

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

COLEGIO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**Factores asociados con mortalidad en pacientes confirmados con
influenza A(H1N1) en un hospital terciario del Ecuador desde el 26 de
noviembre de 2017 hasta el 24 de febrero de 2018**

Proyecto de investigación

Pablo Esteban Morejón Jaramillo

Medicina

Trabajo de titulación de pregrado presentado como requisito para la obtención del título de:
Médico

Quito, 5 de diciembre de 2018

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
COLEGIO DE PREGRADO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

HOJA DE APROBACION DE TRABAJO DE TITULACION

**Factores asociados con mortalidad en pacientes confirmados con
influenza A(H1N1) en un hospital terciario del Ecuador desde el 26 de
noviembre de 2017 hasta el 24 de febrero de 2018.**

Pablo Esteban Morejón Jaramillo

Calificación

Nombre del profesor, título académico

Dr. Pablo Endara, MD

Firma:

Lugar y fecha,

Quito, 5 de diciembre de 2018

© Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: _____

Nombre: Pablo Esteban Morejón Jaramillo

Código de estudiante: 00102634

C. I.: 1716603442

Lugar y fecha: Quito, 5 de diciembre de 2018

Dedicatoria

Dedico este trabajo a mi madre Elisa Jaramillo, mi padre Pablo Morejón y mi hermano Francisco Morejón. Sin mis padres estoy seguro de que nada de esto hubiera sido posible sin su ayuda y los logros que tengo y tendré en un futuro, que soy lo que soy y lo que seré será siempre gracias a ellos que amo y quiero tanto. Gracias por todo el apoyo incondicional que he recibido durante toda mi vida y espero nunca defraudarles. También dedico este trabajo a mi hermano, que siempre tiene conocimiento valioso que aportar con criterio y gran razonamiento. Además de que no hay amor como el de hermanos y que él sabe que nos tendremos siempre el uno para el otro.

Agradecimientos

Agradezco a mi director de tesis, mentor y profesor de algunas clases importantes para mi formación como profesional al Dr. Pablo Endara, que sin su ayuda este trabajo no hubiera sido posible. Además de ser un gran profesor con un vasto conocimiento en el área de investigación, epidemiología, bioestadística y microbiología, es una gran persona.

También agradezco a Dra. Marisol Bahamonde y a Dra. Ana Cristina Aguilar, ya que ellas fueron de gran ayuda con la elección de mi tema en un momento que me encontraba perdido, pero me lograron guiar en este largo camino a esta investigación.

Finalmente agradezco a Dr. Mauricio Espinel, Director de Epidemiología del Hospital HCAM, por otorgarme los datos necesarios para poder realizar este estudio.

Resumen

Contexto de la investigación: En los meses de noviembre y diciembre del año 2017 y enero y febrero del año 2018 en Ecuador, particularmente la provincia de Pichincha existió un incremento de casos de pacientes infectados con el virus de influenza A(H1N1) que, aunque no fue catalogado como una epidemia, llamo la atención de los servicios de salud.

Objetivo: Identificar los factores asociados a mortalidad en pacientes diagnosticados de infección por virus A(H1N1).

Diseño y metodología del estudio: Estudio observacional, transversal analítico de 40 pacientes confirmados con influenza A(H1N1) desde el 26 de noviembre de 2017 hasta el 24 de febrero de 2018.

Resultados: Dentro de 40 pacientes involucrados en el estudio, 6 (15%; 95% IC=5.7-29.8) fallecieron. Los factores de riesgo asociados encontrados independientemente de la edad y el sexo fueron los siguientes: el hábito de fumar; el haber desarrollado las complicaciones de síndrome de distrés respiratorio severo, infección bacteriana multirresistente, insuficiencia renal, falla multiorgánica, acidosis respiratoria e hiperkalemia; haber tenido una creatinina mayor a 1.4mg/dL y urea mayor a 50 mg/dL en algún punto de la hospitalización; y haber tenido los hallazgos de imagen de fibrosis pulmonar en radiografía de tórax y opacidades en vidrio esmerilado en tomografía de tórax.

Conclusiones: El incremento de casos por influenza A(H1N1) en un hospital terciario de Quito, Ecuador entre los meses de noviembre de 2017 y febrero de 2018 encontró que factores de riesgo asociados a mortalidad por A(H1N1) fueron: el hábito de fumar; el haber desarrollado las complicaciones de síndrome de distrés respiratorio severo, infección bacteriana multirresistente, insuficiencia renal, falla multiorgánica, acidosis respiratoria e hiperkalemia; haber tenido una creatinina mayor a 1.4mg/dL y urea mayor a 50 mg/dL en algún punto de la hospitalización; y haber tenido los hallazgos de imagen de fibrosis pulmonar en radiografía de tórax y opacidades en vidrio esmerilado en tomografía de tórax.

Palabras clave: Influenza, Influenza A(H1N1), factores asociados a mortalidad, pacientes que sobrevivieron, pacientes que fallecieron.

Abstract

Context: In the months of November and December of the year 2017 and January and February of the year 2018 in Ecuador, particularly the province of Pichincha, an increase of cases of A(H1N1) that, although it was not classified as an epidemic, it called the attention of health services.

Objective: Identify factors associated with mortality in patients diagnosed with influenza A(H1N1) infection.

Study design and methodology: An observational, cross-sectional, analytical study of 40 patients confirmed with influenza A (H1N1) from November 26, 2017 to February 24, 2018.

Results: Among 40 patients involved in this study, 6 (15%, 95% CI = 5.7-29.8) died. The associated risk factors found independently of age and sex were the following: smoker habit; having developed the complications of severe respiratory distress syndrome, multi-resistant bacterial infection, renal failure, multiorgan failure, respiratory acidosis and hyperkalemia; have a creatinine higher than 1.4mg / dL and urea greater than 50mg / dL at some point in the hospitalization; and having pulmonary fibrosis image findings on chest x-ray and ground glass opacities on chest tomography.

Conclusions: The increase in cases of influenza A (H1N1) in a tertiary hospital in Quito, Ecuador between the months of November 2017 and February 2018 found that risk factors associated with mortality due to A (H1N1) were: smoking; having developed the complications of severe respiratory distress syndrome, multi-resistant bacterial infection, renal failure, multiorgan failure, respiratory acidosis and hyperkalemia; have a creatinine higher than 1.4mg / dL and urea greater than 50mg / dL at some point in the hospitalization; and having pulmonary fibrosis image findings on chest radiography and ground glass opacities on chest tomography.

Key words: Influenza, Influenza A (H1N1), factors associated with mortality, patients who survived, patients who died.

Tabla de contenido

Resumen	6
Abstract	7
Índice de tablas	9
Introducción	10
Metodología y diseño de la investigación.....	15
Resultados	20
Discusión.....	34
Bibliografía.....	41

INDICE DE TABLAS

Tabla # 1.1 Factores demográficos asociados a mortalidad por A(H1N1) en la población del estudio.....	20
Tabla # 2.1 Asociación de síntomas o signos con mortalidad por A(H1N1)	22
Tabla # 2.2 Signos vitales con sus promedios y desviaciones estándar en los pacientes con A(H1N1)	23
Tabla # 2.3 Antecedentes patológicos personales, hábitos y comorbilidades asociados a mortalidad por A(H1N1)	24
Tabla # 2.4 Asociación entre complicaciones y mortalidad por A(H1N1) en los pacientes del estudio	26
Tabla # 2.5 Hallazgos de Imagen encontrados en los pacientes del estudio	27
Tabla # 2.6 Parámetros de laboratorio con sus promedios y desviaciones estándar en los pacientes del estudio	29
Tabla #3.1 Factores asociados a la mortalidad por la infección por A(H1N1), análisis multivariado por edad	31
Tabla #3.2 Factores asociados a la mortalidad por la infección por A(H1N1), análisis multivariado por edad y sexo	32

INTRODUCCIÓN

Contexto de la investigación

El virus de la gripe A(H1N1) es de la familia de los Ortomixoviridae. Los virus de esta familia se caracterizan por tener envoltura y un genoma de ARN segmentado con sentido negativo (Murray, Rosenthal & Pfaller, 2009). La transmisión se puede explicar por tres mecanismos: la tos y el estornudo que libera aerosoles en forma de partículas pequeñas al ambiente, por gotículas mayores que se transiten por contacto directo y cuando las partículas virales tienen contacto con diferentes superficies e infectan por contacto indirecto. Las epidemias por los virus de la gripe son causadas por variantes antigénicas menores y mayores del virus por los cuales las personas tienen una mínima o nula respuesta frente a este patógeno. Las variaciones menores ocurren principalmente en dos glicoproteínas superficiales del virus llamadas HA y NA. Uno de estos cambios que pueden ocurrir en estas glicoproteínas son cambios de aminoácidos en sitios antigénicos de la misma. Aunque estos sean mínimos, los anticuerpos anteriormente creados para el virus original ya no responden con tanta eficacia frente a la nueva variante vírica. Las variaciones mayores consisten en algo llamado salto antigénico, lo que genera un mayor cambio en la antigenicidad del virus, lo que causa que se provoquen en este caso pandemia a causa de este nuevo virus. Estos saltos genéticos son los causantes de la gripe española, asiática y de Hong Kong descritas anteriormente (Bennett et al., 2016).

El virus A(H1N1) que causó la pandemia en México en el 2009 se explica por una aparición de una nueva mutación en dicho virus. Antes de que ocurra esta pandemia, se describía a este virus como el virus de triple combinación. Esto significaba que su composición genética provenía de 3 lugares: sus segmentos génicos de los virus porcinos clásicos que son M, NP y M; los segmentos que vienen de virus H3N2 humanos que son NA u PB1 y los segmentos genéticos de los virus AI que son PA y PB2. Dentro de esta pandemia, ocurrió una nueva mutación que consiste en una sustitución de segmentos génicos llamados M y NA que provienen de la estirpe porcina euroasiática. Esto provocó que el virus de triple

combinación porcino que existía antes, sea reemplazado por un virus de recombinación cuádruple explicando su incremento en virulencia (Bennett et al., 2016).

En 1918 tuvo lugar un gran brote de virus de influenza A(H1N1) que causó la muerte de alrededor de 50 millones de personas en un famoso suceso llamado “la gripe española” (Taubenberger & Morens, 2006). En 1930 se comenzaron a aislar los virus causantes de la enfermedad y hoy en día se conoce que este virus es el virus A(H1N1) o el de la gripe porcina. A lo largo del siglo XX este virus ha sido importante ya que no solo causó la muerte de millones de personas, pero también que tuvo otras mutaciones y cambios que causaron otras epidemias importantes en la historia (como “la gripe asiática” en 1957 a causa del virus H2N2, y la pandemia de Hong Kong por el virus H3N2 en 1968) (Taubenberger & Morens, 2006) (Bennett et al., 2016). En abril del 2009 apareció un brote de influenza A(H1N1) en México que se esparció rápidamente preocupando a miles de personas en el mundo. Esta pandemia subió a la máxima alerta (fase 6) indicando que la infección había llegado al menos a dos continentes hasta agosto del 2010 que termino (Thorner, 2018).

Conocer los factores de riesgo asociados con mortalidad y complicaciones que pueden surgir en pacientes infectados con A(H1N1) es de suma importancia. Existen varios estudios que observaron esto en diferentes pacientes. En un estudio tipo caso control realizado en N=33 pacientes hospitalizados en un hospital de infectología en México en el 2009, descubrió que los mayores predictores de mortalidad fueron el ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) (OR= 11.02, IC = 1.59-76.25) y que los pacientes hayan recibido una atención medica tardía (OR = 9.9, IC = 1.51-64.52). En este estudio, a pesar de que el número de muestra fue reducido, tuvo resultados estadísticamente significativos y que además los resultados encontrados coincidían con estudios anteriormente realizados (Mata-Marín et al., 2015). Otro estudio realizado en México tipo transversal retrospectivo en N=58 de pacientes similares dentro de 6 hospitales por las mismas fechas, reveló que predictores de mortalidad fueron principalmente de falla multiorgánica. Además, también se evidenció que existieron peores pronósticos en pacientes con un valor de creatinina elevado y que la comorbilidad más común en estos pacientes graves fue obesidad (Dominguez-Cherit et al., 2009). En otro estudio tipo transversal observacional con N=168 pacientes diferentes que se

realizó en Canadá demostró que las principales comorbilidades presentes en pacientes críticos con este virus fueron enfermedad pulmonar, obesidad, hipertensión, historia de tabaquismo y diabetes. Además, demostraron que la infección estaba relacionada con complicaciones como falla respiratoria con grave hipoxemia que requirió de medidas de rescate inmediatas (Kumar et al., 2009). Finalmente, en otro estudio transversal realizado en población pediátrica con N= 838, se encontró que factores de riesgo que incrementaron la mortalidad de estos pacientes eran tener una condición neurológica/neuromuscular (RR =1.9, IC = 1.2-2.9) y compromiso inmunológico (RR = 2.5, IC =1.3-5.0) mientras que las complicaciones desarrolladas en estos pacientes que incrementaron su mortalidad fueron miocarditis (RR = 3.8, IC = 1.2 -12.0) y encefalitis (RR= 3.4, IC = 1.6-7.5) (Randolph et al., 2011).

En el 2013 se hizo un estudio epidemiológico en el Ecuador de este virus. Lo que encontró la Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica fue lo siguiente. En el país, las cepas más comunes de la influenza eran la A(H1N1)pdm09, AH3N2 y B. se encontró que del 20 al 40% de la población fue infectada y del 2 al 9% de este grupo fallecieron a causa de esta enfermedad (MSP & DNVE, 2013). Recientemente se hizo un estudio sobre la epidemiología del virus en el país y se encontró 338 casos del virus, 39 muertos a causa de este, dando una prevalencia de mortalidad del 11.54%, lo que significa que alrededor de 1 de cada 10 personas contagiadas con el virus fallecieron a causa del mismo (MSP, 2016). Otro estudio que se realizó en Quito, Ecuador en el Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM) analizó varios factores de riesgo y complicaciones que coinciden con los mencionados anteriormente. En este estudio se encontró un porcentaje de mortalidad en el periodo de estudio desde enero a julio del 2016 de un 30,5% (Mejía & Salcedo, 2016). Además, en este estudio se logró demostrar que la mortalidad de pacientes era mayor al momento de tener menos horas de permanencia en el área de hospitalización o UCI. Esto se puede explicar en la forma de que mientras más tiempo el paciente permanecía hospitalizado, mayores cuidados y tratamientos recibieron para su mejoría. Esto también se apoya con el hecho de que pacientes que fueron transferidos de otras provincias tuvieron mayor mortalidad que pacientes que se encontraban en la misma provincia del hospital HCAM (Pichincha) (Mejía & Salcedo, 2016).

Existen varios mecanismos por los cuales este virus puede ser transmitido fácilmente. Además, el hecho de que existan varios factores de riesgo, predictores de mortalidad y complicaciones asociadas con esta infección, significa que es algo que tendría que ser estudiado con mayor profundidad para brindar una atención mucho más óptima para estos pacientes y, asimismo, encontrar más métodos para disminuir su transmisión y encontrar un tratamiento óptimo. Algo que también es preocupante es que de los pocos estudios que se han hecho en el país en los últimos años, han demostrado que el virus puede causar mortalidades desde el 2 hasta el 30%. Si se logra estudiar más a profundidad esta infección y en articular los factores asociados a la misma, se podrá lograr mejorar la prevención, el pronóstico y tratamiento de los pacientes y disminuir el porcentaje de mortalidad asociados a este virus en los últimos años.

Objetivo general

Identificar los factores asociados a mortalidad en pacientes diagnosticados de infección por virus A(H1N1)

Objetivos específicos

1. Medir la prevalencia de mortalidad en un grupo de pacientes positivos para A(H1N1) en el Hospital del Seguro o Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM) desde el 26 de noviembre de 2017 hasta el 24 de febrero de 2018.
2. Comparar la prevalencia de factores como: 1. Edad 2. Sexo 3. Haber recibido vacuna contra la influenza en el presente año 4. Hábito de fumar 5. Obesidad (IMC>30) 6. Haber recibido tratamiento con oseltamivir, entre los pacientes con diagnóstico de A(H1N1) que sobrevivieron y aquellos que no sobrevivieron.
3. Comparar el tipo y frecuencia de complicaciones, entre los pacientes con diagnóstico positivo para A(H1N1) que sobrevivieron y los que fallecieron.

METODOLOGIA Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Hipótesis alternativa: Los pacientes diagnosticados con influenza A(H1N1) que tengan factores de riesgo, tales como: que sean hombres, inmunocomprometidos, fumadores y que no hayan recibido tratamiento con oseltamivir antes de los 3 días del inicio de los síntomas van a tener un mayor riesgo de desarrollar complicaciones como falla multiorgánica, ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) y muerte en comparación con pacientes que no tengan estos factores de riesgo.

Hipótesis nula: Los pacientes diagnosticados con influenza A(H1N1) que tengan factores de riesgo tales como: que sean hombres, inmunocomprometidos, fumadores y que no hayan recibido tratamiento con oseltamivir antes de los 3 días del inicio de los síntomas no tendrán diferencias al momento de hablar de complicaciones en comparación con los pacientes que no tenían factores de riesgos.

Población de estudio: Previa autorización, el departamento de epidemiología del HCAM y del IRB de USFQ, otorgó una base de datos de 469 pacientes con diagnóstico de neumonía en el periodo a investigar el cual era desde el 26 de noviembre de 2017 hasta el 24 de febrero de 2018. De estos pacientes, 40 tuvieron diagnóstico confirmado por el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública del Ecuador (INSPI) mediante la prueba confirmatoria de elección para A(H1N1) que es RT-PCR (Bharmoria, Vaish, Chaurasia, Tahlan, 2016) (Mata-Marín et al., 2015) (Munoz, 2018) (Dolin, 2018). De estos 40 pacientes, 34 cumplieron los criterios de inclusión para el grupo de pacientes que sobrevivieron y 8 cumplieron los criterios de inclusión para el grupo de los pacientes que fallecieron.

Criterios de inclusión:

1. Para este estudio serán seleccionados todos los pacientes que hayan sido atendidos y/o hayan sido hospitalizados en el periodo de tiempo desde el 26 de noviembre de 2017 hasta el 24 de febrero de 2018 en el hospital HCAM diagnosticados como casos confirmados mediante la prueba RT-PCR por el INSPI y que esta información conste en la historia clínica del paciente.
2. Selección del grupo de los pacientes que fallecieron: Pacientes con diagnóstico confirmado de A(H1N1) que fallecieron en el periodo de tiempo desde el 26 de noviembre de 2017 hasta el 24 de febrero de 2018 en el hospital HCAM dentro del hospital y que conste su registro correspondiente.
3. Selección del grupo de los pacientes que sobrevivieron: Pacientes con diagnóstico confirmado de A(H1N1) que no fallecieron en el periodo de tiempo desde el 26 de noviembre de 2017 hasta el 24 de febrero de 2018 en el hospital HCAM dentro del hospital y que conste su registro correspondiente.

Criterios de exclusión: Los pacientes excluidos del estudio serán los pacientes que no se encuentren en el rango de tiempo que se quiere investigar, los pacientes que NO tengan confirmación del diagnóstico de A(H1N1) o pacientes que no hayan sido atendidos u hospitalizados en el HCAM.

Variables: Las variables analizadas serán:

1. Mortalidad (se recolectó esta información de la historia clínica de los pacientes al momento de que se describa que el paciente que fue atendido en el hospital HCAM falleció con un diagnóstico confirmado previo de influenza A(H1N1) (Tabla # 2.4).
2. Complicaciones de los pacientes (se recolectó esta información de la historia clínica de los pacientes cuando se describa que el paciente ingresa con alguna complicación de influenza por A(H1N1) o que el paciente desarrolla alguna complicación en su estadía en el hospital) (Tabla # 2.4) (Los parámetros de complicaciones fueron basados en que el paciente ingreso con estos parámetros al momento de analizar al paciente con pruebas de laboratorio y o imagen que

demuestre que dicho parámetro está presente o si es que el paciente en algún punto de su hospitalización desarrollo dicha complicación.

3. Pacientes tratados con oseltamivir y pacientes en donde se demoraron más de 3 días a partir del inicio de los síntomas del paciente en iniciar el uso de este fármaco (se recolectó esta información basándose en la respuesta que dio el paciente en la historia clínica y además el registro que conste el momento y el día en donde el paciente recibió el fármaco y también basándose en la historia del paciente de cuando iniciaron los síntomas del mismo).
4. Número de días hospitalizados de los pacientes (se recolectó esta información comparando el día del ingreso del paciente al hospital y el día del egreso para obtener los días que el paciente fue hospitalizado, todo registrado en la historia clínica).
5. Enfermedades crónicas e inmunocomprometidos (se recolectó esta información basándose en la respuesta que dio el paciente sobre cualquier tipo de estas enfermedades) (Tabla # 2.3).
6. Antecedentes patológicos personales, antecedentes patológicos familiares, hábitos y comorbilidades que tienen o tuvieron los pacientes (se recolectó esta información basándose en la respuesta que dio el paciente al momento de preguntar sobre sus antecedentes, hábitos y comorbilidades que pueda tener y que consten en la historia clínica) (Tabla # 2.3) (Aclaraciones de algunas variables: El parámetro de obesidad mórbida se tomó en cuenta cuando en la historia clínica del paciente se encontraba registrado que el paciente tenía un IMC mayor o igual a 30 kg/m²).
7. Pacientes con obesidad (IMC>30) (se recolectó esta información basándose en lo que dice la historia clínica sobre su peso, talla y el IMC calculado que se reporta en dicha historia clínica).
8. Vacunados contra la influenza en el presente año (se recolectó esta información basándose en algún carné de vacunación que haya referido el paciente o que esta información haya constado en lo que dijo el paciente en la historia clínica).
9. Síntomas y signos que tuvieron los pacientes (se recolectó esta información basándose en la respuesta que dio el paciente al momento de preguntar sobre sus

síntomas y signos que al examen físico el o los doctores que hayan revisado al paciente y que consten en la historia clínica) (Tabla # 2.1) (Aclaraciones de algunas variables: Taquipnea se definió cuando el paciente tenía 20 o más respiraciones por minuto (rpm), taquicardia se definió cuando el paciente tenía 100 o más latidos por minuto (lpm), fiebre cuantificada se definió cuando el paciente tenía 37.5 o más de temperatura, hipoxia se definió cuando el paciente tenía 89 o menos de saturación de oxígeno).

10. Signos vitales de los pacientes al ingreso (se recolectó esta información con el registro de laboratorio que consta en la historia clínica de cada paciente al ingreso) (Tabla # 2.2).
11. Parámetros de laboratorio que hayan tenido los pacientes al ingreso (se recolectó esta información con el registro de laboratorio que consta en la historia clínica de cada paciente al ingreso) (Tabla # 2.6) (Aclaración de una variable: La variable de creatinina mayor a 1.4 mg/dL y creatinina mayor a 50mg/dL tienen estos valores por ser el valor aceptado por el laboratorio en donde se realiza este estudio que es el hospital HCAM. Además, estas variables fueron obtenidas en algún momento de la hospitalización y no al ingreso).
12. Hallazgos de imagen de los pacientes (se recolectó esta información en la historia clínica del paciente al momento de describir por doctores clínicos/radiólogos los hallazgos encontrados) (Tabla # 2.5) (Aclaración de la variable: Los hallazgos de imagen fueron obtenidos y registrados al momento del ingreso del paciente).
13. Edad (se recolectó esta información basándose en la respuesta que dio el paciente en la historia clínica sobre su edad actual y/o lo que conste en su cédula de identidad) (Tabla # 1.1).
14. Sexo (se recolectó basándose en lo que el paciente se haya definido como su orientación sexual obtenida de la historia clínica).

Población de estudio: Universo de todas las personas que cumplan los criterios de inclusión en el Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM) tanto de pacientes sobrevivientes como de pacientes fallecidos desde el 26 de noviembre de 2017 hasta el 24 de febrero de 2018

Tipo de estudio: Estudio observacional, transversal analítico

Recolección de datos: La recolección de datos de esta investigación se llevó a cabo con varios programas de computadora. El hospital HCAM se basa en un sistema llamado “AS-400” para registrar todos los datos de las historias clínicas de los pacientes. El número de historia clínica de cada paciente con el diagnóstico de A(H1N1) fue otorgado en una tabla de datos por el departamento de epidemiología del hospital de HCAM. El registro y la recolección de datos fue obtenida en el programa Microsoft Excel.

Análisis estadístico: El análisis fue principalmente realizado comparando aquellos pacientes infectados con influenza A(H1N1) que sobrevivieron versus pacientes con influenza A(H1N1) que fallecieron. De esta forma todos los factores analizados fueron comparados entre estos dos grupos. Para el caso de variables expresadas en forma cuantitativa se utilizaron las pruebas T de Student y la prueba de Welch cuando las desviaciones estándar de los grupos no fueron homogéneas. Para las variables categóricas se utilizó el test exacto de Fisher debido al escaso número de participantes que tuvieron el evento de mortalidad. Las asociaciones para presencia de complicaciones y específicamente la mortalidad por A(H1N1) fueron obtenidas calculando Odds Ratio (OR) crudos por medio de regresión logística y posteriormente se calcularon OR ajustado por edad y sexo igualmente por medio de regresión logística. Todos estos análisis fueron realizados en STATA versión 14 y se aceptaron como asociaciones estadísticamente importantes y diferencias significativas cuando el valor P de las pruebas fue igual o menor a 0.05.

Resultados

1. Características generales de la población de estudio.

Este estudio está realizado en 40 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. La mayoría estuvo en el rango de edad de 30-65 años (60%) y la mayoría fueron hombres (62.5%). Seis pacientes (15%; 95% IC=5.7-29.8) de los participantes en este análisis fallecieron. Diecinueve pacientes (55.88) de los pacientes que sobrevivieron y 6 pacientes (100%) de los que fallecieron ingresaron a UCI en algún momento de su hospitalización a causa del virus. Todos los pacientes de los dos grupos presentaron la complicación de neumonía e hipoxia en algún momento de la hospitalización por lo que se requirió utilizar en todos oxígeno por cánula nasal al momento de presentar dicha hipoxia. Todos los pacientes del estudio recibieron oseltamivir como tratamiento para el virus.

La edad promedio fue estadísticamente mayor en el grupo de los pacientes que fallecieron que en el grupo de los pacientes que sobrevivieron por lo que tener una mayor edad se asocia estadísticamente con una mayor probabilidad de muerte (Tabla # 1.1). El promedio del número de días de hospitalización fue mayor, aunque no estadísticamente diferente, en los pacientes que fallecieron en comparación con los pacientes que sobrevivieron (Tabla # 1.1).

Tabla # 1.1 Factores demográficos asociados a mortalidad por A(H1N1) en la población del estudio.
f*: Valor P test de Fisher, w*: valor P prueba estadística de Welch. t* valor P prueba T de Student.

	Pctes que sobrevivieron (N=34)	Pctes que fallecieron (N=6)	Valor P	OR (95% IC)	Valor P
Sexo					
Masculino	21 (61.76%)	4 (66.67%)		1.24 (0.20-7.74)	0.81
Femenino	13 (38.24%)	2 (33.33%)	0.6 f*	1	
Edad, \bar{X}, (SD)	49.63 (25.13)	63.83 (8.98)	0.02 w *	--	--
Días hospital \bar{X}, (SD)	16.44 (14.05)	19.33 (8.43)	0.63 t *	--	--

2. Factores asociados a la mortalidad por la infección por A(H1N1), análisis univariado

2.1 Síntomas y signos asociados a mortalidad por A(H1N1)

En estas dos siguientes tablas se encuentran presentes todos los signos y síntomas que se encontraron o que durante el interrogatorio de los pacientes ellos refirieron presentar. Para el análisis del síntoma de dolor de garganta es que en ciertos casos algunos pacientes refirieron dolor de garganta mientras que en otros los médicos utilizaron el signo de odinofagia sin describir que el paciente refiera el síntoma de dolor de garganta. El término de odinofagia se define como el dolor al tragar o al deglutir (Enciclopedia Salud, 2016) por lo que no es sinónimo de dolor de garganta ya que puede existir dolor de garganta sin odinofagia. Por este detalle se decidió que los dos términos descritos se consideraron equivalentes en un parámetro llamado dolor de garganta (Tabla # 2.1).

No se encontró ninguna variable asociada en forma estadística a la mortalidad por A(H1N1). Sin embargo, el signo de hemoptisis estuvo más frecuentemente presente en los pacientes que fallecieron (50%) que aquellos que sobrevivieron (14%), sin estar estadísticamente asociado (Tabla # 2.1).

Tabla # 2.1 Asociación de síntomas o signos con mortalidad por A(H1N1)					
Síntomas y signos	Pctes que sobrevivieron (N=34)	Pctes que fallecieron (N=6)	Valor P test exacto de Fisher	OR crudo (95% IC)	Valor P
Fiebre cuantificada al ingreso	19 (55.88%)	4 (66.67%)	0.49	1.58 (0.25-9.81)	0.62
Fiebre cuantificada en algún momento de la hospitalización	23 (67.65%)	6 (100%)	0.124	N/A	N/A
Tos productiva	29 (85.29%)	6 (100%)	0.42	N/A	N/A
Tos seca	12 (35.29%)	0 (0%)	0.09	N/A	N/A
Hemoptisis	5 (14.71%)	3 (50%)	0.08	5.8 (0.90-37.28)	0.06
Disnea	31 (91.18%)	6 (100%)	0.61	N/A	N/A
Rinorrea	9 (26.47%)	2 (33.33%)	0.54	1.38 (0.22-8.93)	0.73
Malestar General	26 (76.47%)	4 (66.67%)	0.47	0.62 (0.09-4.01)	0.61
Dolor de Garganta	9 (26.47%)	2 (33.33%)	0.54	1.38 (0.22-8.93)	0.73
Astenia	13 (38.24%)	2 (33.33%)	0.47	0.81 (0.13-5.05)	0.82
Diarrea	5 (14.71%)	2 (33.33%)	0.28	2.9 (0.41-20.28)	0.28
Vomito	3 (8.82%)	0 (0%)	0.61	N/A	N/A
Escalofríos	7 (20.59%)	0 (0%)	0.29	N/A	N/A
Mialgias	8 (23.53%)	0 (0%)	0.24	N/A	N/A
Artralgias	9 (26.47%)	0 (0%)	0.19	N/A	N/A
Taquipnea al ingreso	28 (82.35%)	5 (83.33%)	0.72	1.07 (0.11-10.91)	0.95
Taquipnea en algún momento de la hospitalización	31 (91.18%)	6 (100%)	0.61	N/A	N/A
Taquicardia al ingreso	22 (64.71%)	2 (33.33%)	0.16	0.27 (0.43-1.71)	0.17
Taquicardia en algún momento de la hospitalización	26 (76.47%)	5 (83.33%)	0.59	1.54 (0.16-15.17)	0.71
Cianosis	9 (26.47%)	2 (33.33%)	0.54	1.38 (0.22-8.93)	0.73
Hipoxia al ingreso	30 (88.24%)	6 (100%)	0.51	N/A	N/A
Hipoxia en algún momento de la hospitalización	34 (100%)	6 (100%)	N/A	N/A	N/A
Crepitantes	32 (94.12%)	6 (100%)	0.72	N/A	N/A
Murmullo vesicular disminuido	25 (73.53%)	6 (100%)	0.19	N/A	N/A

2.2 Signos vitales asociados a mortalidad por A(H1N1)

La frecuencia cardiaca y la saturación de O₂ fueron estadísticamente inferiores en los pacientes que fallecen comparados con los que sobreviven (Tabla # 2.2).

Tabla # 2.2 Signos vitales con sus promedios y desviaciones estándar en los pacientes con A(H1N1)			
	Pacientes que fallecieron (N=34)	Pacientes que fallecieron (N =6)	Valor P con prueba t y Welch
Signos Vitales			
Temperatura	37.67 (1.15)	37.38 (0.67)	0.56 t
Pulso	108.79 (22.63)	93.17 (8.80)	0.007 w
Frecuencia respiratoria	24.79 (8.98)	22.33 (4.27)	0.52 t
Saturación de O ₂ ingreso	79.52 (9.14)	67.17 (13.95)	0.008 t

2.3 Antecedentes patológicos personales, hábitos y comorbilidades asociados con mortalidad por A(H1N1).

Al análisis univariado, el hábito del tabaquismo y la presencia de hipotiroidismo incrementaron estadísticamente en aproximadamente 8 y 32 veces la probabilidad de muerte por A(H1N1) respectivamente (Tabla # 2.3).

Tabla # 2.3 Antecedentes patológicos personales, hábitos y comorbilidades asociados a mortalidad por A(H1N1)					
	Pctes que sobrevivieron (N=34)	Pctes que fallecieron (N=6)	Valor P test exacto de Fisher	OR crudo (95% IC)	Valor P
APP, hábitos y comorbilidades					
Tabaco	7 (20.59%)	4 (66.67%)	0.04	7.71 (1.16-51.06)	0.03
Alcohol	2 (5.88%)	1 (16.67%)	0.39	3.2 (0.24-42.18)	0.38
Exposición a biomasa	3 (8.82%)	1 (16.67%)	0.49	2.06(0.18-24)	0.56
Obesidad mórbida	7 (20.59%)	1 (16.67%)	0.66	0.77(0.07-7.71)	0.83
Insuficiencia cardiaca	1 (2.94%)	1 (16.67%)	0.28	6.6(0.35-123.23)	0.21
Hipertensión arterial	12 (35.29%)	2 (33.33%)	0.65	0.91(0.15-5.75)	0.93
Asma	1 (2.94%)	0 (0%)	0.85	na	na
EPOC	2 (5.88%)	1 (16.67%)	0.39	3.2(0.24-42.18)	0.38
Insuficiencia respiratoria crónica	3 (8.82%)	1 (16.67%)	0.49	2.06(0.18-24)	0.562
Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa	3 (8.82%)	0 (0%)	0.61	na	na
Neumonías a repetición	3 (8.82%)	0 (0%)	0.61	na	na
Fibrosis pulmonar	4 (11.76)	0 (0%)	0.51	na	na
Insuficiencia renal crónica	1 (2.94%)	0 (0%)	0.85	na	na
Diabetes mellitus tipo 2	2 (5.88%)	0 (0%)	0.72	na	na
Hipotiroidismo	2 (5.88%)	4 (66.67%)	0.002	32 (3.48-294.20)	0.002
Lupus eritematoso sistémico	0 (0%)	1 (16.67%)	0.15	na	na
Inmunocomprometido	1 (2.94%)	1 (16.67%)	0.28	6.6(0.35-123.23)	0.21

2.4 Asociación entre complicaciones y mortalidad por A(H1N1)

La presencia de insuficiencia respiratoria tipo II, insuficiencia respiratoria mixta, síndrome de distrés respiratorio severo, edema agudo de pulmón, infección bacteriana multirresistente, shock distributivo, neumonía mixta, insuficiencia renal, falla multiorgánica, alteración psicomotriz, acidosis respiratoria e hiperkalemia estuvieron estadísticamente asociados con un incremento de la mortalidad por A(H1N1). La asociación varía entre 29 veces en falla multiorgánica y 9.33 en infección bacteriana multirresistente (Tabla # 2.4)

Incluso existen otros parámetros (Tabla # 2.4) en los que no se pudo obtener un estimador adecuado debido a que el 100% de los pacientes fallecieron en ese parámetro (como en neumonía, insuficiencia respiratoria tipo I, sepsis de foco pulmonar, shock séptico, uso de cánula nasal, uso de ventilación mecánica no invasiva e invasiva e ingreso a UCI)

Dentro de estas complicaciones hay que hacer énfasis en 1. Las infecciones bacterianas multirresistentes, que no se encuentran descritas en la Tabla # 2.4 se encontraron mediante cultivos realizados y reportados en las historias clínicas de los pacientes fueron causadas por: *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa, *Klebsiella pneumoniae* BLEE, *Staphylococcus aureus* meticilina resistente y *Enterobacter aerogenes* BLEE. Dentro de estas, llama la atención que de los 4 pacientes que fallecieron, 2 tuvieron infección multirresistente por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos

Tabla # 2.4 Asociación entre complicaciones y mortalidad por A(H1N1) en los pacientes del estudio

	Pctes que sobrevivieron (N=34)	Pctes que fallecieron (N=6)	Valor P test exacto de Fisher	OR crudo (95% IC)	Valor P
Complicaciones					
Neumonía	34 (100%)	6 (100%)	na	na	na
Insuficiencia respiratoria tipo I	26 (76.47%)	6 (100%)	0.24	na	na
Insuficiencia respiratoria tipo II	13 (38.24%)	4 (66.67%)	0.19	3.23 (0.52-20.20)	0.21
Insuficiencia respiratoria mixta	12 (35.29%)	4 (66.67%)	0.16	3.66(0.58-23.03)	0.17
Síndrome de distrés respiratorio severo	11 (32.35%)	5 (83.33%)	0.03	10.45(1.08-100.59)	0.04
Edema agudo de pulmón	2 (5.88%)	1 (16.67%)	0.39	3.2(0.24-42.18)	0.38
Derrame pleural	4 (11.76%)	0 (0%)	0.51	na	na
Infección bacteriana multirresistente	6 (17.65%)	4 (66.67%)	0.03	9.33(1.38-63.20)	0.02
Sepsis de foco pulmonar	13 (38.24)	6 (100%)	0.007	na	na
Shock séptico	11 (32.35%)	6 (100%)	0.003	na	na
Shock distributivo	8 (23.53%)	2 (33.33%)	0.47	1.63(0.25-10.58)	0.61
Uso de cánula nasal	34 (100%)	6 (100%)	na	na	na
Uso de ventilación mecánica no invasiva	20 (58.82%)	6 (100%)	0.06	na	na
Uso de ventilación mecánica invasiva	16 (47.06%)	6 (100%)	0.02	na	na
Neumonía mixta	15 (44.12%)	5 (83.33%)	0.09	6.33(0.67-60.16)	0.11
Insuficiencia renal	9 (26.47%)	5 (83.33%)	0.01	13.89(1.42-135.54)	0.02
Ingreso a UCI	19 (55.88%)	6 (100%)	0.046	na	na
Falla multiorgánica	5 (14.71%)	5 (83.33%)	0.002	29(2.77-303.31)	0.005
Alteraciones en el ECG	0 (0%)	2 (33.33%)	0.02	na	na
Mononeuropatía	1 (2.94%)	0 (0%)	0.85	na	na
Alteración psicomotriz	12 (35.29%)	3 (50%)	0.4	1.83(0.32-10.53)	0.49
Acidosis respiratoria	10 (29.41%)	5 (83.33%)	0.02	12(1.24-116.18)	0.03
Hiperkalemia	5 (14.71%)	4 (66.67%)	0.02	11.6(1.66-81.10)	0.01

2.5 Asociación de hallazgos radiológicos y mortalidad

Tabla # 2.5 Hallazgos de Imagen encontrados en los pacientes del estudio					
	Pctes que sobrevivieron (N=29)	Pctes que fallecieron (N=6)	Valor P test exacto de Fisher	OR crudo (95% IC)	Valor P
Hallazgos de Imagen					
Infiltrados intersticiales (rx)	16 (47.06%)	5 (83.33%)	0.37	4.06 (0.42-39.25)	0.23
Borramiento de ángulos costofrénicos (rx)	0 (0%)	3(50%)	0.002	na	na
Fibrosis pulmonar (rx)	2 (6.90%)	3 (50%)	0.03	13.5 (1.57-115.94)	0.02
Opacidades en vidrio esmerilado (tac)*	6 (17.65%)	4 (66.67%)	0.056	8.33 (1.22-56.67)	0.03

Todos los hallazgos de imagen estuvieron más frecuentemente presentes en los pacientes que fallecieron que en los pacientes que sobrevivieron. Sin embargo, la presencia de signos de fibrosis pulmonar y de opacidades en vidrio esmerilado fue estadísticamente superior en los pacientes que fallecieron. La fibrosis pulmonar estuvo asociada estadísticamente con un incremento de 13.5 la probabilidad de muerte, mientras que las opacidades en vidrio esmerilado incrementaron de forma significativa en 8.33 la posibilidad de muerte en pacientes con A(H1N1) (Tabla # 2.5)

Es importante mencionar que hay pacientes que o no se realizaron o no constaba en la historia clínica hallazgos radiológicos de radiografía o tomografía de tórax. Hubo 5 pacientes que no se realizaron radiografía y 3 pacientes que no se realizaron tomografía; todos en el grupo de pacientes que sobrevivieron. Hubo otros hallazgos encontrados y recolectados para esta sección de imagen como neumomediastino, infiltrados basales, derrame pleural y entre otros. Sin embargo, se han decidido omitir principalmente porque había muy pocos pacientes en cada parámetro encontrados como por ejemplo que existían solo 1 o 2 en el grupo de los pacientes que sobrevivieron y 1 en el grupo de los pacientes que fallecieron por lo que no eran significativamente estadísticos. Otra razón por la cual se decidió omitir otros parámetros de imagen fue porque varios doctores podían reportar

diferentes hallazgos en una sola imagen y se podría considerar que estos hallazgos serían de carácter más subjetivo que objetivo en ciertas ocasiones. Estos cuatro parámetros fueron tomados en cuenta por ser estadísticamente significativos y/o importantes hallazgos que se encuentran comúnmente dentro de la neumonía causada por A(H1N1) como infiltrados intersticiales (Dolin, 2018).

2.6 Asociación de hallazgos de laboratorio y mortalidad

Los promedios de creatinina, urea y LDH fueron estadísticamente superiores en los pacientes que fallecieron que en aquellos que sobrevivieron por A(H1N1). Llama la atención que el PCT es superior en forma no estadística en los pacientes que sobreviven en comparación con los pacientes que fallecen. (Tabla # 2.6), de igual forma los valores de creatinina superiores a 1.4mg/dL estuvieron estadísticamente asociados con un incremento de 13.89 veces más chance de fallecer que los pacientes que tuvieron valores de creatinina inferiores a 1.4 mg/dL (Tabla # 2.6).

Tabla # 2.6 Parámetros de laboratorio con sus promedios y desviaciones estándar en los pacientes del estudio					
	Pctes que sobrevivieron (N=34)	Pctes que fallecieron (N=6)	Valor P	OR crudo (95% IC)	Valor P
Laboratorios					
Leucocitos	8.28 (5.57)	6.67 (3.10)	0.50 t		
Neutrófilos	6.23 (4.30)	14.52 (22.73)	0.41 w		
Neutrófilos %	74.54 (14.48)	77.25 (13.83)	0.67 t		
Linfocitos	1.34 (1.87)	0.85 (0.26)	0.15 w		
Linfocitos %	17.56 (12.13)	17.15 (13.73)	0.94 t		
Hemoglobina	15.38 (2.12)	14.25 (2.23)	0.24 t		
Hematocrito	44.88 (5.70)	43.77 (7.63)	0.67 t		
Plaquetas	201.5 (81.41)	160.17 (35.08)	0.23 t		
Creatinina	1.03 (0.50)	1.52 (0.47)	0.03 t		
Creatinina mayor a 1.4 mg/dl *	9 (26.47%)	5 (83.33%)	0.01	13.89(1.42-135.54)	0.02
Urea	33.58 (14.43)	49.86 (21.78)	0.02 t		
Urea mayor a 50 mg/dL *	8 (23.53%)	5 (83.33%)	0.01	16.25 (1.64 - 160.25)	0.02
LDH	831.97 (473.07)	1473.4 (724.46)	0.01 t		
LDH mayor a 480 UI/l **	23 (74.19%)	5 (100%)	0.26	na	na
CPK	629.11 (755.54)	1080 (1440.42)	0.33t		
PCR	11.64 (7.05)	14.82 (3.39)	0.30t		
PCT	1.84 (3.68)	1.45 (1.23)	0.15 w		

Tal como se mencionó en una anterior tabla w: valor P prueba estadística de Welch y t: valor P prueba T de Student.

*El parámetro de creatinina mayor a 1.4 mg/dL esta expresado en número de pacientes y porcentaje de pacientes. En este se utilizó el test exacto de Fisher, la prueba estadística OR y está incluido su valor P correspondiente. Se menciona este parámetro aquí ya que tiene importancia por su significancia estadística explicada antes de esta tabla.

**En el caso del parámetro de LDH hubo 3 pacientes en el grupo de los que sobrevivieron y 1 paciente en el grupo de los que fallecieron que no constaban datos sobre esta prueba por lo que el N de los pacientes que sobrevivieron es =31 y en los pacientes que fallecieron es =5.

3. Factores asociados a la mortalidad por la infección por A(H1N1), análisis multivariado

Después de tomar en cuenta el efecto de la edad y el sexo en la asociación de los factores estudiados sobre el incremento de la mortalidad, los factores independientemente asociados con el incremento de la mortalidad por infección A(H1N1) fueron: el hábito de fumar (OR= 11.23, IC = 0.96-131.10), la presencia de síndrome de distrés respiratorio severo (OR = 871.72, IC = 1.17-645078.3), la presencia de infección bacteriana multirresistente (OR = 18.28, IC = 1.60-208.63), la presencia de insuficiencia renal (OR =14.73 (1.29-168.68), falla multiorgánica (OR = 825.08, IC = 1.19-572443.3), acidosis respiratoria (OR = 19.17, IC= 1.58-232.84) e hiperkalemia (OR = 38.63, IC = 2.41-619.72); haber tenido una creatinina mayor a 1.4mg/dL (OR = 14.73, IC = 1.29-168.68) y urea mayor a 50 mg/dL (OR = 15.66, IC = 1.40-174.94) en algún punto de la hospitalización; y haber tenido los hallazgos de imagen de fibrosis pulmonar en radiografía de tórax (OR = 16.22, IC = 1.03-255.02) y opacidades en vidrio esmerilado en tomografía de tórax (OR = 8.72, IC = 1.17-65.02) (Tabla 3.1 y 3.2).

Tabla #3.1 Factores asociados a la mortalidad por la infección por A(H1N1), análisis multivariado por edad				
		OR ajustado (95% IC)	Valor P	
Sexo	Masculino	0.96 (0.14 - 6.48)	0.97	
	Femenino			
Síntomas y signos	Fiebre cuantificada al ingreso	2.92 (0.38-22.18)	0.3	
	Hemoptisis	5.25 (0.78-35.19)	0.09	
	Rinorrea	2.53 (0.29-22.08)	0.4	
	Malestar General	0.35 (0.04-2.80)	0.32	
	Dolor de Garganta	2.41 (0.29-20.23)	0.42	
	Astenia	0.70 (0.18-4.83)	0.73	
	Diarrea	3.14 (0.41-23.86)	0.27	
	Taquipnea al ingreso	1.50 (0.13-17.26)	0.75	
	Taquicardia al ingreso	0.41 (0.06-2.99)	0.38	
	Taquicardia en algún momento de la hospitalización	2.14 (0.20-23.45)	0.53	
	Cianosis	0.78 (0.10-6.37)	0.82	
	APP, hábitos y comorbilidades	Tabaco	6.33 (0.92-43.43)	0.06
Alcohol		3.63 (0.25-51.81)	0.34	
Exposición a biomasa		1.43 (0.12-17.54)	0.78	
Obesidad mórbida		1.07 (0.09-12.17)	0.96	
Insuficiencia cardíaca		8.19 (0.40-163.85)	0.17	
Hipertensión arterial		0.49 (0.06-3.73)	0.49	
EPOC		1.98 (0.13-29.24)	0.62	
Insuficiencia respiratoria crónica		2.02 (0.17-24.32)	0.58	
Hipotiroidismo		46.82 (3.25-673.83)	0.005	
Inmunocomprometido		2.39 (0.17-32.87)	0.51	
Complicaciones	Insuficiencia respiratoria tipo II	3.08 (0.47-20.17)	0.24	
	Insuficiencia respiratoria mixta	3.37 (0.52-22.10)	0.2	
	Síndrome de distrés respiratorio severo	836.88 (1.11-639950.1)	0.046	
	Edema agudo de pulmón	3.95 (0.28-56.41)	0.31	
	Infección bacteriana multirresistente	18.17 (1.62-203.79)	0.02	
	Shock distributivo	2.01 (0.28-14.48)	0.49	
	Neumonía mixta	35.57 (0.84-1511.25)	0.06	
	Insuficiencia renal	12.06 (1.20-122.19)	0.04	
	Falla multiorgánica	806.85 (1.18-553339.6)	0.045	
	Alteración psicomotriz	1.63 (0.27-9.74)	0.59	
	Acidosis respiratoria	19.17 (1.58-232.84)	0.02	
	Hiperkalemia	38.63 (2.41-619.72)	0.01	
	Laboratorio	Creatinina mayor a 1.4 mg/dl	12.06 (1.19-122.19)	0.04
		Urea mayor a 50 mg/dL	13.33 (1.32 - 134.33)	0.03
Hallazgos de Imagen	Infiltrados intersticiales (rx)	2.69 (0.25-28.63)	0.41	
	Fibrosis pulmonar (rx)	8.51 (0.92-78.32)	0.059	
	Opacidades en vidrio esmerilado (tac)	8.49 (1.16-61.97)	0.04	

Tabla #3.2 Factores asociados a la mortalidad por la infección por A(H1N1), análisis multivariado por edad y sexo

		OR ajustado (95% IC)	Valor P	
Síntomas y signos	Fiebre cuantificada al ingreso	3.10 (0.38-24.95)	0.29	
	Hemoptisis	5.25 (0.78-35.18)	0.09	
	Rinorrea	2.57 (0.29-23.19)	0.4	
	Malestar General	0.35 (0.04-2.80)	0.32	
	Dolor de Garganta	2.41 (0.29-20.20)	0.42	
	Astenia	0.70 (0.09-5.08)	0.72	
	Diarrea	3.65 (0.41-32.84)	0.25	
	Taquipnea al ingreso	1.50 (0.13-17.38)	0.75	
	Taquicardia al ingreso	0.40 (0.05-3)	0.38	
	Taquicardia en algún momento de la hospitalización	2.27 (0.19-26.62)	0.51	
	Cianosis	0.78 (0.09-6.45)	0.82	
	APP, hábitos y comorbilidades	Tabaco	11.23 (0.96-131.10)	0.05
		Alcohol	3.63 (0.25-51.86)	0.34
Exposición a biomasa		1.43 (0.11-18.12)	0.78	
Obesidad mórbida		1.05 (0.07-14.90)	0.97	
Insuficiencia cardiaca		12.27 (0.37-398.29)	0.16	
Hipertensión arterial		0.46 (0.06-3.71)	0.47	
EPOC		2.05 (0.12-34.05)	0.62	
Insuficiencia respiratoria crónica		2.02 (0.17-24.67)	0.58	
Hipotiroidismo		error	error	
Inmunocomprometido		2.58 (0.16-39.52)	0.5	
Complicaciones	Insuficiencia respiratoria tipo II	3.09 (0.47-20.19)	0.24	
	Insuficiencia respiratoria mixta	3.38 (0.51-22.12)	0.2	
	Síndrome de distrés respiratorio severo	871.72 (1.17-645078.3)	0.045	
	Edema agudo de pulmón	3.97 (0.28-56.76)	0.31	
	Infección bacteriana multirresistente	18.28 (1.60-208.63)	0.02	
	Shock distributivo	2.05 (0.27-15.47)	0.49	
	Neumonía mixta	37.55 (0.80-1759.29)	0.065	
	Insuficiencia renal	14.73 (1.29-168.68)	0.03	
	Falla multiorgánica	825.08 (1.19-572443.3)	0.04	
	Alteración psicomotriz	1.75 (0.26-11.71)	0.57	
	Acidosis respiratoria	19.45 (1.58-239.54)	0.02	
	Hiperkalemia	50.36 (2.22-1143.89)	0.01	
	Laboratorio	Creatinina mayor a 1.4 mg/dl	14.73 (1.29-168.68)	0.03
Urea mayor a 50 mg/dL		15.66 (1.40-174.94)	0.03	
Hallazgos de Imagen	Infiltrados intersticiales (rx)	2.74 (0.26-29.41)	0.41	
	Fibrosis pulmonar (rx)	16.22 (1.03-255.02)	0.047	
	Opacidades en vidrio esmerilado (tac)	8.72 (1.17-65.02)	0.04	

4. Uso de oseltamivir en el estudio

A todos los pacientes del estudio se les administró oseltamivir en algún punto de su hospitalización. Todos los pacientes que fallecieron y 22 pacientes (64.71%) del grupo de los que sobrevivieron, recibieron oseltamivir como tratamiento 3 días después del inicio de sus síntomas. No fue posible calcular estimadores estadísticos para saber si es que existe

una asociación entre los pacientes que sobrevivieron y los pacientes que fallecieron ya que 6 de los 6 pacientes que fallecieron recibieron el fármaco pasado este tiempo mencionado.

Discusión

En los meses de noviembre y diciembre del año 2017 y enero y febrero del año 2018 en Ecuador, particularmente la provincia de Pichincha, existió un incremento de casos de A(H1N1) que, aunque no fue catalogado como una epidemia, llamo la atención de los servicios de salud. El virus de la influenza cada año cambia y es esperable un aumento de casos durante esta época. La mortalidad por el virus A(H1N1) ha sido más alta y no solo es importante conocer la mortalidad si no también tomar en cuenta sus factores de riesgo y sus complicaciones involucradas en la misma. Este estudio transversal intentó identificar los factores asociados a la mortalidad en pacientes con A(H1N1) hospitalizados que se fueron de alta y los que fallecieron. Se recogieron los datos de este estudio en un hospital terciario de la ciudad de Quito en el periodo desde el 26 de noviembre de 2017 hasta el 24 de febrero de 2018.

Dentro del estudio hubo 40 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión para el mismo descritos anteriormente en la sección de metodología. Dentro de estos 40 pacientes, 6 (15%; 95% IC=5.7-29.8) fallecieron. Los factores de riesgo asociados encontrados independientemente de la edad y el sexo fueron los siguientes: el hábito de fumar; el haber desarrollado las complicaciones de síndrome de distrés respiratorio severo, infección bacteriana multirresistente, insuficiencia renal, falla multiorgánica, acidosis respiratoria e hiperkalemia; haber tenido una creatinina mayor a 1.4mg/dL y urea mayor a 50 mg/dL en algún punto de la hospitalización; y haber tenido los hallazgos de imagen de fibrosis pulmonar en radiografía de tórax y opacidades en vidrio esmerilado en tomografía de tórax.

La mortalidad encontrada en este estudio fue en general menor en comparación de otros estudios. En el estudio que realizó Kumar, et al, existió 17.3% de mortalidad, en el estudio de Mata-Marín, et al, fallecieron 33% de personas, mientras que en el estudio de pacientes fallecieron y en el estudio de Dominguez-Cherit, et al, fue de 41%. Sin embargo, estas comparaciones pueden ser explicadas por varios factores. Los 3 estudios mencionados fueron realizados justo en el brote que hubo de influenza A(H1N1) en el 2009, a comparación de este estudio que fue realizado 8 a 9 años después, cuando ya se sabe mucho más de las

características clínicas, complicaciones, manejo y tratamiento de la infección. Otro factor que hay que tomar en cuenta es el rango de tiempo de recolección de datos. En el estudio de Mata-Marín, et al, fue de 7 meses, el estudio de Kumar, et al, fue de 4 meses y en el estudio de Dominguez-Cherit, et al, fue de 3 meses. Por el otro lado, este estudio fue de 3 meses. Algo importante de recalcar entre este estudio y el estudio de Dominguez-Cherit, et al, fue que, aunque existió un tiempo de recolección similar, la muestra del estudio de Dominguez-Cherit, et al, tuvo una mayor recolección de datos de pacientes de 6 hospitales de México durante el brote y además fue enfocado en pacientes críticos.

El ser fumador (OR= 11.23, IC = 0.96-131.10) es estadísticamente asociado con mortalidad en pacientes con A(H1N1), a comparación con los otros estudios mencionados anteriormente. Aunque esto no esté demostrado en otros estudios, este estudio demostró estadísticamente que el hábito de fumar es estadísticamente asociado con un incremento de mortalidad. Esto es porque se ha demostrado en la literatura y en cientos de estudios que el tabaco es un gran factor de riesgo para desarrollar enfermedades pulmonares. Dentro de estas la asociación más clara se encuentra en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (que se divide en enfisema y bronquitis crónica). Además, también se ha demostrado que pacientes con asma pueden empeorar su condición al momento de ser expuestos al humo del tabaco (Han, Dransfield & Martínez, 2018). Estas dos patologías que comprometen la respiración normal y el parénquima pulmonar han demostrado ser factores de riesgo asociadas a complicaciones en influenza A(H1N1) (CDC, 2018). Otro factor encontrado en el estudio asociado a mortalidad que podría tener relación con el hábito de fumar es la fibrosis pulmonar (OR = 16.22, IC = 1.03-255.02) encontrada en el estudio. Como se describe en tablas anteriores, 7 pacientes (20.59%) del grupo de los sobrevivientes y 4 pacientes (66.67%) del grupo de fallecidos dijo que eran fumadores, mientras que 2 pacientes (6.90%) sobrevivientes y 3 pacientes (50%) fallecidos mostraron hallazgos radiológicos de fibrosis pulmonar. No es desconocido que el hábito de fumar y la fibrosis pulmonar esten relacionados el uno con el otro, de manera que en este estudio estos dos factores están asociados a la mortalidad (King, 2018). Potencialmente estos factores podrían estar en una misma vía que explique que el tabaco causa fibrosis y que la fibrosis causa muerte de los pacientes. Nuevamente, como la fibrosis pulmonar es otra condición que compromete la función y parénquima pulmonar

puede ser la explicación de susceptibilidad para ser afectado más que otras personas por el virus A(H1N1) (King, 2018).

Existen otros 4 factores que fueron asociados con mortalidad por la infección A(H1N1) que pueden estar asociados entre sí que son síndrome de distrés respiratorio severo, infección bacteriana multirresistente, acidosis respiratoria y el hallazgo tomográfico de opacidades en vidrio esmerilado. El síndrome de distrés respiratorio severo (OR = 871.72, IC = 1.17-645,078.30) fue un hallazgo encontrado estadísticamente significativo asociado con mortalidad por A(H1N1). Dentro de la literatura se describe que una de las etiologías de este síndrome es infecciosa que incluye las etiologías virales (Siegel, 2018), además de que uno de los estudios mencionados anteriormente demostró que los pacientes con comorbilidades son susceptibles en caer en falla respiratoria y en este síndrome (Kumar, 2009). Además de las etiologías virales que puede causar este síndrome, puede ser que la asociación en nuestro estudio sea inversa, es decir que la infección por H1N1 preceda a la aparición del distrés y eso sea lo que estamos midiendo, también existe la etiología bacteriana lo cual une este factor con el siguiente que es infección bacteriana multirresistente (OR = 18.28, IC = 1.60- 208.63). Los 2 factores, síndrome de distrés respiratorio severo e infección bacteriana multirresistente, pueden relacionarse de la siguiente manera. El tratamiento invasivo que requieren los pacientes que sufren de síndrome de distrés respiratorio requieren ventilación mecánica invasiva inmediata, especialmente en pacientes que se encuentran internados en un hospital específicamente en el área de unidad de cuidados intensivos (Siegel, 2018). Se ha demostrado que el hecho de que los pacientes sean intubados en terapia intensiva y además de que estén internados en un hospital de manera prolongada específicamente en esta área, incrementa su probabilidad de tener una infección nosocomial bacteriana multirresistente (Klompas, 2018). Dentro de éstas, es importante mencionar a *Staphylococcus aureus* meticilina resistente ya que esta se ha encontrado en estudios hechos anteriormente y además fue encontrada en pacientes de este estudio como se menciona anteriormente en la sección de resultados (Dolin, 2018). Esto también se puede explicar por el hecho de que los pacientes en UCI son pacientes complicados que entre estas complicaciones se pueden encontrar infecciones bacterianas multirresistentes y además el hecho de tener un estadio prolongado de hospitalización incrementa este riesgo. Además,

también se ha descrito en la literatura que los pacientes con síndrome de distrés respiratorio tienen mayor susceptibilidad de contagiarse con infecciones nosocomiales al momento de ser intubados en comparación con los pacientes que no presentan este síndrome (Siegel, 2018). La dificultad respiratoria que se presenta a causa de infecciones bacterianas, por las incrementadas secreciones pulmonares y por el síndrome mencionado anteriormente, puede llevar a una acidosis respiratoria, ya que el paciente tiene gran dificultad para ventilar y expulsar el dióxido de carbono, por lo que este se queda atrapando e incrementando el pH sanguíneo por atrapamiento de dióxido de carbono (Feller-Kopman & Schwartzstein, 2017). De esta forma se podría explicar la asociación estadísticamente significativa que se encontró en el estudio que es la acidosis respiratoria (OR = 0.02, IC = 1.58-239.54). Y dentro de la infección bacteriana multirresistente y la infección causada por virus A(H1N1) es cuando se pueden causar consolidaciones, infiltrados y opacidades en vidrio esmerilado; un hallazgo tomográfico. Opacidades en vidrio esmerilado (OR = 8.72, IC = 1.17-65.02) fue otro factor asociado con mortalidad en pacientes con A(H1N1) y que también se demuestra en la literatura que este tipo de hallazgo tomográfico puede darse en pacientes infectados con este virus (Dolin, 2018).

Existen otros cuatro factores que fueron estadísticamente significativos como factores de riesgo que incrementan la mortalidad en pacientes con A(H1N1) y pueden ser agrupados ya que pueden tener etiológicamente la misma explicación. Estos fueron insuficiencia renal (OR = 14.73, IC = 1.29-168.68), hiperkalemia (OR = 50.36, IC = 2.22-1143.89), creatinina mayor a 1.4mg/dL (OR = 14.73, IC = 1.29-168.68) y urea mayor a 50 mg/dL (OR = 15.66, IC = 1.40-174.94). La insuficiencia renal junto con los valores elevados de la creatinina son importantes mencionar ya que se han encontrado estadísticamente significativos tanto en este estudio como en otros de que estos parámetros incrementan la mortalidad por A(H1N1) (Mata-Marín et al., 2015) (Dominguez-Cherit, 2009) (Kumar, 2009). El parámetro de urea mayor a 50mg/dL y la hiperkalemia pueden ser causados principalmente por la insuficiencia renal de los pacientes de una forma más directa que el hecho de tener la infección viral del estudio.

El último factor que hay que mencionar que fue demostrado que incrementan la mortalidad de pacientes con A(H1N1) es la falla multiorgánica (OR = 825.08, IC =1.19 – 572443.30). Esta se puede atribuir al resto de fallas de órganos que algunos pacientes presentaban y que la combinación de estas fallas orgánicas fueron la causa de este parámetro y puede que no haya sido directamente por la infección por el virus que promueve la falla de múltiples órganos per se. Aunque si hay que tomar en cuenta este parámetro ya que no solo otros estudios lo mencionan, sino que también le dan mucho más énfasis y profundidad por lo que es un factor que se tiene que tomar en cuenta en estudios posteriores que traten de encontrar factores asociados con este virus (Dominguez-Cherit, 2009) (Kumar, 2009).

Aunque en los estudios y la literatura se demuestra que los signos de artralgia y mialgia se encuentran más presentes en cuadros de influenza A(H1N1) (CDC, 2018) (Dolin, 2018) (Munoz, 2018), en este estudio es interesante recalcar de que se encontraron estos signos en algunos pacientes que sobrevivieron, pero no fueron encontrados en ningún paciente fallecido.

Existen otros parámetros que no se incluyeron en las tablas ni en el análisis porque no existieron pacientes que presenten las complicaciones y es importante mencionarlas ya que si se demuestran y si se han encontrado en otros estudios (Dolin, 2018). Entre éstas se encuentran miositis, rabdomiólisis, infarto agudo de miocardio, miocarditis, pericarditis, encefalitis, meningitis aséptica, síndrome de Guillain Barre y síndrome de shock toxico. Sin embargo, hubo 2 complicaciones que vale la pena mencionar. En un paciente fallecido se encontró la complicación de encefalopatía urémica; sin embargo, no se incluyó en las tablas ya que esta puede estar más fuertemente asociada a la patología renal que este paciente desarrollo más que a la infección por A(H1N1) per se. Otra complicación que hay que mencionar y que si se encuentra en las tablas 2.1 y 2.2 es una mononeuropatía de miembro inferior que un paciente que sobrevivió desarrollo semanas posteriores a su hospitalización de la infección A(H1N1). Aunque esta no es una complicación descrita en estudios, puede tener algo que ver con los problemas neurológicos que a veces se presentan después de esta

infección, tales como meningitis aséptica, encefalopatía y síndrome de Guillain-Barré (CDC, 2018) (Dolin, 2018).

El uso de oseltamivir en estos pacientes ha sido estudiado anteriormente dentro de otros estudios y resaltan gran importancia de este ya que se ha demostrado que su uso tardío puede incrementar el riesgo de mortalidad en los pacientes (Mata-Marín et al., 2015) (Randolph et al., 2011). Su uso y momento adecuado de administración tiene importancia en el pronóstico y riesgo de morbilidad de los pacientes ya que se conoce que dentro de las primeras 72 horas el virus todavía no ha entrado a la célula huésped de los pacientes. Una vez que estas 72 horas culminan, las partículas víricas ya iniciaron su replicación dentro de las células de la persona, por lo que el tratamiento farmacológico con oseltamivir no logrará tener su eficacia máxima pasado este periodo de tiempo (Bennett et al., 2016).

Otro factor que fue recolectado fue si es que los pacientes habían recibido la vacuna de la influenza en el presente año como protección contra el virus. Sin embargo, se encontró que 6 pacientes (17.65%) de los que sobrevivieron si informaban que se habían puesto la vacuna y 3 pacientes, 2 sobrevivientes (5.88%) y 1 fallecido (16.67%) informaban que no se habían puesto la vacuna. Para el resto que eran 31 pacientes, 26 sobrevivientes (76.47%) y 5 fallecidos (83.33%) no se encontraba información sobre este parámetro.

La literatura científica menciona otros factores asociados a complicaciones y mortalidad como enfermedades reumatológicas (como lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide), pacientes embarazadas y en periodo posparto. Sin embargo, estos factores no pudieron ser estudiados adecuadamente por la falta o mínima existencia de los mismos en los pacientes encontrados en este estudio.

El estudio tiene algunas fortalezas y también tiene limitaciones. El hecho de que el HCAM utilice el sistema del instituto INSPI en donde se realice la prueba diagnóstica de elección confirmatoria para identificar el virus A(H1N1) agrega una gran ventaja al estudio ya que se tiene la certeza de que todos los pacientes incluidos en el estudio fueron casos confirmados de la infección. Esto se compara con 2 estudios mencionados anteriormente ya

que, a pesar de que, si tuvieron un gran porcentaje de pacientes confirmados con la prueba, dentro de su estudio están incluidos pacientes probables y sospechosos los cuales no tuvieron la prueba confirmatoria de A(H1N1) (Dominguez-Cherit, 2009) (Kumar, 2009). La debilidad más grande y clara de este estudio es el tamaño de muestra y el hecho que dentro del grupo de los pacientes fallecidos existieron 6 pacientes, de los cuales 4 fueron hombres (66.67%) y 2 fueron mujeres (33.33%). Esto dificultó mucho la regresión logística multivariable y sobre todo el ajuste por confusores y además de los resultados encontrados, existen algunas variables que tienen cantidades bastante grandes de OR y de intervalos de confianza, probablemente explicadas por la misma razón de tamaño de muestra y tamaño de pacientes fallecidos.

En conclusión, este estudio demostró que los factores que están asociados a un incremento de mortalidad en pacientes con infección por A(H1N1) son el hábito de fumar; el haber desarrollado las complicaciones de síndrome de distrés respiratorio severo, infección bacteriana multirresistente, insuficiencia renal, falla multiorgánica, acidosis respiratoria e hiperkalemia; haber tenido una creatinina mayor a 1.4mg/dL y urea mayor a 50 mg/dL en algún punto de la hospitalización; y haber tenido los hallazgos de imagen de fibrosis pulmonar en radiografía de tórax y opacidades en vidrio esmerilado en tomografía de tórax. Dentro de estos factores, el más importante que se debería hacer conocer dentro del campo de la salud pública es el hábito de fumar. Es un factor importante en esta investigación y que también ha sido analizado en otros estudios en relación con la infección descrita y que además es demostrado en la literatura que es de los mayores causantes de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, cáncer pulmonar y exacerbaciones de asma que pueden ser letales (Han, Dransfield & Martínez, 2018) (King, 2018). Además, su importancia también recalca en el hecho de que es bastante prevenible y con estrategias que pueden ser promovidas por la salud pública podría tener una significativa reducción en su consumo y así eliminar un gran factor causante de complicaciones y enfermedades mortales.

Bibliografía

- Bharmoria, A., Vaish, V., Chaurasia, A., Tahlan, A (2016) *The emergence and consistency of influenza strains causing influenza like illness in Himachal Pradesh, India*. US National Library of Medicine. National Institute of Health. Recuperado el 22 de julio de 2018 de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27366763>
- Bennett, J., et al. (2016). *Enfermedades infecciosas Principios y práctica*. Octava Edición. Barcelona. Elsevier España. Capítulo 167 pp. 2106-2131
- CDC (2018). Flu symptoms & complications. *CDC*. Recuperado el 7 de octubre de 2018 de: <https://www.cdc.gov/flu/consumer/symptoms.htm>
- CDC (2018). People at High Risk of Developing Serious Flu–Related Complications. *CDC*. Recuperado el 7 de octubre de 2018 de: https://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm
- Dolin, R (2018). Clinical manifestations of seasonal influenza in adults. *UpToDate*. Recuperado el 7 de octubre de 2018 de: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-seasonal-influenza-in-adults?search=Clinical%20manifestations%20of%20seasonal%20influenza%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H4
- Dolin, R (2018). Diagnosis of seasonal influenza in adults. *UpToDate*. Recuperado el 7 de octubre de 2018 de: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-seasonal-influenza-in-adults?search=Diagnosis%20of%20seasonal%20influenza&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- Dominguez-Cherit, G., et al (2009). Critically Ill Patients with 2009 Influenza A (H1N1) in México. *JAMA*. Recuperado el 22 de julio de 2018 de: <http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/184798>
- Enciclopedia Salud (2016). *Definición de odinofagia (dolor al tragar o deglución dolorosa)*. Recuperado el 26 de agosto de 2018 de: <https://www.encyclopediasalud.com/definiciones/odinofagia>

- Feller-Kopman, D. & Schwartzstein, R (2017). The evaluation, diagnosis, and treatment of the adult patient with acute hypercapnic respiratory failure. *UpToDate*. Recuperado el 7 de octubre de 2018 de:
https://www.uptodate.com/contents/the-evaluation-diagnosis-and-treatment-of-the-adult-patient-with-acute-hypercapnic-respiratory-failure?search=acidosis%20respiratoria&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1033773986
- Hans, M., Dransfield, M. & Martinez, F (2018). Chronic obstructive pulmonary disease: Definition, clinical manifestations, diagnosis, and staging. *UpToDate*. Recuperado el 7 de octubre de 2018 de:
https://www.uptodate.com/contents/chronic-obstructive-pulmonary-disease-definition-clinical-manifestations-diagnosis-and-staging?search=copd&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
- King, T (2018). Clinical manifestations and diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *UpToDate*. Recuperado el 7 de octubre de 2018 de:
https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-idiopathic-pulmonary-fibrosis?search=pulmonary%20fibrosis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H1939289108
- Klompas, M (2018). Epidemiology, pathogenesis, microbiology, and diagnosis of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults. *UpToDate*. Recuperado el 7 de octubre de 2018 de:
https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-microbiology-and-diagnosis-of-hospital-acquired-and-ventilator-associated-pneumonia-in-adults?search=nosocomial%20infection&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- Kumar, A., et al (2009). Critically Ill Patients with 2009 Influenza A (H1N1) Infection in Canada. *JAMA*. Recuperado el 22 de julio de 2018 de:
<http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/184799>
- Mata-Marín, L., et al (2015). Risk factors associated with mortality in patients infected with influenza A/H1N1 in Mexico. *US National Library of Medicine*. National Institute of Health. Recuperado el 22 de julio de 2018 de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4566398/>

- Mejía, A. & Salcedo, G. (2016). *Comorbilidades en la evolución clínica de los pacientes adultos hospitalizados con influenza A(H1N1) del hospital Carlos Andrade Marín de enero a julio del 2016*. Quito. Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Facultad de Medicina. <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/12392/TESIS.pdf?sequence=1>
- Ministerio de Salud Pública y Dirección Nacional Vigilancia Epidemiológica (MSP & DNVE). (2013). *Actualización nacional vigilancia de infección respiratoria aguda grave (IRAG) e Influenza A(H1N1)pdm09*. Recuperado el 22 de julio de 2018 de: <http://instituciones.msp.gob.ec/images/Documentos/irag/2013/BoletinIRAG-SE29.pdf>
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP). (2016). *Influenza situación en el Ecuador*. Recuperado el 22 de julio de 2018 de: <http://www.salud.gob.ec/influenza-situacion-en-el-ecuador/>
- Munoz, F (2018). Seasonal influenza in children: Clinical features and diagnosis. *UpToDate*. Recuperado el 7 de octubre de 2018 de: https://www.uptodate.com/contents/seasonal-influenza-in-children-clinical-features-and-diagnosis?search=Seasonal%20influenza%20in%20children:%20Clinical%20features%20and%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- Murray, P., Rosenthal, K., & Pfaller, M. (2009). *Microbiología Médica*. Sexta Edición. Barcelona. Elsevier Mosby. Capítulo 59 pp. 583-591
- Randolph, A. et al., (2011). *Critically Ill Children During the 2009–2010 Influenza Pandemic in the United States*. AAP News & Journals Gateway. Recuperado el 22 de julio de 2018 de: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2011/11/04/peds.2011-0774>
- Siegel, M (2018). Acute respiratory distress syndrome: Clinical features, diagnosis, and complications in adults. *UpToDate*. Recuperado el 7 de octubre de 2018 de: https://www.uptodate.com/contents/acute-respiratory-distress-syndrome-clinical-features-diagnosis-and-complications-in-adults?search=respiratory%20distres%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H979970613
- Thorner, A. (2018). Epidemiology of pandemic H1N1 influenza ('swine influenza'). *UpToDate*. Recuperado el 17 de julio de 2018 de: [https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-pandemic-h1n1-influenza-swine-influenza?search=epidemiology%20of%20pandemic%20A\(H1N1\)&source=search_result&selectedTitle=1~70&usage_type=default&display_rank=1#H25](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-pandemic-h1n1-influenza-swine-influenza?search=epidemiology%20of%20pandemic%20A(H1N1)&source=search_result&selectedTitle=1~70&usage_type=default&display_rank=1#H25)
- Taubenberger, J., Morens, D. (2006). 1918 Influenza: The Mother of all Pandemics. *Emerging Infectious Disease*. 12 (1), 8. Recuperado el 22 de julio de 2018 de: <https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/12/1/pdfs/05-0979.pdf>