.

Los datos de laboratorio al ingreso y durante la estancia hospitalaria de los pacientes mostraron diferencia estadísticamente significativa o tendencia a ésta, y se asociaron con daño pulmonar y trastorno ventilatorio, como en el caso de la gasometría arterial y la deshidrogenasa láctica. Sin embargo, también se observaron alteraciones metabólicas como hiperglucemia, datos de insuficiencia renal leve y otras conocidas en estados de gravedad, como elevación de las concentraciones de lactato y de la deshidrogenasa láctica, que se han reportado en esta enfermedad, así como en neumonía por virus A H1N1 y otras entidades.^{9,12,13}

La administración de antibióticos únicos o combinados, al inicio o durante la hospitalización, en nuestro estudio no mostró utilidad para disminuir la probabilidad de muerte, no obstante que las recomendaciones de las guías internacionales proponen mayor beneficio cuando se administran en las primeras 48 horas del inicio de los síntomas.^{14,15}

CONCLUSIONES

En este estudio, la no administración de tratamiento antiviral al ingreso se asoció con mortalidad, y estableció la necesidad de iniciar oportunamente el tratamiento con oseltamivir o zanamivir, con el fin de mejorar la supervivencia. Otros factores de riesgo de muerte identificados fueron el sexo masculino, neumonía con consolidaciones múltiples o cualquier comorbilidad crónica, principalmente diabetes mellitus e ingresar al servicio de urgencias con insuficiencia respiratoria. De estos factores, las Guías IDSA¹⁴ sólo consideran la diabetes mellitus y contemplan otras enfermedades, como cáncer, tener VIH o más de 65 años de edad. Los expedientes de pacientes con cáncer o VIH se excluyeron en este trabajo debido al hecho de que por sí mismos, estos grupos de pacientes tienen más riesgo de muerte; de haberlos incluido, los resultados

habrían tenido algún sesgo. La media de edad de los sujetos que fallecieron en nuestro estudio fue menor a la mencionada en otros reportes.

Aunque no se determinó la positividad al virus de la influenza en la época en que se inició la contingencia en México por esta enfermedad, los signos y síntomas encontrados en nuestro trabajo, así como los factores de riesgo de mortalidad son similares a los reportados por otros autores en sujetos que fallecieron por neumonía causada por el virus de la influenza A H1N1.^{5,6,11}

Se analizó el hábito del tabaquismo como factor de riesgo de muerte y se observó diferencia estadística con mayor probabilidad de morir en los sujetos que fumaban.

La importancia de conocer los factores de riesgo de agravamiento y mortalidad, así como los signos y síntomas clínicos relevantes que se asocian con éstos, radica en el hecho de que los médicos de los servicios de urgencias y de hospitalización requieren identificar datos relevantes para la toma oportuna de decisiones diagnósticas y terapéuticas en los casos de neumonías de manifestación no habitual, como el caso de la enfermedad similar a la influenza, sobre todo en los escenarios clínicos donde se carece de recursos diagnósticos como pruebas rápidas para escrutinio o pruebas confirmatorias que requieren mayor tiempo para su resultado.

REFERENCIAS

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Infections with a swine-origin influenza A (H1N1) virus—United States and other countries. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:431-433.
2. Novel swine-origin influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Eng J Med* 2009;360:2605-2615.
3. López-Cervantes M, Venado A, Moreno A, Pacheco-Dominguez RL, Ortega-Pierres G. On the spread of the

- novel influenza A(H1N1) virus in Mexico. *J Infect Dev Ctries* 2009;3:327-330.
4. Brote de Influenza Humana A H1N1. Dirección General Adjunta de Epidemiología, 2009. Disponible en: <http://portal.salud.gob.mx/contenidos/noticias/influenza/estadisticas/.html>.
5. Echeverría-Zuno S, Mejía-Arangur JM, Mar-Obeso AJ, Grajales-Muñiz C, et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico a retrospective analysis. *Lancet* 2009;374:2072-2079.
6. Perez-Padilla R, De la Rosa Zamboni D, Ponce de León S, Hernández M, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009;361:680-689.
7. Writing committee of the WHO consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza, Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Harper SA, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010;362:1708-1719.
8. Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Gorordo I y col. Pacientes ingresados por neumonía adquirida en la comunidad: Estudio comparativo en función de la especialidad del servicio médico responsable. *Arch Bronconeumol* 2005;41:300-306.
9. Del Bufalo C, Morelli A, Bassein L, Fasano L, et al. Severity scores in respiratory intensive care: APACHE II predicted mortality better than SAPS II. *Respir Care* 1995;40:1042-1047.
10. Jain S, Benoit SR, Skarbinski J, Bramley AM, Finelli L. Influenza-associated pneumonia among hospitalized patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus-United States 2009. *Clin Infect Dis* 2012;54:1221-1229.
11. Wilking H, Buda S, von der Lippe E, Altmann D, et al. Mortality of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Germany. *Euro Surveill* 2010;15:1-6.
12. Bewick T, Myles P, Greenwood S, Nguyen-Van-Tam JS, et al. Clinical and laboratory features distinguishing pandemic H1N1 influenza-related pneumonia from inter-pandemic community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2011;66:247-252.
13. Orizaga-Franco T, Rosas-Moreno M de JR, Morales-Blanhir JE. El cuadro clínico y laboratorio. *Neumología y Cirugía de Tórax* 2007;66:23-28.
14. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, 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. Clin Infect Dis* 2009;48:103-132.
15. Luna CM, Monteverde A, Rodríguez A, Apezteguia C y col. Neumonía intrahospitalaria: guía clínica aplicable a Latinoamérica preparada en común por diferentes especialistas. *Arch Bronconeumol* 2005;41:439-456.