



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**EL USO DE DATOS CLÍNICOS, COMORBILIDADES Y  
LABORATORIO PARA LA CREACIÓN DE UN MODELO  
PREDICTIVO DE COMPLICACIONES EN PACIENTES CON  
INFLUENZA EN LA FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**

**Dr. Marco Villanueva Reza**

**TUTOR PRINCIPAL**

**Dr. Arturo Galindo Fraga**

**Ciudad de México, julio 2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

<b><u>Índice:</u></b>	<b>Página:</b>
<b>1.- Sinopsis</b>	<b>3</b>
<b>2.- Antecedentes</b>	<b>6</b>
<b>3.- Marco de referencia</b>	<b>18</b>
<b>4.- Planteamiento de problema</b>	<b>22</b>
<b>5.- Justificación</b>	<b>23</b>
<b>6.- Objetivos</b>	<b>24</b>
<b>7.- Hipótesis</b>	<b>25</b>
<b>8.- Tipo y diseño de estudio</b>	<b>26</b>
<b>9.- Material y métodos</b>	<b>28</b>
<b>10.- Análisis estadístico</b>	<b>34</b>
<b>11.- Consideraciones éticas</b>	<b>35</b>
<b>12.- Resultados</b>	<b>36</b>
<b>13.- Discusión</b>	<b>52</b>
<b>14.- Conclusiones</b>	<b>56</b>
<b>15.- Referencias bibliográficas</b>	<b>57</b>
<b>16.- Material suplementario</b>	<b>60</b>

## **1.- SINOPSIS**

**Antecedentes:** El virus de influenza A es un importante patógeno de vías respiratorias, que se ha encontrado como uno de los agentes causales de epidemias que ocasionan picos anuales y un aumento importante de neumonías en la temporada invernal. Aunque la mayoría de las enfermedades son leves, también está asociado a infecciones graves, llegando incluso a causar casos de insuficiencia respiratoria aguda severa.(Eisfeld, Neumann, & Kawaoka, 2015) El virus de influenza tiene una gran capacidad de ocasionar pandemias, todo debido a los cambios mutacionales en neuraminidasa y hemaglutinina. Estas pandemias han dejado lecciones en el mundo y nuestro país no es la excepción, Se ha retado a autoridades nacionales y mundiales en buscar soluciones con pocos recursos, esto a través de la optimización de tratamiento médicos, mejoría de los algoritmos diagnósticos y los avances tecnológicos. (Fineberg, 2014). No se cuenta con ningún modelo pronostico que haya demostrado utilidad en la predicción de gravedad, complicaciones o mortalidad. Por lo anterior, se propone la creación de un modelo predictivo en pacientes con diagnostico de influenza para la identificación de pacientes con mayor riesgo de presentar complicaciones con el fin de optimizar recursos.

### **Objetivos del estudio:**

Desarrollar una herramienta predictiva a base de puntos, con el propósito de identificar pacientes con un alto riesgo de presentar complicaciones.

### **Materiales y métodos:**

Estudio observacional y descriptivo de enero 2015 hasta diciembre 2017 de pacientes adultos ingresados al Hospital Medica Sur ® con diagnóstico de Influenza A o Influenza B. Se tomaron datos demográficos, clínicos, de laboratorios y desenlaces, incluyendo complicaciones, en búsqueda de variables que predigan mayor riesgo de presentar complicaciones. Se desarrollará un modelo univariado y posteriormente un multivariado para identificar variables significativas. Finalmente, con un análisis de regresión logística se creará un modelo predictivo.

### **Resultados:**

Del periodo entre enero de 2015 hasta enero de 2017, se identificaron 188 pacientes. Se incluyeron casos con influenza A y con influenza B, el promedio de edad fue de 52 años y la media de peso se encuentra en 26 kg/m<sup>2</sup>. De las comorbilidades que presentaban los pacientes las más frecuentes fueron hipertensión arterial sistémica (25%), diabetes mellitus tipo 2 (15%) y dislipidemia (15%). El porcentaje de casos que presentaron complicaciones con Influenza A fue de 29% y en influenza B 38%. En el modelo multivariado las variables significativas fueron diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, enfermedad cardiovascular previa, EPOC, asma y BUN elevado. Se creó el modelo con las siguientes variables: EPOC, sibilancias, frecuencia respiratoria >22, IMC >29 kg/m<sup>2</sup>, y BUN >20 mg/dl. Con un puntaje de 2.5 puntos el porcentaje de complicación sería del 69%. El modelo final tiene una sensibilidad y una especificidad de 74% y de 81%

**Conclusiones:**

El antecedente de EPOC, sibilancias, frecuencia respiratoria aumentada, el IMC alto y BUN elevados son variables que están asociadas a un mayor riesgo de complicaciones.

El modelo predictivo podría identificar pacientes con riesgo alto de complicaciones posterior al diagnóstico de influenza. La identificación de pacientes en riesgo ayudaría a tomar decisiones, como hospitalizar en forma temprana a pacientes con alto riesgo de complicarse.

## **2.- ANTECEDENTES**

Los virus de influenza, A y B, son importantes patógenos de vías aéreas, que se han relacionado como agentes causales de epidemias. Estos virus, tienen un pico de incidencia anual, que ocurre durante el invierno, y son causa de un aumento importante en el número de neumonías durante esta estación. Aunque la mayoría de las enfermedades son leves, también están asociado a infecciones graves, llegando incluso a presentarse casos de insuficiencia respiratoria aguda.(Eisfeld et al., 2015)

### **2.1 Virología.**

El virus de Influenza es un virus de ARN compuesto de 8 segmentos que codifican un total de 12 proteínas. Se subdivide en dos tipos principalmente, A y B. (Coates, Staricha, Wiese, & Ridge, 2015) El virus de Influenza tipo A se subclasifica con base a sus proteínas de superficie, hemaglutinina y neuraminidasa. Existen un total de 18 tipos de hemaglutinina y 11 de neuraminidasa. Para su denominación, se pueden agregar otros datos para subclasificarla, como el lugar y año del aislamiento. (Coates et al., 2015)(Wilson, 2008) La nomenclatura incluye el tipo antigénico (A, B, o C), el huésped de origen (porcina, equina, aviar), origen geográfico, cepa, año de aislamiento y el subtipo de hemaglutinina y neuraminidasa, un ejemplo siendo A/porcina/California/07/2009 H1N1

El virus Influenza A tiene una gran capacidad de mutagénica y cambios mínimos ocasionan variaciones en sus proteínas de superficie alterando su reconocimiento por el sistema inmune y adecuada neutralización, así como la protección conferida por la

vacuna. El virus de influenza B también muta ocasionalmente, sin embargo, no presenta tantos cambios capaces de ocasionar una pandemia. (Trexler, 2009)

El virus de influenza se une al ácido siálico, encontrado en la superficie del epitelio respiratorio, ocasionando la endocitosis del virus. Dentro del endosoma, la acidificación lleva a disociación de los diferentes segmentos y posteriormente son transportados al núcleo donde se inicia su replicación. Al tener todos los segmentos proteicos virales ensamblados, se transporta a la pared celular donde se ensambla y es liberado, iniciando así, el ciclo de replicación. (Coates et al., 2015)

## **2.2 Fisiopatología y respuesta inmune**

### **2.2.1 Respuesta Inmune.**

El inicio de la respuesta inmune sucede posterior a la detección del virus en el epitelio respiratorio por receptores de reconocimiento de patrones. Existen 3 diferentes tipos de receptor: tipo Toll, receptores de genes inducibles por ácido retinoico y receptores para dominios de oligomerización para la unión a nucleótidos, también conocidos por sus siglas en inglés TLR, RIG y NOD respectivamente. La activación de estos receptores produce la producción de citocinas en especial de interferón gamma. (Coates et al., 2015)

Un análisis de los pacientes que murieron en la pandemia del 2009 o de 1957 sugirió que se afectaron principalmente a jóvenes previamente sanos, probablemente al ocasionar una respuesta inmune desregulada. La teoría es una producción excesiva de inmunocomplejos no neutralizantes (Hampton, 2011)

Los TLR son los primeros en ser activados. El primer TLR en activarse es el TLR3 que se activa cuando detecta el ARN viral que se produce al iniciar la replicación en células



epiteliales. Un segundo tipo de TLR, el TLR7, se activa cuando identifica ARN viral fuera de células epiteliales. La activación de estos produce un aumento importante de interleucina-6, interleucina-12 y TNF  $\alpha$  en conjunto con interferón. (Coates et al., 2015)

Posteriormente, en alvéolos y células epiteliales se activan los receptores RIG y NLR. Los primeros aumentan la producción de interferón mientras que los segundos están asociados a la producción del inflamosoma. (Coates et al., 2015)

### **2.2.2 Carga viral.**

Se ha encontrado una asociación entre la carga viral y los síntomas. En el día 0, los pacientes refieren tos y rinorrea como los síntomas más comunes, seguidos de faringodinia. La fiebre es el síntoma inicial en menos de 50% de las infecciones. El pico de la carga viral llega a su máximo en el día 2 llevando a los síntomas clásicos de influenza que son fiebres, tos y mialgias; con su posterior declinación gradual hasta ser casi indetectable en el día 7. (Ip et al., 2015)

Se encontró que la carga viral de pacientes con influenza A (H1N1), ya sea pandémica o estacional, y en pacientes con influenza B que eran asintomáticos era 1 a 2 logaritmos más bajo en comparación con pacientes sintomáticos. Sin embargo, no se comportó de la misma forma en pacientes con A (H3N2). (Ip et al., 2017)

En múltiples estudios, hasta un tercio de los pacientes en múltiples estudios llegan a ser asintomáticos. (Jartti, Jartti, Peltola, Waris, & Ruuskanen, 2008) Otros estudios sitúan este porcentaje más bajo, en un 16%. (Ip et al., 2017) Hasta un 9% de los pacientes que conviven en casa con un caso índice positivo, llegan a tener una prueba de PCR positiva aún en ausencia de síntomas. (Ip et al., 2017)

## **2.3 Epidemiología**

### **2.3.1 Influenza.**

La influenza es un problema a nivel mundial. Anualmente, 10% de la población adulta es infectada por este virus con cerca de 500,000 muertes al año. Clásicamente se han considerado como grupos de alto riesgo los extremos de la vida y pacientes con comorbilidades, como falla cardíaca y diabetes (Neidich et al., 2017) Sin embargo, se ha planteado la existencia de nuevos grupos de riesgo, que incluyen obesidad, embarazo y puerperio, descritos posterior a la pandemia de Influenza A (H1N1). (Neidich et al., 2017).

Dos términos de gran importancia son: “drift” y “shift”, que se refieren a cambios mutacionales genéticos que se consideran son los causantes de epidemias estacionales y pandemias. Los drifts son cambios mutaciones naturales pequeños en el tiempo, que ocasionan pérdida del reconocimiento de la respuesta inmune. Los shift son cambios genéticos mayores, con impacto antigénico profundo, que ocasionan un cambio viral fenotípico, con un potencial de virulencia incrementado (Trexler, 2009). Entre diferentes cepas pueden presentar rearrreglos genéticos que ocasionan brotes. Un ejemplo de una mutación de este tipo es la variante de H3N2 que contiene genes de A (H1N1). Este brote surgió en Ohio con más de 305 casos reportados. (Pettit et al., 2017)

### **2.3.2 Neumonía adquirida en la comunidad**

Las neumonías adquiridas en la comunidad es una enfermedad común, que representan una causa frecuente de hospitalización. Aunque la mayoría de los pacientes tienen como etiología una causa bacteriana, hasta un 30% tiene una etiología viral. Sin embargo, estudios recientes consideran que las infecciones virales como agentes causantes de

cuadros de vías respiratorias bajas es infraestimado.(Jennings et al., 2008) En estas infecciones, diagnosticadas mediante PCR-múltiple, se reporta *Influenza* como principal agente causal en un 8%, seguido de *Rhinovirus* en un 6%, del 30% de infecciones virales. (Jennings et al., 2008)

La etiología de las neumonías tiene un importante curso temporal, siendo bacteriano durante la mayoría del año y un pico viral durante invierno.(Pavia, 2013). La infección por Influenza sigue el mismo patrón temporal. Se presentan los primeros casos aislados en diciembre, con incremento en enero, llegando a su pico en febrero y posterior decremento hasta el fin de la temporada en mayo.(Pavia, 2013)

## **2.4 Cuadro Clínico**

El cuadro clásico de influenza se caracteriza por la presencia de fiebre y tos. Otros síntomas asociados incluyen debilidad, mialgias, faringodinia, náusea, rinorrea y cefalea, sin embargo, estos síntomas también se encuentran en otras infecciones virales (Trexler, 2009) Los síntomas y signos de alarma incluyen disnea, cianosis, hemoptisis, dolor torácico, confusión e hipotensión. (Trexler, 2009)

Aunque la mayoría de los síntomas son similares entre las diferentes cepas, los pacientes con A(H1N1)pdm2009 comparado con A(H1N1) estacional o A(H3N2) estacional, presentaron menos faringodinia. Aunque los síntomas son los mismos, se registró una mayor intensidad de síntomas por cuestionario en pacientes con A (H3N2) en comparación con las otras cepas. En la mayoría de los cuestionarios presentados son clasificados como de intensidad leve, ya que existe el sesgo de buscar atención medica

de forma prematura ocasionado por influencia externa en el 2009 por la pandemia. (Belongia et al., 2010)

La cepa A (H1N1)pdm2009 se asoció a mayor número de neumonías con un 4% en comparación con los otros grupos que reportaban un 1.1%. (Belongia et al., 2010)

La infección por influenza tiene un amplio espectro clínico pudiéndose presentar como un cuadro leve de infección de vías respiratorias altas hasta un cuadro de neumonía grave. Los factores de riesgo conocidos para cuadros severos incluyen la presencia de comorbilidades, ser mujer, embarazo y mayor intervalo entre inicio de síntomas e inicio de tratamiento antiviral. (Zarychanski et al., 2010)

En estudios epidemiológicos se ha descrito que hasta un 70% de los pacientes acuden por tos, congestión nasal y fiebre. La mayoría reporta datos inespecíficos agregados, entre ellos fatiga y malestar general. El tiempo promedio en acudir por valoración médica es alrededor de 4 días. (Miller, Peters, Suerken, Snively, & Poehling, 2015)

## **2.5 Diagnóstico**

Los pacientes acuden principalmente a servicios ambulatorios y de urgencias donde son valorados por el grupo médico. El diagnóstico preciso puede ser complicado. Los síntomas clínicos de influenza tienden a ser similares a otros cuadros clínicos haciendo la lista de diagnósticos diferenciales muy amplia. Los predictores clínicos tienen buena sensibilidad, a expensas de la especificidad. El diagnóstico preciso se busca por las implicaciones de tratamiento y complicaciones que pudiese tener el paciente. (Miller et al., 2015)

Las pruebas diagnósticas, incluyendo reacción en cadena de polimerasa (PCR), han agilizado el diagnóstico de influenza y de otros virus respiratorios. Sin embargo, se ha encontrado que existe un subgrupo de personas que son portadores de influenza, al salir positivos y estar asintomáticos. (Jartti et al., 2008). Queda todavía por definir cuál es el rol de estas personas en la transmisión del virus respiratorio y dilucidar los mecanismos inmunológicos por los cuáles, esto sucede.

Aunque ya se considera como estándar dar tratamiento a todos los pacientes con sospecha de influenza y factores de riesgo, el diagnóstico preciso tiene implicaciones epidemiológicas, pues el diagnóstico preciso en conjunto con tratamiento oportuno logra contener la infección y previene la propagación de la misma, sobre todo en personas con comorbilidades que pudiesen llegar a presentar complicaciones importantes.

Existen datos tanto clínicos como de laboratorio que tienen valor predictivo tanto positivo como negativo para hacer diagnóstico de influenza. En un análisis multivariado, las variables con mayor razón de momios para diagnosticar influenza fueron hospitalización, pacientes con comorbilidades, y la exclusión de diagnóstico bacteriológico. (Miller et al., 2015)

Los estudios de laboratorio presentan alteraciones dinámicas durante la historia natural de la enfermedad. Los neutrófilos son parte importante de la respuesta inmune innata del paciente, siendo la respuesta inicial en los pacientes seguidos de una monocitosis transitoria. Los laboratorios tomados en admisión de pacientes con influenza tipo A, se caracterizan por presentar en su mayoría linfopenia en un 96% y un 30% llega a valores extremos con menos de 800 linfocitos. Se encontró monocitosis en 21% y eosinopenia en 50%. Las alteraciones de pruebas de función hepática se observaron en un 40%.

Durante la historia natural de la enfermedad, la proteína C reactiva alcanzó valores variables y disminuyó gradualmente desde el día 3, alcanzando su basal en el día 7. La mayoría de los laboratorios alcanzaron su basal a los 7 días. (Shen, H; Li, n.d.)

Existen datos clínicos y estudios de laboratorios que se han intentado utilizar para discernir los pacientes con mayor probabilidad de complicaciones. Se encontró que la presencia de estertores, desaturación y niveles de proteína C reactiva mayores a 10 mg/dL correlacionó fuertemente con su ingreso a unidad de terapia intensiva (UTI). (Zimmerman et al., 2010) En cambio, valores iniciales menores fueron un excelente predictor de buen pronóstico. (Zimmerman et al., 2010)

Dentro de los estudios de laboratorios, la linfopenia cobró un papel importante, incluso puede ser un marcador temprano y predictor de diagnóstico de influenza tipo A. En la pandemia del 2009, algunos centros hospitalarios recomendaron utilizar la linfopenia como marcador para solicitar hisopado nasofaríngeo en búsqueda de influenza. (Manosuthi & Sungkanuparph, 2009)

En otros estudios que comparan laboratorios para valorar pacientes con influenza A (H1N1) y su riesgo de mortalidad, el total de linfocitos, lactato deshidrogenasa, creatinina y proteínas C reactiva fueron significativamente asociados a mortalidad. Estos datos incluso ajustados por comorbilidades, obesidad y edad permanecieron significativos. (Cui et al., 2010)

## 2.6 Tratamiento

El tratamiento farmacológico de elección son los inhibidores de neuraminidasa. Los inhibidores aprobados incluyen oseltamivir y zanamivir. Estos fueron creados en 1990 y su uso se generalizó en la pandemia de 2009. La CDC continúa proponiendo el uso temprano para sospecha alta o diagnóstico de influenza. Estudios aleatorizados son útiles en acortar la duración de la enfermedad y reducen la mortalidad en pacientes hospitalizados. (Martin, E; 2016). Otros metaanálisis encontraron que el uso de oseltamivir acelera el tiempo a mejoría de síntomas, reduce el porcentaje de complicaciones del tracto respiratorio bajo, y disminuye la cantidad de ingreso al hospital por influenza. (Dobson, Whitley, Pocock, & Monto, 2015) La reducción de síntomas incluso llega a ser del 21% en síntomas reportados. (Kelly & Cowling, 2015)

Existen recomendaciones no farmacológicas que ayudan a optimizar el tratamiento de influenza. Para empezar la transmisión es persona-persona entonces el distanciamiento social es indispensable para disminuir la tasa de contagio. La transmisión por gotas y secreciones respiratorias ameritan protección a través de cubrebocas y lavado de manos. (Temte, 2009)

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda con disfunción multiorgánica, complicación que se presenta posterior un cuadro de infección de vías aéreas con desregulación inmune y carga viral elevada, ha llevado a la búsqueda de nuevos tratamientos agregados al tratamiento antiviral con el fin de disminuir la tasa de esta complicación. Entre estos tratamientos, se ha buscado la utilidad de plasma, inmunoglobulina, n-acetil cisteína, estatinas, macrólidos, combinaciones de tratamiento y el uso de esteroides. (Hui, Lee, & Chan, 2013)

Los únicos tratamientos reportados con un desenlace benéfico incluyen el uso de plasma e inmunoglobulina. El uso de plasma convaleciente de pacientes que ya se recuperaron de una infección es útil para tratar la infección de otro paciente. EL tratamiento necesita ciertos criterios como anticuerpos neutralizantes 1:160 como mínimo para ser efectivo en reducir la mortalidad, reducir niveles de citocinas y disminuir la carga viral. (Davey et al., 2016)(Hui et al., 2013) La terapia con inmunoglobulina concentra preparaciones de globulina hechas de plasma humano. Una población que se podría llegar a beneficiar de inmunoglobulina son los pacientes inmunosuprimidos (Hui et al., 2013)

Existen otros tratamientos con beneficios inciertos. La N-acetil cisteína inhibe la producción de moléculas proinflamatorias en epitelio pulmonar infectado y ha demostrado disminuir la proteína C reactiva y requerimiento de oxígeno en conjunto con oseltamivir, pero su uso y la interpretación del resultado debe de ser tomado con reserva que fueron estudios pequeños y el uso concomitante de oseltamivir puede ser una variable confusora. (Hui et al., 2013). Las estatinas, por sus efectos inmunomoduladores, se les ha propuesto como contribuyentes a la mejoría de la sobrevida en bacteriemia, sepsis o neumonía. Existen estudios observacionales en los que se reporta que el uso crónico de estatinas está asociado a una disminución de mortalidad y de hospitalización. Sin embargo, esto no ha sido reproducido en otros estudios. (Hui et al., 2013). Los macrólidos también tienen efectos antiinflamatorios y efectos inmunomoduladores, por lo que se ha encontrado cierta mejoría en pacientes con influenza. Además, in vitro se han encontrado que llegan a inhibir la replicación viral hasta cierto grado. Los hallazgos antiinflamatorios son independientes de los antivirales. (Hui et al., 2013)



No todos los tratamientos tienen beneficio, incluso algunos pueden empeorar el desenlace. El uso de esteroides sistémicos se ha asociado a más complicaciones que incluyen neumonía nosocomial, en especial en los pacientes que tenían inicio tardío de oseltamivir. A los pacientes que se les indicó esteroide por asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el uso crónico de esteroide, ajustando el análisis a diferentes variables, algunos estudios reportaron que su uso no está asociado a más mortalidad, pero si neumonías intrahospitalarias. (Hui et al., 2013), aunque otros reportes sí encontraron mayor mortalidad con el uso de esteroides ((Liem et al., 2009)).

## **2.6 Vacunación y Medidas de Protección**

El uso de protección como cubrebocas está indicado para disminuir el riesgo de infección. Se ha descrito el uso de cubrebocas como parte del control de infecciones para disminuir el riesgo de infecciones respiratorias. Es importante destacar que un cubrebocas con protección N95 no ha demostrado superioridad en influenza. Los metaanálisis sugieren que el uso de mascara medica son preferibles al uso de N95. (Offendu, Yung, Fong, Tam, 2017) Las políticas actuales utilizan precaución por gotas como el estándar de cuidado en pacientes hospitalizados. (Offendu, Yung, Fong, Tam, 2017)

La vacuna continúa siendo el único método de protección actual. Cada año se formula la vacuna utilizando las cepas pronosticadas, que incluyen dos cepas del subtipo A y dos del subtipo B. (Neidich et al., 2017) En grupos de pacientes hospitalizados por influenza, la proporción de pacientes en la UTI y la proporción de pacientes que murieron fueron

mayores en el grupo de pacientes no vacunados a comparación de pacientes vacunados contra influenza. Algo cierto es que la mayoría de los pacientes vacunados tenían más comorbilidades que el otro grupo. (Arriola et al., 2017) Este hallazgo es similar al encontrado en otros países, donde la vacunación disminuye en un 50% las complicaciones asociadas a influenza. (Arriola et al., 2017)

La mejor forma de prevenir es la vacunación universal, aunque su efectividad al generar anticuerpos no es total. Hay grupos de riesgo que tienen una respuesta disminuida. Entre estos grupos, se encuentran los pacientes obesos, que tienen un sistema inmune que responde menos al antígeno de la vacuna. Una de las teorías de esto es la falla en alcanzar los títulos de anticuerpos necesarios para seroconvertir y seroproteger; sin embargo, en estudios se demostró que alcanzan mismos niveles cuando se compara con población control de peso normal. Sin embargo, a pesar de tener títulos adecuados de anticuerpos los pacientes obesos tienen dos veces más riesgo de presentar influenza. (Neidich et al., 2017) Porqué los obesos se infectan a pesar de estar vacunado, está por determinarse; algunas hipótesis apuntan a una respuesta T disminuida. (Neidich et al., 2017)

Los grupos no clásicos de riesgo con respuesta disminuida a la vacunación incluyen a los pacientes en hemodiálisis, con un porcentaje de protección de cerca del 14%, por lo que se deben de encontrar nuevas estrategias de protección. (Kshirsagar, 2012) La vacunación en pacientes con asma es de gran utilidad, ya que disminuye el número de exacerbaciones, necesidad de hospitalización y medicamento para asma. La efectividad de vacunación en esta población es de cerca del 48%. (Vasileiou et al., 2017)

## 2.7 Futuro

A raíz de los últimos acontecimientos mundiales - SARS en 2003, la influenza aviar en 2005, y, por último, la pandemia de H1N1 en 2009 – hay un aumento en la preocupación por tener la capacidad de diagnóstico adecuado de enfermedades similares a influenza (ESI) y la rápida detección y tratamiento de casos graves. Aunque los ensayos de RT PCR múltiple son útiles para la detección de la influenza, así como un número de otros virus respiratorios, el costo todavía no permite el uso rutinario en un entorno clínico; Por lo tanto, muchos casos de ESI son tratados sin conocer la etiología exacta, o algunos son dejados de tratar por no sospechar inicialmente en influenza como potencial etiología

Finalmente, la influenza, como previamente se ha mencionado, tiene la gran capacidad de ocasionar pandemias. Estas pandemias han dejado lecciones en el mundo y específicamente en nuestro país, al no solo retar a autoridades nacionales sino mundiales en buscar soluciones con pocos recursos. La optimización de tratamiento médicos, mejoría de los protocolos diagnósticos y los avances realizados ahorita están diseñados para en un futuro estar preparados para cualquier pandemia. (Fineberg, 2014)

### 3.- MARCO DE REFERENCIA

Los modelos predictivos clínicos y de laboratorio, incluyendo CURB-65, no han demostrado en pacientes con influenza ser confiables para determinar tiempo de estancia intrahospitalaria, mortalidad, ingreso a la terapia intensiva o gravedad. (Mulrennan et al., 2010). Por este motivo se han buscado herramientas que no solo ayuden en diagnóstico, sino también para definir tratamiento y o riesgo de complicaciones. Una de las herramientas que se implementó en Guadalajara durante la pandemia se llama ILI-SCORE. Esta herramienta se utilizó como un tamizaje para complementar el juicio clínico de los pacientes que ameritaban tratamiento intrahospitalario u oseltamivir. (Rodriguez-Noriega et al., 2010). Sin embargo, esta herramienta fue creada en momentos cuando el valor predictivo positivo de diagnóstico era alto al igual que el porcentaje de complicaciones.

Múltiples estudios han buscado los factores de riesgo que están asociados a cuadros graves de influenza. Se ha encontrado que edad mayor a 60 años, mujeres, embarazo, disnea, leucocitosis, neutrofilia y linfopenia, elevación de creatincinasa y elevación de lactato deshidrogenasa, están todos asociados a un peor desenlace y más complicaciones en pacientes con Influenza A H1N1 en un modelo univariado. Sin embargo, en el estudio multivariado los únicos que mostraron un riesgo elevado para gravedad fueron creatincinasa y lactato deshidrogenasa. (Abdelaty, 2013)(Santa-Olalla Peralta et al., 2010)

Las complicaciones pueden dividirse en pulmonares y extrapulmonares. La complicación más temida pulmonares de influenza es la sobreinfección bacteriana. Se presenta en un 0.5% de los pacientes jóvenes y 2.5% de pacientes por arriba de 65 años, y aunque no

se sabe el porcentaje exacto de mortalidad de esta complicación, se cree que la mayoría de las muertes en población por arriba de los 65 años es atribuible a esto. ( Chertow, D; Memoli, M., 2014) Una de las causas facilitadoras de la coinfección es la colonización de la nasofaringe por patógenos que incluyen *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. ( Chertow, D; Memoli, M. 2014)

Otra de las complicaciones que se presentaron frecuentemente en el 2009 con un alto porcentaje de mortalidad fue síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Se caracterizaron por una ausencia de comorbilidades y por presentarse en pacientes jóvenes. (Lai, Keet, Yong, & Diaz, 2010). Otras complicaciones pulmonares incluyen exacerbación de EPOC, asma y deterioro de función pulmonar en pacientes con neumopatías crónicas.

Además de las complicaciones pulmonares que sean mencionado, el virus de influenza puede afectar otros órganos extrapulmonares. Otra de las complicaciones más recientemente mencionadas es la asociación con mortalidad cardiovascular. Múltiples infecciones están asociadas al desarrollo y progresión de la aterosclerosis e incluso se ha encontrado ARN viral en placas ateromatosas. La infección por influenza se asocia a un aumento de 6.3% en mortalidad cardiovascular. (Nguyen et al., 2016). Incluso por temporalidad, un mes después del incremento en los casos de influenza, se observó un pico en mortalidad secundario a eventos cardiovasculares.

Otras complicaciones extrapulmonares incluyen miositis y rabdomiólisis. Lesión renal puede ocurrir en unos casos persiste hasta 4 semanas. Entre las complicaciones cardiacas se reportan miocarditis, pericarditis y exacerbación de falla cardiaca. Mielitis

transversa, síndrome de Guillain barre, meningitis aséptica, encefalitis y encefalomiелitis son las complicaciones neurológicas. (Paules & Subbarao, 2017)

#### **4.- PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA**

Los modelos predictores de enfermedades como el CURB 65 y PORT, han ayudado a orientar al médico en tratamiento y en riesgo de mortalidad y complicaciones. Sin embargo, cuando se utilizan estos modelos de neumonía en cuadros de influenza, tienen mal rendimiento. El ILI-Score, el modelo más utilizado para influenza, fue desarrollado para diagnóstico y no para predicción de complicaciones, y se basó en datos generados durante la pandemia. Dada la alta prevalencia de influenza, y el riesgo alto que tiene de complicaciones, también se necesitan modelos clínicos que sean útiles para valorar riesgo de complicaciones.

Se plantea la posibilidad de la creación un modelo a base de puntos, con el fin de predecir que pacientes con diagnóstico de influenza tienen alto riesgo de presentar algún tipo de complicación.

## 5.- JUSTIFICACION

Las complicaciones más frecuentes incluyen neumonía, ya sea primaria o secundaria. Uno sospecha de neumonía primaria viral cuando el paciente presente fiebre alta, disnea y progresión de cianosis a pesar de tratamiento. El mismo virus de influenza predispone a la infección por bacterias que incluyen *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*, en pacientes tanto adultos mayores con factores de riesgo como jóvenes aparentemente sanos, y con una tasa alta de mortalidad.( Peltola, V; Murti K; McCullers, J, 2009)( Chertow, D; Memoli, M., 2014)(Kim et al., 2002) Otras de las complicaciones vistas incluyen miositis y rhabdomiólisis que llegan a ocasionar una lesión renal. (Said, Naderi, & Palmer, 2006) Entre las complicaciones cardiovasculares mencionadas incluyen cambios electrocardiográficos y existe una asociación con infarto agudo de miocardio. (Warren-gash et al., 2012)(Nguyen et al., 2016)

Cada día de estancia intrahospitalaria genera un costo para los servicios de salud, un costo que en hospitales públicos podría ser utilizado para otros fines. El saber que pacientes van a complicarse ayuda a dirigir los gastos en estos pacientes de la misma forma que previene de estancias intrahospitalarias prolongadas en pacientes con riesgo bajo de complicarse.

Tener una herramienta que nos ayude a saber que pacientes se van a complicar con una buena sensibilidad, ayudaría a no saturar centros de salud y de la misma forma evitar estancias intrahospitalarias prolongadas.



## **6.- OBJETIVOS**

### **6.1 Objetivo Principal:**

Crear un modelo predictivo de riesgo de desarrollar complicaciones, posterior al diagnóstico de Influenza A (H1N1), Influenza A (H3N2) e Influenza B en pacientes hospitalizados en la fundación Clínica Médica Sur.

### **6.2 Objetivos Secundarios:**

- Describir los cuadros clínicos asociados a Influenza A (H1N1), Influenza A (H3N2) e Influenza B en pacientes hospitalizados en la fundación Clínica Médica Sur.
- Describir las alteraciones de laboratorio en pacientes con diagnóstico Influenza A (H1N1), Influenza A (H3N2) e Influenza B en pacientes hospitalizados en la fundación Clínica Médica Sur.
- Identificar comorbilidades en pacientes con Influenza A (H1N1), Influenza A (H3N2) e Influenza B en pacientes hospitalizados en la fundación Clínica Médica Sur que tienen mayor porcentaje de complicaciones.
- Identificar alteraciones de laboratorio asociadas a mayor tasa de complicaciones en pacientes con Influenza A (H1N1), Influenza A (H3N2) e Influenza B en pacientes hospitalizados en la fundación Clínica Médica Sur.
- Comparar los datos clínicos y de laboratorio de los pacientes que ingresaron a unidades críticas contra los que ingresaron a pisos normales con los diagnósticos Influenza A (H1N1), Influenza A (H3N2) e Influenza B en pacientes hospitalizados en la fundación Clínica Médica Sur.

## **7.- HIPOTESIS**

El modelo predictivo utilizado en pacientes con diagnóstico de influenza podrá identificar aquellos pacientes con un riesgo alto de presentar algún tipo de complicación, con una buena sensibilidad y especificidad.

## **8.- TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO**

**8.1.- Manipulación por el investigador: Observacional**

**8.2.- Grupo de comparación: Descriptivo**

**8.3.- Seguimiento: Longitudinal**

**8.4.- Asignación de la maniobra: No aleatorio**

**8.5.- Evaluación, conocimiento de las variables del estudio: Abierto**

**8.6.- Participación del investigador: Observacional**

**8.7.- Recolección de datos: Retrolectivo**

El diseño general del estudio consta en crear un modelo predictivo utilizando datos obtenidos de forma retrospectiva. Se conformará una base de datos que incluya la información de pacientes ingresados entre enero de 2015 hasta diciembre de 2017. Se revisarán los expedientes médicos de pacientes hospitalizados con diagnóstico de influenza y prueba positiva para obtener tanto datos clínicos como de laboratorio.

**Procedimiento de obtención de datos:** Posterior a la identificación de un paciente con los criterios de inclusión, se procederá a verificar que no tenga ningún criterio de exclusión. Al verificar que no cuenta con ninguno se procederá a darle un número de identificación personal y se eliminará toda información sensible de la base de datos.

Se formará una base de datos que incluye variables tanto clínicas, de laboratorio y la evolución del paciente. Se seguirá al paciente durante el transcurso de su hospitalización y hasta un mes posterior a su egreso para la búsqueda de complicaciones.

Al terminar de incluir todos los pacientes se cerrará la base de datos y se realizará análisis de datos para describir la población mencionada.

## **9.- MATERIALES Y METODOS**

### **9.1.- Universo de estudio**

Pacientes que ingresen al servicio de urgencias u hospitalización con prueba positiva para el diagnóstico de Influenza A (H1N1), Influenza A (H3N2) e Influenza B en pacientes hospitalizados en la fundación Clínica Médica Sur desde enero de 2015 hasta diciembre de 2017

### **9.2.- Tamaño de la muestra**

**Calculo de Muestra:** Existe una tasa de ataque calculada en el paciente adulto del 5%. Sabemos que en el 2015 Se reportaron a SINAVE (Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica) 2,836 pacientes confirmados y en 2016 un total de 9,580 casos. En los próximos años en México se esperan entre 2,836 y 9,580 pacientes a nivel nacional. *Ruiz-Matus, C; Kuri-Morales, P; Narro-Robles, J; Behavior of influenza seasons in Mexico from 2010 to 2016 Analysis and prospective. 2017.Gaceta Medica de México.*

Se realizará un muestreo por conveniencia. Se incluirán a todos los pacientes que cumplan criterios del protocolo, entre diciembre de 2015 y diciembre de 2017. Todos los sujetos serán incluidos para el análisis.

### **9.3.- Criterios de selección**

**9.3.1.- Criterios de Inclusión:** Pacientes hospitalizados en la Fundación Clínica Médica Sur, mayores de 18 años con el diagnóstico de Influenza y que cuenten con prueba positiva para Influenza A (subtipo H1N1 o subtipo H3N2) o Influenza B. El cuadro clínico cumple con la temporalidad de adquirido en la comunidad.

Pacientes que cuentan con los criterios diagnósticos de Enfermedad similar a Influenza (ESI) adquirida en la comunidad (menos de 48 horas hospitalizado posterior al inicio de síntomas), mencionados por la OMS, y que cuente con prueba positiva para influenza

ESI se definió por la presencia de al menos un síntoma respiratorio (por ejemplo, falta de aliento, escurrimiento nasal o tos) y uno de los dos criterios sistémicos siguientes: (1) fiebre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) o febrícula subjetiva; o (2) uno o más síntomas no respiratorios (por ejemplo, malestar, dolor de cabeza, mialgia, dolor de pecho).

Se revisarán los expedientes tomando laboratorios de su ingreso como fecha de prueba de influenza, y se revisara el expediente desde su momento de ingreso hasta su egreso para saber si presento algún tipo de complicación. Dentro de las complicaciones anotadas incluyen la presencia de insuficiencia respiratoria aguda, absceso pulmonar, neumonía secundaria, crisis asmática, exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pericarditis, síndromes coronarios agudos, cetoacidosis diabética, Guillain Barre, encefalopatía hepática, lesión renal aguda, infección por *Clostridium*, choque séptico, hiponatremia, rabdomiólisis o muerte, todas descritas como asociadas a influenza.

### **9.3.2.- Criterios de Exclusión:**

Se tomarán como criterios de exclusión a aquellos pacientes que cuenten con los siguientes hallazgos:

- Pacientes que cuenten con prueba negativa de influenza.
- Pacientes pediátricos.
- Cuidados hospitalarios de 48 horas previo a la prueba de Influenza.

### **9.3.3.- Criterios de Eliminación:**

No aplican.

### **9.4.- Definición operacional de las variables:**

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIONES CONCEPTUALES	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
<b>Genero</b>	Cualitativo	Condición fenotípica de hombre o mujer	Femenino o masculino	Nominal dicotómico
<b>Edad</b>	Cuantitativo	Años transcurridos desde el nacimiento hasta el momento de la valoración.	Número de años complicado	Continua
<b>Índice de masa Corporal</b>	Cualitativo	Medida de grasa corporal utilizada para clasificar a un sujeto de acuerdo con su peso. Se estima dividiendo el peso (kg) entre el cuadrado de la talla (m)	<17.9 18-24.9 25-29.9 30-34.9 >35	Continua
<b>Historial de Tabaquismo</b>	Cualitativo	El uso o antecedente de uso de productos que contengan tabaco.	Si o No	Nominal Dicotómico.
<b>Historia de diabetes mellitus</b>	Cualitativo	La presencia de esta comorbilidad en la historia medica previa	Si o No	Nominal Dicotómico
<b>Historia de dislipidemia</b>	Cualitativo	La presencia de esta comorbilidad como historia medica previa	Si o No	Nominal Dicotómico
<b>Historia de uso de estatinas</b>	Cualitativo	El uso previo de estatinas como parte de la historia previa medica	Si o No	Nominal Dicotómico
<b>Historia de hipotiroidismo</b>	Cualitativo	La presencia de esta comorbilidad en la historia medica previa	Si o No	Nominal Dicotómico
<b>Historia de infarto agudo al miocardio</b>	Cualitativo	La presencia de esta comorbilidad en la historia medica previa	Si o No	Nominal Dicotómico
<b>Historia de enfermedad cardiovascular</b>	Cualitativo	La presencia de comorbilidad que incluyen: miocardiopatías, enfermedades valvulares, arritmias, en la historia medica previa	Si o No	Nominal Dicotómico
<b>Historia de insuficiencia cardiaca</b>	Cualitativo	La presencia de esta comorbilidad en la historia medica previa	Si o No	Nominal Dicotómico
<b>Historia de virus de inmunodeficiencia humana</b>	Cualitativo	La presencia de este virus en la historia medica previa	Si o No	Nominal Dicotómico
<b>Historia de enfermedad neurológica</b>	Cualitativo	La presencia de enfermedades neurológicas previas que incluyen: enfermedad vascular cerebral, demencias, migraña, aneurismas, como parte de la historia medica previa.	Si o No	Nominal Dicotómico
<b>Historia de enfermedades autoinmunes</b>	Cualitativo	La presencia de enfermedad autoinmunes que incluyen artritis reumatoide, Sjögren, CUCl, Crohn, Lupus eritematosos sistémico y vasculitis, como parte de la historia medica previa	Si o No	Nominal Dicotómico
<b>Historia de enfermedades infecciosas</b>	Cualitativo	La presencia de enfermedades infecciosas previas que incluyen enfermedad de Lyme o Tuberculosis como parte de la historia medica previa	Si o No	Nominal Dicotómico
<b>Historia de enfermedades hematológicas</b>	Cualitativo	La presencia de enfermedades hematológicas que incluyen: leucemia, linfoma, mieloma como parte de la historia medica previa	Si o No	Nominal Dicotómico
<b>Historia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica</b>	Cualitativo	La presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica como parte de la historia medica previa	Si o No	Nominal Dicotómico
<b>Historia de cirrosis</b>	Cualitativo	La presencia de cirrosis hepática sin importar la etiología como parte de la historia medica previa	Si o No	Nominal Dicotómico
<b>Historia de Asma</b>	Cualitativo	La presencia de asma como parte de la historia medica previa.	Si o No	Nominal Dicotómico
<b>Historia de enfermedad renal crónica</b>	Cualitativo	La presencia de enfermedad renal crónica como parte de la historia medica previa	Si o No	Nominal Dicotómico

<b>Charlson Comorbidity Index</b>	Cuantitativo	Predice la mortalidad a 10 años en pacientes con múltiples comorbilidades. Incluye variables como la edad, diabetes mellitus, enfermedad hepática, enfermedades neoplásicas malignas, VIH, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca, infarto al miocardio, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad vascular periférica, evento isquémico transitorio, demencia, hemiplejía, enfermedad tejido conectivo, úlcera péptica	Valor de la suma de puntos	Cuantitativo
<b>Total de días previos a la búsqueda de atención médica</b>	Cuantitativo	Cantidad de días desde el inicio de síntomas hasta que buscaron atención médica	Número de días absolutos	Cuantitativo
<b>Uso de esteroide</b>	Cualitativo	El uso previo esteroides que incluyen prednisona, dexametasona, metilprednisolona o algún otro equivalente.	Si o No	Nominal Dicotómico
<b>Uso de amantadina</b>	Cualitativo	El uso previo de amantadina previo a diagnóstico de influenza y búsqueda de atención médica.	Si o No	Nominal Dicotómico
<b>Uso de antibiótico previo</b>	Cualitativo	EL uso previo de antibióticos previo a diagnóstico de influenza y búsqueda de atención médica	Si o No	Nominal Dicotómico
<b>Tos</b>	Cualitativo	La presencia de este síntoma al interrogatorio.	Si o No	Nominal Dicotómico
<b>Expectoración</b>	Cualitativo	La presencia de este síntoma al interrogatorio.	Si o No	Nominal Dicotómico
<b>Disnea</b>	Cualitativo	La presencia de este síntoma al interrogatorio.	Si o No	Nominal Dicotómico
<b>Fiebre</b>	Cualitativo	La presencia de este síntoma al interrogatorio.	Si o No	Nominal Dicotómico
<b>Mialgias y malestar general</b>	Cualitativo	La presencia de este síntoma al interrogatorio.	Si o No	Nominal Dicotómico
<b>Artralgias</b>	Cualitativo	La presencia de este síntoma al interrogatorio.	Si o No	Nominal Dicotómico
<b>Faringitis</b>	Cualitativo	La presencia de este síntoma al interrogatorio.	Si o No	Nominal Dicotómico
<b>Escurrecimiento nasal</b>	Cualitativo	La presencia de este síntoma al interrogatorio.	Si o No	Nominal Dicotómico
<b>Dolor abdominal</b>	Cualitativo	La presencia de este síntoma al interrogatorio.	Si o No	Nominal Dicotómico
<b>Diarrea</b>	Cualitativo	La presencia de este síntoma al interrogatorio.	Si o No	Nominal Dicotómico
<b>Cefalea</b>	Cualitativo	La presencia de este síntoma al interrogatorio.	Si o No	Nominal Dicotómico
<b>Sibilancias</b>	Cualitativo	La presencia de este síntoma al interrogatorio.	Si o No	Nominal Dicotómico
<b>Delirium</b>	Cualitativo	La presencia de este síntoma al interrogatorio.	Si o No	Nominal Dicotómico
<b>Prueba de influenza</b>	Cualitativo	Al ingreso la realización de una o dos pruebas: Sofia <sup>®</sup> o RT-PCR con la identificación de Influenza A o B	Influenza A Influenza B	Nominal Dicotómico
<b>Radiografía</b>	Cualitativo	La presencia de alguna anomalía en la radiografía de tórax que incluyen infiltrado localizados o difusos, derrame pleural o consolidación.	Si o No	Nominal
<b>Tomografía</b>	Cualitativo	La presencia de alguna anomalía en la tomografía de tórax que incluyen vidrio despulido, infiltrados pulmonares, consolidación, derrame pleural, atelectasias, derrame pleural.	Si o No	Nominal



<b>Esteroides</b>	Cualitativo	El uso de esteroides como parte de tratamiento médico durante la hospitalización.	Si o No	Nominal Dicotómico
<b>Hemoglobina</b>	Cuantitativo	Valorar obtenido de la biometría hemática tomada al ingreso del paciente	Valor absoluto del resultado	Continua
<b>Hematocrito</b>	Cuantitativo	Valorar obtenido de la biometría hemática tomada al ingreso del paciente	Valor absoluto del resultado	Continua
<b>Plaquetas</b>	Cuantitativo	Valorar obtenido de la biometría hemática tomada al ingreso del paciente	Valor absoluto del resultado	Continua
<b>Leucocitos</b>	Cuantitativo	Valorar obtenido de la biometría hemática tomada al ingreso del paciente	Valor absoluto del resultado	Continua
<b>Neutrófilos absolutos</b>	Cuantitativo	Valorar obtenido de la biometría hemática tomada al ingreso del paciente	Valor absoluto del resultado	Continua
<b>Linfocitos absolutos</b>	Cuantitativo	Valorar obtenido de la biometría hemática tomada al ingreso del paciente	Valor absoluto del resultado	Continua
<b>Sodio</b>	Cuantitativo	Valor obtenido de la química sanguínea tomada al ingreso del paciente	Valor absoluto del resultado	Continua
<b>Creatinina</b>	Cuantitativo	Valor obtenido de la química sanguínea tomada al ingreso del paciente	Valor absoluto del resultado	Continua
<b>Deshidrogenasa láctica</b>	Cuantitativo	Valor obtenido de la química sanguínea tomada al ingreso del paciente	Valor absoluto del resultado	Continua
<b>Nitrógeno ureico en sangre</b>	Cuantitativo	Valor obtenido de la química sanguínea tomada al ingreso del paciente	Valor absoluto del resultado	Continua
<b>Creatinina sérica</b>	Cuantitativo	Valor obtenido de la química sanguínea tomada al ingreso del paciente	Valor absoluto del resultado	Continua
<b>Procalcitonina</b>	Cuantitativo	Valor obtenido de la química sanguínea tomada al ingreso del paciente	Valor absoluto del resultado	Continua
<b>Proteína C reactiva</b>	Cuantitativo	Valor obtenido de la química sanguínea tomada al ingreso del paciente	Valor absoluto del resultado	Continua
<b>pCO2</b>	Cuantitativo	Resultado obtenido de la gasometría tomada al momento del ingreso del paciente.	Valor absoluto del resultado	Continua
<b>pO2</b>	Cuantitativo	Resultado obtenido de la gasometría tomada al momento del ingreso del paciente.	Valor absoluto del resultado	Continua
<b>Saturación</b>	Cuantitativo	Resultado obtenido de la gasometría tomada al momento del ingreso del paciente.	Valor absoluto del resultado	Continua
<b>PAFI</b>	Cuantitativo	Resultado obtenido de la gasometría tomada al momento del ingreso del paciente.	Valor absoluto del resultado	Continua
<b>Lactato</b>	Cuantitativo	Resultado obtenido de la gasometría tomada al momento del ingreso del paciente.	Valor absoluto del resultado	Continua
<b>Bicarbonato</b>	Cuantitativo	Resultado obtenido de la gasometría tomada al momento del ingreso del paciente.	Valor absoluto del resultado	Continua
<b>CURB-65</b>	Cuantitativo		Valor absoluto obtenido del puntaje de CURB 65.	Continua
<b>PSI- PORT</b>	Cuantitativo		Valor absoluto obtenido del puntaje PSI-PORT	Continua

<b>ILI-Score</b>	Cuantitativo		Valor absoluto obtenido del puntaje ILI-Score	Continua
<b>Complicaciones</b>	Cualitativo	La presencia de cualquiera de las siguientes complicaciones asociadas a influenza: SIRA, absceso pulmonar, insuficiencia respiratoria, crisis asmática, exacerbación de EPOC, neumonitis secundaria, pericarditis, SICASEST, cetoacidosis diabética, Guillain Barre, Encefalopatía hepática, Lesión renal aguda, infección por Clostridium, choque séptico, hiponatremia, rabdomiólisis, muerte	SIRA Abscesos pulmonares Insuficiencia respiratoria Crisis asmática Exacerbación de EPOC Neumonía secundaria Pericarditis SICASEST Cetoacidosis diabética Guillain Barre Encefalopatía hepática Lesión renal aguda Infección por Clostridium Choque séptico Hiponatremia Rabdomiólisis Muerte	Nominal
<b>Oxigenoterapia</b>	Cualitativo	El requerimiento de oxígeno suplementario con el apoyo de cualquier equipo que incluyen puntas nasales, mascarilla simple, mascarilla reservorio, interfase de no invasiva, o intubación orotraqueal	Si o No	Nominal Dicotómico
<b>Días de estancia intrahospitalaria</b>	Cuantitativo	Cantidad de días absolutos que se encontró hospitalizado el paciente.	Días de estancia intrahospitalaria	Continua
<b>Piso de estancia intrahospitalaria</b>	Cualitativo	Se define como el piso donde fue hospitalizado el paciente. Las opciones consideradas fueron: ambulatorio, piso normal, terapia intermedia y terapia intensiva.	Piso normal Unidad de cuidados intermedios Unidad de cuidados intensivos	Ordinal
<b>Severidad</b>	Cualitativo	Influenza grave se define como influenza y con cualquiera de los siguientes síntomas: disnea, taquipnea, hipoxia, datos de infección de tracto respiratorio bajo, infiltrados pulmonares en imagen, involucro en sistema nerviosos central, deshidratación, lesión renal aguda, choque séptico, exacerbación de alguna comorbilidad o cualquier otra complicación secundaria a influenza que requiera hospitalización.	Severidad por OMS Leve o Grave	Ordinal

## 10.- Análisis Estadístico:

Las variables cualitativas se describirán como frecuencias y porcentaje. Las variables cuantitativas se analizarán dependiendo de su distribución con la prueba de Kolmogorov-Smirnoff o Shapiro-Wilkis, según el tamaño de la muestra. Con base en ello, las variables cuantitativas se expresarán como media y desviación estándar para variables con distribución normal mientras que las variables de libre distribución se expresarán como mediana y rango intercuartílico.

Para el análisis bivariado se utilizará la prueba de  $X^2$  o exacta de Fisher para las variables categóricas y t de Student o U de Mann-Whitney para variables continuas.

Se realizarán correlaciones de Pearson y Spearman dependiendo de la distribución de las variables cuantitativas. Las variables que muestren una correlación significativa se realizarán correlaciones parciales ajustadas por las posibles variables confusoras.

Para el análisis multivariado, se crearán modelos de regresión logística. Previo a esto, las variables cuantitativas de libre distribución se normalizarán con transformación logarítmica. Para dicho análisis se utilizarán aquellas variables que alcancen una  $p$  de 0.09 en el modelo univariado.

Con las variables que en el modelo multivariado alcancen significancia se creará un modelo predictivo de severidad de la enfermedad. Se utilizará el valor beta de la regresión logística para asignar el puntaje. Posteriormente se realizarán curvas ROC para evaluar el desempeño diagnóstico del modelo propuesto. Se tomará una  $p < 0,05$  como significativa y se calcularán intervalos de confianza.

## **11.- Consideraciones Éticas**

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado. Ej.- Cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos, etc. En los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Este estudio será llevado acorde a la Declaración de Helsinki en su versión más actual (2013) y las buenas prácticas clínicas (Good Clinical Practices), NOM-012-SSA3-2012 de investigación clínica en pacientes, la regulación establecida por el “Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud”.

Se mantendrá la confidencialidad de cada participante, al asignar un NIP único no asociado a información personal. Todo registro de información se realizará utilizando su NIP. El NIP será asignado según su ingreso a la base de datos.

El estudio fue sometido al comité de ética de investigación de Medica Sur, asignándose la calve interna 2018-EXT-201 fue aprobado. Folio 06-2018-CEI-59.

## 12.- RESULTADOS

En el periodo de enero 2015 hasta diciembre 2017, 188 pacientes acudieron al servicio de urgencias Medica Sur ®, y cumplieron con los criterios para ser incluidos en este estudio. Estos pacientes fueron dados de alta con seguimiento por la consulta externa o fueron hospitalizados, tanto en pisos normales, terapia intermedia o terapia intensiva dependiendo del cuadro clínico y laboratorios. La Tabla 1 muestran las características demográficas de los pacientes incluidos divididos por tipo de Influenza diagnosticada.

La mayoría de los pacientes con influenza A y coinfectados con influenza A y B eran hombres (54%), mientras que en el grupo de Influenza B eran mujeres (61%). La edad promedio de los pacientes era 52 años en el grupo de influenza mientras que el coinfectado era de 61 años. La mayoría de los pacientes tenían sobrepeso (media en 26 kg/m<sup>2</sup>) y más de un 25% de los pacientes tenían antecedente de tabaquismo.

Dentro de las comorbilidades que presentaban los pacientes incluidos en el estudio las más frecuente eran hipertensión arterial sistémica (25%), diabetes mellitus tipo 2 (15%) y dislipidemia (15%). Un 8.9% de los pacientes con influenza A y 9.6% de los pacientes con influenza B tenían alguna comorbilidad neurológica. Una comorbilidad que se presento en un 9.7% de los pacientes con influenza A fue enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Las comorbilidades con una diferencia significativa para tener infección por más de un subtipo de influenza, fueron enfermedades neurológicas, los problemas autoinmunes y la insuficiencia renal.

<b>Tabla 1. Características demográficas de pacientes infectados por Influenza A y B</b>				
<b>Variable</b>	<b>Influenza A n=124</b>	<b>Influenza B n=51</b>	<b>Influenza A + B n=13</b>	<b>p</b>
Sexo (Femenino)	57 (46.0)	32 (61.5)	6 (46.2)	0.224
Edad (años)	52.72 ± 20.42	54.71 ± 19.61	61.15 ± 18.44	0.337
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	26.0 (22.87 – 28.61)	25.08 (23.39 – 28.82)	29.41 (24.9 – 30.32)	0.154
Tabaquismo	48 (38.7)	14 (26.9)	6 (50.0)	0.195
DM2	16 (12.9)	8 (15.4)	4 (30.8)	0.224
Hipertensión arterial	28 (22.6)	15 (28.8)	4 (30.8)	0.598
Dislipidemia	16 (12.9)	9 (17.3)	3 (23.1)	0.517
Hipotiroidismo	6 (4.8)	5 (9.6)	2 (15.4)	0.237
IAM	8 (6.5)	3 (5.8)	0	0.64
ICC	3 (2.4)	0	0	0.45
VIH	11 (0.8)	1 (1.9)	0	0.746
<b>Neurológico</b>	<b>11 (8.9)</b>	<b>5 (9.6)</b>	<b>5 (38.5)</b>	<b>0.005</b>
<b>Autoinmune</b>	<b>4 (3.2)</b>	<b>6 (11.5)</b>	<b>3 (23.1)</b>	<b>0.008</b>
Infeccioso	2 (1.6)	0	1 (7.7)	0.139
Hematológico	6 (4.8)	0	0	0.197
Oncológico	7 (5.6)	1 (1.9)	0	0.393
EPOC	12 (9.7)	2 (3.8)	2 (15.4)	0.291
O2 en casa	4 (3.2)	2 (3.8)	1 (7.7)	0.718
Cirrosis hepática	2 (1.6)	0	1 (7.7)	0.139
Asma	9 (7.3)	5 (9.6)	0	0.493
<b>ERC</b>	<b>2 (1.6)</b>	<b>0</b>	<b>2 (15.4)</b>	<b>0.002</b>

## **Cuadros clínicos asociados a Influenza A e Influenza B en pacientes hospitalizados en Médica Sur.**

Dentro de los datos recopilados, se incluyeron los síntomas reportados por los pacientes, uso de medicamentos previos a acudir al servicio de urgencias, tiempo en acudir, la presencia de complicaciones, uso de oxígeno suplementario. Los síntomas más reportados en orden de frecuencia en Influenza A incluyeron: tos en un 88%, fiebre en un 82% y mialgias en un 78%. La mitad de los pacientes que presentaron tos reportaron expectoración. La mitad de los pacientes reportaron algún grado de disnea. De los síntomas reportados en menos de la mitad de las pacientes incluyen faringitis, rinorrea, dolor abdominal, diarrea, cefalea y sibilancias. En influenza B los síntomas más reportados fueron tos en un 75%, y de la cual el 35% era productiva, mialgias en un 69% y fiebre en un 59%. Menos de la mitad de los pacientes presentaron disnea, rinorrea, dolor abdominal, artralgias, faringodinia, diarrea y cefalea. Hubo diferencia dentro de la presentación de síntomas entre influenza A y B, siendo más frecuente fiebre y artralgia en Influenza A. La proporción de los diferentes síntomas se muestran en la Tabla 2.

En cuanto a las complicaciones, se presentaron en un 38% de los pacientes con influenza B y 28% en los pacientes con influenza A. El porcentaje que requirió oxígeno suplementario fue similar entre los grupos. Hubo 4 defunciones, 2 secundarias a síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, otra por neumonía intersticial primaria viral y la última por complicaciones de lesión renal aguda secundaria a Influenza.

<b>Tabla 2. Síntomas, medicamentos y complicaciones por tipo de Influenza.</b>				
<b>Variable</b>	<b>Influenza A n=124</b>	<b>Influenza B n=51</b>	<b>Influenza A + B n=13</b>	<b>P</b>
Tos	110 (88.7)	39 (75.0)	10 (76.9)	0.058
Expectoración	49 (39.5)	18 (34.6)	6 (46.2)	0.703
Disnea	55 (44.7)	20 (38.5)	4 (30.8)	0.519
<b>Fiebre</b>	<b>102 (82.3)</b>	<b>31 (59.6)</b>	<b>6 (46.2)</b>	<b>0.001</b>
Mialgias	97 (78.2)	36 (69.2)	7 (53.8)	0.104
<b>Artralgias</b>	<b>80 (64.5)</b>	<b>23 (44.2)</b>	<b>3 (23.1)</b>	<b>0.002</b>
Faringodinia	47 (37.9)	23 (44.2)	3 (23.1)	0.360
Rinorrea	57 (46.0)	26 (50.0)	5 (38.5)	0.738
Dolor abdominal	13 (10.5)	4 (7.7)	2 (15.4)	0.686
Diarrea	13 (10.5)	4 (7.7)	2 (15.4)	0.686
Cefalea	51 (41.1)	17 (32.7)	5 (38.5)	0.577
Sibilancias	6 (4.8)	7 (13.5)	1 (7.7)	0.137
Delirium	10 (8.1)	3 (5.8)	3 (23.1)	0.129
Uso de esteroide	8 (6.5)	4 (7.7)	3 (23.1)	0.110
Amantadina	8 (6.5)	4 (7.7)	2 (15.4)	0.502
Antibiótico	45 (36.3)	26 (50.0)	6 (46.2)	0.221
<b>Muerte</b>	<b>1 (0.8)</b>	<b>1 (1.9)</b>	<b>2 (15.4)</b>	<b>0.002</b>
Oxigenoterapia	66 (53.2)	29 (55.8)	9 (69.2)	0.540
Complicaciones*	36 (29)	20 (38.5)	5 (38.5)	0.420
IAM	2 (1.6)	0	0	0.589
EPOC exacerbación	9 (7.3)	3 (5.8)	2 (15.4)	0.493

\* **Complicaciones:** SIRA, Abscesos pulmonares, Insuficiencia respiratoria, Crisis asmática, Exacerbación de EPOC, Neumonía secundaria, Pericarditis, SICASEST, Cetoacidosis diabética, Guillain Barre, Encefalopatía hepática, Lesión renal aguda, Infección por Clostridium, Choque séptico, Hiponatremia, Rabdomiólisis Muerte



## **Resultados de estudios de laboratorios en pacientes con diagnóstico Influenza A e Influenza B en pacientes hospitalizados en la fundación Clínica Médica Sur.**

Se tomaron estudios de laboratorio, incluyendo biometría hemática, química sanguínea y electrolitos séricos a los pacientes ingresados con diagnóstico de influenza. El promedio de hemoglobina fue de 14.8 g/dL y plaquetas de 196 mil/uL. Los leucocitos se tuvieron un promedio de 6,700/mL en pacientes con influenza A y discretamente más altos en influenza B con 7,650/mL. Hubo una diferencia significativa con mayor linfopenia en pacientes con influenza A, con un promedio de 800/mL a comparación de 1,100/mL en los pacientes con influenza B. Esta diferencia también se ve en la razón de neutrófilos/linfocitos con una mayor razón en Influenza A que en influenza B, siendo 6.66 contra 5.31 respectivamente. No hubo mayor diferencia en el resto de los laboratorios entre los diferentes grupos. Los laboratorios completos se encuentran reportados en la Tabla 3. Los únicos laboratorios con diferencia entre los grupos son el porcentaje de neutrófilos, porcentaje de linfocitos y linfocitos absolutos. Utilizando la escala de tamizaje de influenza, el ILI-score, el promedio de puntaje de los pacientes era 12 en influenza A y 7.5 en influenza B.

<b>Tabla 3. Laboratorios al ingreso divididos por tipo de Influenza.</b>				
<b>Variable</b>	<b>Influenza A n=124</b>	<b>Influenza B n=51</b>	<b>Influenza A + B n=13</b>	<b>p</b>
Hemoglobina (g/dL)	14.8 (11.4 – 16.1)	14.5 (13.9 – 15.75)	13.3 (12.4 – 14.8)	0.104
Hematocrito (%)	44.1 (41.0 – 47.4)	42.95 (41.5 – 46.97)	39.4 (36.8 – 45.1)	0.265
Plaquetas (x 10 <sup>3</sup> /mL)	196.6 ± 60.69	209.81 ± 68.93	180.63 ± 63.50	0.260
Leucocitos (x 10 <sup>3</sup> /mL)	6.7 (5.3 – 8.5)	7.65 (5.67 – 11.07)	6.6 (4.9 – 9.4)	0.585
<b>Neutrófilos %</b>	<b>78 (68.6 – 84)</b>	<b>73.95 (68.0 – 82.67)</b>	<b>70.7 (60.0 – 76.7)</b>	<b>0.019</b>
Neutrófilos (x 10 <sup>3</sup> /mL)	5.3 (3.8 – 7.1)	5.3 (3.85 – 8.67)	4.0 (3.2 – 5.8)	0.805
<b>Linfocitos %</b>	<b>11.0 (8.0 – 18.0)</b>	<b>15 (10.0 – 22.05)</b>	<b>16 (11.6 – 27.40)</b>	<b>0.001</b>
<b>Linfocitos (x 10<sup>3</sup> /mL)</b>	<b>0.8 (0.5 – 1.2)</b>	<b>1.1 (0.82 – 1.47)</b>	<b>1.1 (0.7 – 1.8)</b>	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Neutrófilos/ Linfocitos</b>	<b>6.66 (3.63 – 11.60)</b>	<b>5.31 (3.20 – 8.98)</b>	<b>4.6 (2.19 – 7.20)</b>	<b>0.003</b>
Sodio (mmol/ml)	136 (134.0 – 138)	137 (135.25 – 139.0)	136 (131.0 – 140.0)	0.195
BUN (mg/dL)	13.3 (9.97 – 18.02)	12.45 (8.6 – 31.66)	16.25 (11.72 – 47.06)	0.340
Creatinina (mg/dL)	0.91 (0.75 – 1.10)	0.86 (0.70 – 1.16)	0.90 (0.72 – 1.23)	0.893
TFG (ml/min/m <sup>2</sup> )	82.53 ± 28.04	79.88 ± 30.37	73.88 ± 29.12	0.552
<b>ILI-SCORE</b>	<b>12 (7.0 – 15.0)</b>	<b>7.5 (4.0 – 11.0)</b>	<b>8.0 (2.0 – 10.0)</b>	<b>&lt; 0.001</b>

## **Modelo predictivo**

Para identificar los factores de riesgo significativo para presentar complicaciones, se dividieron las variables en demográficos (tabla 4), clínicos (tabla 5) y de laboratorio (tabla 6). Se buscaron diferencias significativas para posterior analizar en un modelo de regresión logística univariado.

No hubo diferencia por género, edad, tabaquismo ni vacunación. Si hubo diferencia en el porcentaje de comorbilidades de los pacientes. Hubo mayor número de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ( $p = 0.019$ ), hipertensión arterial sistémica ( $p = 0.001$ ), dislipidemia ( $p = 0.059$ ), enfermedad cardiovascular previa ( $p = 0.005$ ), EPOC ( $p < 0.001$ ) y asma ( $p < 0.001$ ). Fue mayor el índice de masa corporal en pacientes sin complicaciones a comparación de los que no presentaron. Se calculó el índice de Charlson, para obtener la probabilidad de supervivencia a 10 años. Al analizarlo se encuentra que los pacientes que presentaron complicaciones tenían un índice mucho menor a comparación de los que no se complicaron ( $p < 0.001$ ). Se tomó en cuenta la cantidad de días que tardaron los pacientes en buscar atención médica sin embargo este resultado fue similar entre los dos grupos.

<b>Tabla 4. Riesgo de complicaciones con variables demográficas.</b>			
<b>Variable</b>	<b>Influenza no complicada N =136 (%)</b>	<b>Influenza Complicada N= 53 (%)</b>	<b>P</b>
Genero			
Masculino	69 (50.7)	25 (47.2)	0.660
Femenino	67 (49.3)	28 (52.8)	
Tabaquismo	44 (32.6)	24 (45.3)	0.103
Vacunados previamente	16 (11.9)	7 (13.2)	0.799
<b>Diabetes Mellitus tipo 2</b>	<b>15 (11.0)</b>	<b>13 (24.5)</b>	<b>0.019</b>
<b>Hipertensión</b>	<b>25 (18.4)</b>	<b>22 (41.5)</b>	<b>0.001</b>
Dislipidemia	16 (11.8)	12 (22.6)	0.059
Hipotiroidismo	8 (5.9)	5 (9.4)	0.552
<b>Enfermedad cardiovascular previa</b>	<b>5 (3.7)</b>	<b>8 (15.1)</b>	<b>0.005</b>
VIH	1 (0.7)	1 (1.9)	0.483
<b>EPOC</b>	<b>1 (0.7)</b>	<b>15 (28.3)</b>	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Asma</b>	<b>0 (0)</b>	<b>14 (26.4)</b>	<b>&lt; 0.001</b>
Enfermedad Renal Crónica	2 (1.5)	2 (3.8)	0.313
Edad	53.71 +/- 19.9	54.04 +/- 20.38	0.921
<b>Índice de masa corporal</b>	<b>26.53(23.79 -29.41)</b>	<b>25 (22.04 – (27.49)</b>	<b>0.014</b>
<b>Índice de comorbilidades de Charlson (porcentaje de vivir a 10 años)</b>	<b>95.87 (77.48 -98.3)</b>	<b>77.48 (21.36 -98.3)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Días previos a buscar atención medica	3 (1 - 4)	2 (1.5 – 5.5)	0.202

Se analizaron las variables clínicas con las que llegaron los pacientes a urgencias. Los pacientes refirieron la presencia de fiebre por igual, sin embargo, la temperatura era discretamente mayor en pacientes no complicados (p=0.40). La frecuencia respiratoria fue mayor en pacientes complicados. Otros síntomas presentes en pacientes complicados incluyen tos con expectoración (p = 0.012), disnea (p= 0.025), mialgias (p =

0.002), artralgias (p =0.002), delirium (p = 0.017) y sibilancias (p < 0.001). Cefalea, faringodinia, dolor abdominal diarrea y frecuencia cardiaca fueron similares su presencia dentro de grupos complicados y no complicados. El único síntoma que se presento mas en pacientes no complicadas fue rinorrea (p = 53.7).

<b>Tabla 5. Riesgo de complicaciones con variables clínicas.</b>			
<b>Variable</b>	<b>Influenza no complicada N =136 (%)</b>	<b>Influenza Complicada N= 53 (%)</b>	<b>P</b>
Fiebre	105 (77.5)	34 (64.2)	0.068
<b>Temperatura</b>	<b>37.35 (36.9 a 38.1)</b>	<b>37 (36.6 -37.9)</b>	<b>0.040</b>
<b>Frecuencia respiratoria</b>	<b>20 (17 -20)</b>	<b>20 (18-24)</b>	<b>0.002</b>
Frecuencia cardiaca	96.76 +/- 17.72	97.68 +/- 20.30	0.760
Tos	112 (82.4)	47 (88.7)	0.285
<b>Tos con expectoración</b>	<b>45 (33.1)</b>	<b>28 (52.8)</b>	<b>0.012</b>
Diarrea	14 (10.3)	5 (9.4)	0.860
<b>Disnea</b>	<b>50 (36.8)</b>	<b>29 (54.7)</b>	<b>0.025</b>
<b>Mialgias</b>	<b>109 (80.1)</b>	<b>31 (58.5)</b>	<b>0.002</b>
<b>Artralgias</b>	<b>86 (63.2)</b>	<b>20(37.7)</b>	<b>0.002</b>
<b>Delirium</b>	<b>7 (5.1)</b>	<b>9 (17)</b>	<b>0.017</b>
Dolor abdominal	14 (10.3)	5 (9.4)	0.860
Faringodinia	57 (41.9)	16 (30.2)	0.13
<b>Rinorrea</b>	<b>73(53.7)</b>	<b>15 (28.3)</b>	<b>0.002</b>
Cefalea	58 (42.6)	15 (28.3)	.069
<b>Sibilancias</b>	<b>4 (2.9)</b>	<b>10 (18.9)</b>	<b>&lt;0.001</b>

Se analizaron los laboratorios de la misma forma para identificar diferencias entre los dos grupos. No hubo diferencia en valores como hemoglobina, plaquetas, leucocitos, linfocitosis, neutrófilos y sodio. El BUN se encontró mas alto en pacientes que presentaron enfermedad complicada al igual que la creatinina. Por ende la depuración de los pacientes del grupo complicado fue menor. Se analizaron marcadores de

inflamación que incluyen procalcitonina con un valor mayor en pacientes con Influenza complicada (0.235 vs 0.097 con una p (0.033).

**Tabla 6. Riesgo de complicaciones con variables de laboratorio.**

<b>Variable</b>	<b>Influenza no complicada N =136 (%)</b>	<b>Influenza Complicada N= 53 (%)</b>	<b>P</b>
Hemoglobina (g/dL)	14.8 (13.9 – 16.12)	14.55 (13.1 – 15.75)	0.247
Hematocrito (%)	43.9 (41.0 – 47.5)	43.9 (38.65 – 46.95)	0.661
Plaquetas (x 10 <sup>3</sup> / ml)	185.0 (155 – 231)	183.5 (162.75 – 235.)	0.599
Leucocitos (x 10 <sup>3</sup> / ml)	6.85 (5.25 – 8.55)	6.95 (5.62 – 9.32)	0.357
Linfocitos (x 10 <sup>3</sup> / ml)	0.80 (0.60 – 1.2)	1.0 (0.62 – 1.4)	0.210
Neutrófilos (x 10 <sup>3</sup> / ml)	5.2 (3.67 – 6.9)	5.2 (3.9 – 7.75)	0.437
Neutrófilos/ Linfocitos ratio	6.05 (3.63 – 10.54)	5.56 (3.04 – 9.33)	0.463
Sodio (mmol/mL)	136.0 (134 – 138)	136.0 (134 – 138)	0.305
<b>BUN (mg/dL)</b>	<b>12.05 (8.6 – 16.5)</b>	<b>14.9 (11.3 – 25.4)</b>	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	<b>0.86 (0.72 – 1.06)</b>	<b>0.98 (0.80 – 1.45)</b>	<b>0.001</b>
<b>GFR(ml/min/m<sup>2</sup>)</b>	<b>86.36 ± 25.09</b>	<b>68.97 ± 32.63</b>	<b>0.002</b>
<b>Procalcitonina</b>	<b>0.097 (0.07 – 0.22)</b>	<b>0.235 (0.105 – 0.942)</b>	<b>0.033</b>

Para la creación del modelo predictivo se creó un modelo univariado (tabla 7) utilizando las variables significativas encontradas en las tablas 4,5 y 6. De los marcadores de laboratorio, procalcitonina y creatinina fue similar entre los grupos sin diferencia significativa. BUN mantiene su riesgo de momios con una razón de momios de 3.692 con una p de < 0.001. La depuración renal se reporta que a mayor depuración la razón de momios era protectora con un valor de 0.978 y una p de 0.002.

Al analizar las variables demográficas incluidas en la tabla 4, se encontró que el antecedente de diabetes mellitus tipo 2 confiere un riesgo de 2.662 ( $p = 0.016$ ), EPOC un riesgo de 53.289 ( $p = 0.001$ ) e hipertensión arterial sistémica un riesgo de 3.151 ( $p = 0.001$ ). Si se calculara el porcentaje de supervivencia según el índice de Charlson se encuentra una razón de momios de 0.979 con un  $p = 0.001$ .

De los síntomas que presentaron los pacientes a su llegada, la presencia de fiebre, no se encontró con riesgo para peor desenlace. Entre los otros síntomas, sí hubo un aumento de riesgo para complicaciones por influenza cuando los pacientes presentaron tos con expectoración con razón de momios 2.265 ( $p = 0.012$ ), disnea con riesgo 2.078 ( $p = 0.029$ ), sibilancias con riesgo de 7.674 ( $p = 0.001$ ), delirium con un riesgo de 3.769 ( $p = 0.003$ ), y por último la frecuencia respiratoria con un riesgo de 22.62 ( $p = 0.001$ ). Otros síntomas fueron protectores, entre estos se encuentran mialgias con un riesgo de 0.349 ( $p = 0.003$ ) y la presencia de artralgias con un riesgo de 0.352 ( $p = 0.004$ ).

<b>Tabla 7. Modelo de Regresión Logística Univariado</b>					
Variable	Beta	Wald	OR	p	IC 95%
Procalcitonina	0.003	0.017	1.003	0.915	-.304 -0.442
<b>Índice de masa corporal</b>	<b>-0.112</b>	<b>6.428</b>	<b>0.894</b>	<b>0.007</b>	<b>-0.213 - -0.034</b>
<b>Frecuencia Respiratoria</b>	<b>3.119</b>	<b>12.868</b>	<b>22.62</b>	<b>0.001</b>	<b>1.475 - 5.148</b>
Fiebre	-12.973	3.197	0.000	0.102	-30.898 - 2.021
<b>Edad</b>	<b>0.025</b>	<b>8.625</b>	<b>1.025</b>	<b>0.008</b>	<b>0.007 - 0.047</b>
Creatinina	0.479	3.248	1.615	0.390	0.042 - 3.3138
<b>Depuración renal por CKD EPI</b>	<b>-0.022</b>	<b>11.993</b>	<b>0.978</b>	<b>0.002</b>	<b>-0.038 - -0.009</b>
<b>BUN</b>	<b>1.306</b>	<b>13.341</b>	<b>3.692</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.723 - 2.021</b>
<b>Porcentaje de Sobrevida (Charlson)</b>	<b>-0.022</b>	<b>17.287</b>	<b>0.979</b>	<b>0.001</b>	<b>-0.033 - -0.011</b>
<b>Días estancia hospitalaria</b>	<b>0.275</b>	<b>15.290</b>	<b>1.317</b>	<b>0.001</b>	<b>0.171-0.442</b>
<b>Antecedente de Diabetes mellitus tipo 2</b>	<b>0.964</b>	<b>5.253</b>	<b>2.662</b>	<b>0.016</b>	<b>0.043 - 1.832</b>
<b>Antecedente de E.P.O.C</b>	<b>3.976</b>	<b>14.364</b>	<b>53.289</b>	<b>0.001</b>	<b>2.422 - 22.765</b>
<b>Antecedente de Hipertensión arterial sistémica</b>	<b>1.148</b>	<b>10.395</b>	<b>3.151</b>	<b>0.001</b>	<b>0.478 - 1.834</b>
<b>Presencia de Tos con expectoración</b>	<b>0.818</b>	<b>6.136</b>	<b>2.265</b>	<b>0.012</b>	<b>0.149 - 1.523</b>
<b>Presencia de Disnea</b>	<b>0.732</b>	<b>4.966</b>	<b>2.078</b>	<b>0.029</b>	<b>0.095 - 1.425</b>
<b>Presencia de Mialgias</b>	<b>-1.053</b>	<b>8.940</b>	<b>0.349</b>	<b>0.003</b>	<b>-1.803 - -0.334</b>
<b>Presencia de Artralgias</b>	<b>-1.043</b>	<b>9.721</b>	<b>0.352</b>	<b>0.004</b>	<b>-1.685 - -0.393</b>
Presencia de Faringitis	-0.512	2.189	0.599	0.129	1.299 - 0.144
<b>Presencia de Sibilancias</b>	<b>2.038</b>	<b>10.905</b>	<b>7.674</b>	<b>0.001</b>	<b>0.878 -3.645</b>
<b>Presencia de Delirium</b>	<b>1.327</b>	<b>6.190</b>	<b>3.769</b>	<b>0.003</b>	<b>0.236 - 2.653</b>
<b>Requerimiento de oxígeno suplementario</b>	<b>0.698</b>	<b>18.372</b>	<b>2.010</b>	<b>0.001</b>	<b>0.476 - 1.071</b>

Se tomaron las variables significativas del modelo univariado y fueron analizadas en un modelo de regresión logística multivariado (tabla 8). En este modelo se encontró que el antecedente de EPOC tiene un riesgo de 75.275 para la presencia de complicaciones. Al contrario el IMC por arriba de 19 confiere protección con un riesgo de 0.258. La presencia de síntoma como sibilancia aumenta el riesgo de complicaciones 20.996 veces mientras que la presencia de rinorrea baja el riesgo a 0.327. La frecuencia respiratoria



por arriba de 22 por min aumenta el riesgo a 3.157. Por último en los laboratorios el resultado de BUN por arriba de 20 mg/dl confiere un riesgo de 3.157.

**Tabla 8. Modelo de Regresión Logística Multivariado**

Variable	Beta	Wald	OR	p	IC 95%
<b>EPOC</b>	<b>4.321</b>	<b>12.366</b>	<b>75.275</b>	<b>0.001</b>	<b>3.268 - 23.015</b>
<b>Rinorrea</b>	<b>-1.117</b>	<b>4.865</b>	<b>0.327</b>	<b>0.033</b>	<b>-2.635 - -0.062</b>
<b>Sibilancias</b>	<b>3.04</b>	<b>14.697</b>	<b>20.996</b>	<b>0.001</b>	<b>1.615 - 23.061</b>
<b>BUN &gt; 20 mg/dl</b>	<b>1.551</b>	<b>8.722</b>	<b>4.714</b>	<b>0.001</b>	<b>0.579 - 2.671</b>
<b>IMC &gt; 19</b>	<b>-1.355</b>	<b>4.022</b>	<b>0.258</b>	<b>0.004</b>	<b>-2.965 - -0.496</b>
<b>Frecuencia respiratoria &gt; 22</b>	<b>1.149</b>	<b>5.739</b>	<b>3.157</b>	<b>0.012</b>	<b>0.245 - 2.200</b>

**Tabla 9. Correlaciones de variables significativas del modelo multivariado**

Variable	P de Spearman	P	IC95%
<b>IMC</b>	<b>-0.151</b>	<b>0.3</b>	<b>-0.424 - 0.134</b>
<b>Porcentaje de mortalidad</b>	<b>-0.659</b>	<b>0.000</b>	<b>-0.809 - 0.467</b>
<b>Frecuencia respiratoria</b>	<b>0.370</b>	<b>0.009</b>	<b>0.092 - 0.609</b>
<b>BUN</b>	<b>0.534</b>	<b>0.000</b>	<b>0.306 - 0.721</b>
<b>Creatinina</b>	<b>0.528</b>	<b>0.000</b>	<b>0.277 - 0.725</b>

Las variables estadísticamente significativas, fueron ajustadas en un modelo para valorar su utilidad en predecir el riesgo de presentar complicaciones. Las variables que mostraron un riesgo para presentar complicaciones fueron EPOC, la presencia de sibilancias a la auscultación, frecuencia respiratoria por arriba de 22 por min y nitrógeno ureico por arriba de 20 mg/dL. Al igual se observaron unas variables protectoras siendo rinorrea y IMC por arriba de 29. Utilizando el valor beta se asignaron puntos.

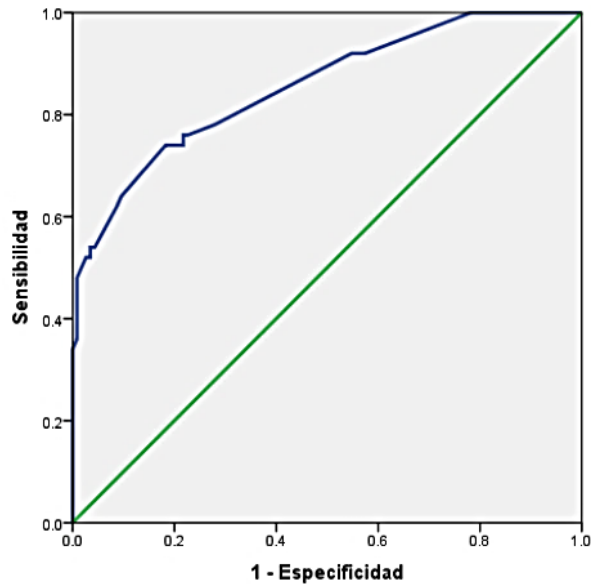
Se busco el puntaje con el que presentaran mayor riesgo de complicarse. Se encontró que un puntaje por arriba de 2.5 aumenta el riesgo de complicaciones en un 69%.

Se analizo el modelo y se encontró un área bajo la curva de 0.82. Con un corte de 2 puntos el modelo tiene una sensibilidad de 74% y una especificidad del 81%. Si se aumenta el corte a 2.5 puntos, la sensibilidad disminuye a 62% y la especificidad aumenta al 91.3%.

<b>Tabla 9. Puntaje: Score pronostico</b>		
Antecedentes	EPOC	+ 8 puntos
Síntomas del cuadro actual	Rinorrea	- 2 puntos
	Sibilancias	+ 6 puntos
Exploración Física	Frecuencia respiratoria > 22	+ 2.5 puntos
	IMC > 29	- 3 puntos
Laboratorios	BUN >20	+ 3 puntos

<b>Tabla 10. Suma de puntos y riesgo</b>		
Cuartil	Porcentaje de riesgo de presentar complicaciones	Intervalo de confianza 95%
< -2 puntos	5.6%	4.9 - 6.26%
-2 - 0 puntos	18.7%	8.5 - 18.9%
0.01 - 2.5 puntos	24.62%	22.72 - 26.32%
> 2.5 puntos	69%	63.74 - 75.5%

**Figura 1: Área bajo la curva del modelo predictivo.**



**Área bajo la curva**

Variables resultado de contraste: Probabilidad pronosticada

Área	Error tip. <sup>a</sup>	Sig. asintótica <sup>b</sup>	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
.855	.033	.000	.790	.920

La variable (o variables) de resultado de contraste: Probabilidad pronosticada tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Utilizando los dos diferentes cortes se analizaron la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo. El resto de las ecuaciones se ven en la Tabla 11. Corte de 2 puntos y Tabla 12. Corte de 2.5 puntos.

Estadística	Valor	IC 95%
<b>Sensibilidad</b>	<b>74%</b>	<b>59.66-85.37%</b>
<b>Especificidad</b>	<b>81.74%</b>	<b>73.45-88.33%</b>
<b>Razón de verosimilitud positivo</b>	<b>4.05</b>	<b>2.66 – 6.17</b>
<b>Razón de verosimilitud negativo</b>	<b>0.32</b>	<b>0.20 - 0.51</b>
<b>Valor predictivo positivo</b>	<b>63.79%</b>	<b>53.65%-72.84%</b>
<b>Valor predictivo negativo</b>	<b>87.85%</b>	<b>81.80-92.08%</b>

<b>Tabla 12. Valores calculados utilizando el modelo predictivo con un corte de 2.5 puntos.</b>		
Estadística	Valor	IC 95%
<b>Sensibilidad</b>	<b>62%</b>	<b>47.1-75.35%</b>
<b>Especificidad</b>	<b>91.3%</b>	<b>84.59-95.75%</b>
<b>Razón de verosimilitud positivo</b>	<b>7.13</b>	<b>3.79-13.40</b>
<b>Razón de verosimilitud negativo</b>	<b>0.42</b>	<b>0.29-0.60</b>
<b>Valor predictivo positivo</b>	<b>75.61%</b>	<b>62.26-85.35%</b>
<b>Valor predictivo negativo</b>	<b>84.68%</b>	<b>79.43-88.78%%</b>

### 13.- DISCUSION

El modelo se creó con el fin de lograr saber que pacientes presentan un mayor riesgo de presentar complicaciones. Se utilizaron pacientes que acudieron a urgencias en búsqueda de atención medica y se corrobora el diagnostico de Influenza. Todos los pacientes en el modelo fueron adultos y como era de esperarse la mayoría tenia diagnostico de Influenza A. Una buena proporción de pacientes fueron egresados a domicilio, mientras que el resto fueron hospitalizados tanto en pisos normales, terapia intermedia y unos pocos en terapia intensiva.

Los síntomas reportados en este estudio fueron muy similares a los reportados en otros estudios (Wilson, 2008), siendo fiebre, tos y mialgias los más frecuentes. El ataque al estado general fue mayor en Influenza A que en Influenza B, con el reporte de artralgias mas prevalente en Influenza A. Llama la atención que un menor porcentaje de pacientes presentaron fiebre en Influenza B a comparación de los pacientes con influenza A. Los síntomas gastrointestinales no fueron tan prevalentes en nuestra población. Si hubo mayor cantidad de pacientes con sibilancias en influenza B, sin embargo no se encontró en la literatura reportes de mayor asociación a broncoespasmo con influenza B

38% de los pacientes con influenza B y 29% de los pacientes con Influenza A en el estudio presentaron alguna complicación. Aunque no existe un porcentaje de cantidad de complicaciones presentes, creemos que este porcentaje puede ser mas alto por un sesgo de incluir pacientes en urgencias y no incluir pacientes vistos en la consulta externa.

Los laboratorios fueron muy similares a los reportados en otros estudios (Shen, H; Li, n.d.), con linfopenia siendo el hallazgo de laboratorio mas frecuente. La trombocitosis, frecuentemente buscada en infecciones virales, no fue frecuente en pacientes con influenza en nuestro estudio. Tampoco se encontró cuando se analizaron los pacientes complicados contra los no complicados.

Se analizaron escalas de tamizaje como ILI-Score, donde en nuestro estudio la mayoría de los pacientes con Influenza A tenia 12 puntos y los pacientes con Influenza B tenían 7 puntos. Esto hubiera egresado y continuado la atención medica por la consulta externa de pacientes con antivirales. Incluso muchos de estos pacientes fueron hospitalizados y presentaron complicaciones. Actualmente no existe ningún modelo especifico para influenza, y los modelos actuales para neumonía salen con puntajes bajos. Un ejemplo sería los pacientes mas graves del estudio salían con CURB-65 de 1 punto.

El modelo propuesto es para saber que pacientes tienen un mayor riesgo de presentar complicaciones posteriores al diagnóstico de Influenza. Para la creación del modelo se realizó un modelo univariado, multivariado y posterior se realizó el modelo. La utilidad sería hospitalizar pacientes con riesgo alto de complicaciones y de la misma forma prevenir que se hospitalicen pacientes con el diagnostico de influenza y riesgo bajo de complicaciones.

Al analizar el modelo univariado muchas variables confieren riesgo de complicarse pero principalmente son pacientes con comorbilidades metabólicas que incluyen, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, enfermedad cardiovascular previa. Las otras comorbilidades que también fueron significativas incluyen neumopatías siendo las mas frecuentes asma y EPOC. Utilizamos el índice de Charlson para saber la probabilidad de sobrevivir a 10

años por cantidad de comorbilidades. Era de esperarse que los pacientes con índices mas altos y probabilidades mas bajas presentaran influenza complicada a comparación de los pacientes con índices mas bajos y probabilidades mas altas. Tomamos en cuenta la cantidad de días previo a la atención médica, tomando en cuenta que fue el retraso a recibir tratamiento con oseltamivir, esperando encontrar en el grupo de pacientes complicados un mayor número de días. Sin embargo no se encontró diferencia.

La presencia de mialgias y artralgias aparentemente se presentan mas en pacientes con influenza no complicada. Esperábamos encontrar diferencia en la cantidad de trombocitopenia por severidad sin embargo no fue así. Los leucocitos tampoco fueron de utilidad para riesgo de severidad. Si se encontraron diferencias entre la procalcitonina como marcador de severidad sin embargo no hubo correlación con pacientes que presentaran infección bacteriana o de otro tipo.

El modelo multivariado se eliminaron unas variables que no tenían la significancia. Por último, se dejan únicamente las variables significativas para subsecuente formar el modelo. El modelo tiene la intención de predecir complicaciones. Se tomaron en cuenta todas las posibles complicaciones reportadas en pacientes con diagnostico de influenza hasta un mes posterior del diagnóstico. Se considero complicaciones como el desenlace porque esto realmente aumenta la morbilidad y la mortalidad de la infección de influenza. También aumenta el costo de hospitalización, medicamentos y procedimientos. El modelo es sencillo y aplicable en la mayoría de los centros de salud con solo una química sanguínea. El subtipo viral no se tomó en cuenta para aumentar la utilidad de la herramienta. Por último, el modelo alcanzo un área bajo la curva alto, con una buena sensibilidad y especificidad.

Limitaciones de este modelo es que es una cohorte interna de pacientes que acudieron a urgencias para su valoración. Pacientes que fueron valorados en la consulta externa no fueron tomados en cuenta. Solo aplica en pacientes adultos. Hubo un porcentaje alto de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica de los cuales se complicaron la mayoría. Por último si no buscaron atención en este hospital por alguna complicación posterior al diagnóstico de influenza y ser dados de alto, no hay seguimiento y se pueden perder pacientes bajando el porcentaje de complicaciones.

Futuras recomendaciones es realizar la validación externa en una cohorte externa.



## **14.- CONCLUSIONES**

Se propuso la creación de un modelo que pudiera aplicarse para la identificación de los pacientes con un riesgo alto de presentar algún tipo de complicación secundaria a influenza. El modelo creado incluye variables como antecedente de EPOC, la presencia de sibilancias, frecuencia respiratoria  $> 22$ , IMC  $> 29$  kg/m<sup>2</sup> y BUN  $> 20$  mg/dL. La presencia de rinorrea es factor protector para complicaciones. La utilidad de esta herramienta podría ayudar a identificar pacientes en alto riesgo de presentar complicaciones.

## 15.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Abdelaty, N. M. (2013). Risk factors and prognostic criteria in 230 patients with influenza A (H1N1) infection. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 62(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2013.02.006>
- Arriola, C., Garg, S., Anderson, E. J., Ryan, P. A., George, A., Zansky, S. M., ... Lynfield, R. (2017). No Title.
- Martin, E (2016). The use of neuraminidase inhibitors for treatment of severe influenza: Times are changing. *CID* 2016, (734).
- Belongia, E. A., Irving, S. a, Waring, S. C., Coleman, L. a, Meece, J. K., Vandermause, M., ... Shay, D. K. (2010). CLINICIAN ' S CORNER Clinical Characteristics and 30-Day Outcomes. *Most*, 304(10), 2008–2009.
- Coates, B. M., Staricha, K. L., Wiese, K. M., & Ridge, K. M. (2015). Influenza a virus infection, innate immunity, and childhood. *JAMA Pediatrics*, 169(10), 956–963. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.1387>
- Cui, W., Zhao, H., Lu, X., Wen, Y., Zhou, Y., Deng, B., ... Liu, P. (2010). Factors associated with death in hospitalized pneumonia patients with 2009 H1N1 influenza in Shenyang, China. *BMC Infectious Diseases*, 10, 145. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-145>
- Davey, R. T., Markowitz, N., Beigel, J., Wentworth, D., Babiker, A., Rehman, T., ... Whitaker, J. (2016). INSIGHT FLU005: An anti-influenza virus hyperimmune intravenous immunoglobulin pilot study. *Journal of Infectious Diseases*, 213(4), 574–578. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv453>
- Dobson, J., Whitley, R. J., Pocock, S., & Monto, A. S. (2015). Oseltamivir treatment for influenza in adults: A meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*, 385(9979), 1729–1737. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62449-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62449-1)
- Eisfeld, A. J., Neumann, G., & Kawaoka, Y. (2015). At the centre: Influenza A virus ribonucleoproteins. *Nature Reviews Microbiology*, 13(1), 28–41. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3367>
- Offeddu, V; Yung, C; Sheau, M; Tam, C. 2017.). Effectiveness of masks and respirators against respiratory infections in healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *Clinical infectious diseases*.
- Fineberg, H. V. (2014). Pandemic Preparedness and Response — Lessons from the H1N1 Influenza of 2009. *New England Journal of Medicine*, 370(14), 1335–1342. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208802>
- Hui, D. S., Lee, N., & Chan, P. K. (2013). Adjunctive therapies and immunomodulatory agents in the management of severe influenza. *Antiviral Research*, 98(3), 410–416. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.03.019>
- Ip, D. K. M., Lau, L. L. H., Chan, K. H., Fang, V. J., Leung, G. M., Peiris, M. J. S., & Cowling, B. J. (2015). The Dynamic Relationship between Clinical Symptomatology and Viral Shedding in Naturally Acquired Seasonal and Pandemic Influenza Virus Infections. *Clinical Infectious Diseases*, 62(4), 431–437. <https://doi.org/10.1093/cid/civ909>
- Ip, D. K. M., Lau, L. L. H., Leung, N. H. L., Fang, V. J., Chan, K. H., Chu, D. K. W., ... Cowling,

- B. J. (2017). Viral Shedding and Transmission Potential of Asymptomatic and Paucisymptomatic Influenza Virus Infections in the Community. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 64(6), 736–742. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw841>
- Jartti, T., Jartti, L., Peltola, V., Waris, M., & Ruuskanen, O. (2008). Identification of respiratory viruses in asymptomatic subjects: Asymptomatic respiratory viral infections. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 27(12), 1103–1107. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31817e695d>
- Jennings, L. C., Anderson, T. P., Beynon, K. A., Chua, A., Laing, R. T. R., Werno, A. M., ... Murdoch, D. R. (2008). Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax*, 63(1), 42–48. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.075077>
- Kelly, H., & Cowling, B. J. (2015). Influenza: The rational use of oseltamivir. *The Lancet*, 385(9979), 1700–1702. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60074-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60074-5)
- Kim, E. A., Lee, K. S., Primack, S. L., Yoon, H. K., Byun, H. S., Kim, T. S., ... Han, J. (2002). Viral Pneumonias in Adults: Radiologic and Pathologic Findings 1, 137–149.
- Kshirsagar, A. V. (2012). Influenza Vaccine Effectiveness in Patients on Hemodialysis. *Archives of Internal Medicine*, 172(7), 548. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.2238>
- Hampton, T (2011). *Flu Clues*. *Jama Vol.* 305 no 5. <https://doi.org/10.1039/an8800500187>
- Lai, A. R., Keet, K., Yong, C. M., & Diaz, J. V. (2010). Severe H1N1-associated acute respiratory distress syndrome: A case series. *American Journal of Medicine*, 123(3), 282–285.e2. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.11.004>
- Liem, N. T., Tung, C. V., Hien, N. D., Hien, T. T., Chau, N. Q., Long, H. T., ... Horby, P. (2009). Clinical Features of Human Influenza A (H5N1) Infection in Vietnam: 2004–2006. *Clinical Infectious Diseases*, 48(12), 1639–1646. <https://doi.org/10.1086/599031>
- Manosuthi, W., & Sungkanuparph, S. (2009). Reply to Chang et al. Diagnostic importance of relative lymphopenia as a marker of swine influenza in adults. *Clinical Infectious Diseases*, 49(9), 1453–1454. <https://doi.org/10.1086/644495>
- Peltola, V; Murti, K; McCullers J (2009). The influenza virus neuraminidase contributes to secondary bacterial pneumonia, 192(2), 249–257. <https://doi.org/10.1086/430954>.The
- Miller, M. R., Peters, T. R., Suerken, C. K., Snively, B. M., & Poehling, K. A. (2015). Predictors of Influenza Diagnosis among Patients with Laboratory-Confirmed Influenza. *Journal of Infectious Diseases*, 212(10), 1604–1612. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv264>
- Mulrennan, S., Tempone, S. S., Ling, I. T. W., Williams, S. H., Gan, G. C., Murray, R. J., & Speers, D. J. (2010). Pandemic influenza (H1N1) 2009 pneumonia: CURB-65 score for predicting severity and nasopharyngeal sampling for diagnosis are unreliable. *PLoS ONE*, 5(9), 1–6. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012849>
- Neidich, S. D., Green, W. D., Rebeles, J., Karlsson, E. A., Schultz-Cherry, S., Noah, T. L., ... Beck, M. A. (2017). Increased risk of influenza among vaccinated adults who are obese. *International Journal of Obesity*, 41(9), 1324–1330. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.131>
- Nguyen, J. L., Yang, W., Ito, K., Matte, T. D., Shaman, J., & Kinney, P. L. (2016). Seasonal influenza infections and cardiovascular disease mortality. *JAMA Cardiology*, 1(3), 274–281. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0433>

- Paules, C., & Subbarao, K. (2017). Influenza. *The Lancet*, 390(10095), 697–708. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30129-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30129-0)
- Pavia, A. T. (2013). What is the role of respiratory viruses in community-acquired pneumonia?: What is the best therapy for influenza and other viral causes of community-acquired pneumonia? *Infectious Disease Clinics of North America*, 27(1), 157–175. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2012.11.007>
- Pettit, A. C., Wilkerson, K., Schmitz, J. E., Black, S. R., Siston, A., Foster, T., ... Rowley, P. (2017). Influenza A ( H3N2 ) Variant Virus-Related Hospitalizations —, 308(22), 2331–2333.
- Chertow, D; Memoli, M; (2014). CLINICIAN ' S CORNER Bacterial Coinfection in Influenza A Grand Rounds Review, 309(3), 275–282.
- Rodriguez-Noriega, E., Gonzalez-Diaz, E., Morfin-Otero, R., Gomez-Abundis, G. F., Briseño-Ramirez, J., Perez-Gomez, H. R., ... Azziz-Baumgartner, E. (2010). Hospital triage system for adult patients using an influenza-like illness scoring system during the 2009 pandemic-Mexico. *PLoS ONE*, 5(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010658>
- Said, A., Naderi, A., & Palmer, B. F. (2006). Rhabdomyolysis and Acute Renal Failure Associated with Influenza Virus Type B Infection. *The American Journal of the Medical Sciences*, 332(2), 88–89. <https://doi.org/10.1097/0000441-200608000-00007>
- Santa-Olalla Peralta, P., Cortes-García, M., Vicente-Herrero, M., Castrillo-Villamandos, C., Arias-Bohigas, P., Pachon-del Amo, I., ... Surveillance Group for New Influenza A(H1N1) Virus Investigation and Control Team in Spain. (2010). Risk factors for disease severity among hospitalised patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Spain, April - December 2009. *Eurosurveillance: European Communicable Disease Bulletin*, 15(38), 1–9.
- Shen, H; Li, B. et al. (n.d.). CLINICAL LABORATORY 2013 SHEN LABORATORY FEATURE THROUGHOUT THE DISEASE COURSE OF INFLUENZA.pdf.
- Temte, J. L. (2009). Basic rules of influenza: How to combat the H1N1 influenza (swine flu) virus. *American Family Physician*, 79(11), 938–941. Retrieved from <http://dx.doi.org/>
- Vasileiou, E., Sheikh, A., Butler, C., El Ferkh, K., von Wissmann, B., McMenemy, J., ... Simpson, C. R. (2017). Effectiveness of Influenza Vaccines in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 65(8), 1388–1395. <https://doi.org/10.1093/cid/cix524>
- Warren-gash, C., Hayward, A. C., Hemingway, H., Denaxas, S., Thomas, S. L., Timmis, A. D., ... Smeeth, L. (2012). In fl uenza Infection and Risk of Acute Myocardial Infarction in England and Wales : A CALIBER Self-Controlled Case Series Study, 206. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis597>
- Trexler Hessen Margaret (2009). in the Clinic. Influenza. *Annals of internal medicine*
- Zarychanski, R., Stuart, T. L., Kumar, A., Doucette, S., Elliott, L., Kettner, J., & Plummer, F. (2010). Correlates of severe disease in patients with 2009 pandemic influenza (H1N1) virus infection. *Cmaj*, 182(3), 257–264. <https://doi.org/10.1503/cmaj.091884>
- Zimmerman, O., Rogowski, O., Aviram, G., Mizrahi, M., Zeltser, D., Justo, D., ... Paran, Y. (2010). C-reactive protein serum levels as an early predictor of outcome in patients with pandemic H1N1 influenza A virus infection. *BMC Infectious Diseases*, 10, 1–8. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-288>

## Material Suplementario

Tabla S1. Correlación de Spearman de complicación de Influenza					Complicación Influenza	
Rho de Spearman	Complicación de Influenza	Coeficiente de correlación			1.000	
		Significancia bilateral				
		N			49	
		Bootstrap	Sesgo			.000
			Tipo de Error			.000
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior		1.000
				Superior		1.000
		IMC	Coeficiente de correlación			-.151
			Significancia bilateral			.300
			N			49
	Bootstrap		Sesgo			-.002
			Tipo de Error			.139
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior		-.424
		Superior			.134	
	Porcentaje de Mortalidad	Coeficiente de correlación			-.659**	
		Significancia bilateral			.000	
		N			49	
		Bootstrap	Sesgo			.003
			Tipo de Error			.089
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior		-.809
Superior				-.467		
Frecuencia Respiratoria	Coeficiente de correlación			.370**		
	Significancia bilateral			.009		
	N			49		
	Bootstrap	Sesgo			-.008	
		Tipo de Error			.133	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior		.092	
Superior				.609		
BUN	Coeficiente de correlación			.534**		
	Significancia bilateral			.000		
	N			49		
	Bootstrap	Sesgo			-.004	
		Tipo de Error			.106	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior		.306	
Superior				.721		
Creatinina	Coeficiente de correlación			.528**		
	Significancia bilateral			.000		
	N			49		
	Bootstrap	Sesgo				
		Tipo de Error				
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior			
Superior						

Tabla S2. Correlación de Spearman de IMC				IMC	
Rho de Spearman	Complicación de Influenza	Coeficiente de correlación		-.151	
		Significancia bilateral		.300	
		N		49	
		Bootstrap	Sesgo		-.002
			Tipo de Error		.139
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.424
				Superior	.134
	IMC	Coeficiente de correlación		1	
		Significancia bilateral			
		N		49	
		Bootstrap	Sesgo		.000
			Tipo de Error		.000
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	1.000
				Superior	1.000
	Porcentaje de Mortalidad	Coeficiente de correlación		.364	
Significancia bilateral		.010			
N		49			
Bootstrap		Sesgo		-.002	
		Tipo de Error		.140	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior	.059	
			Superior	.600	
Frecuencia Respiratoria	Coeficiente de correlación		-.071		
	Significancia bilateral		.627		
	N		49		
	Bootstrap	Sesgo		.004	
		Tipo de Error		.133	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.316	
			Superior	.200	
BUN	Coeficiente de correlación		-.201		
	Significancia bilateral		.167		
	N		49		
	Bootstrap	Sesgo		.002	
		Tipo de Error		.49	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.480	
			Superior	.095	
Creatinina	Coeficiente de correlación		-.230		
	Significancia bilateral		.112		
	N		49		
	Bootstrap	Sesgo			
		Tipo de Error			
	Intervalo de confianza al 95%	Inferior			
		Superior			

Tabla S3. Correlación de Spearman de porcentaje de mortalidad					Porcentaje de mortalidad	
Rho de Spearman	Complicación de Influenza	Coeficiente de correlación			-.659**	
		Significancia bilateral			.000	
		N			49	
		Bootstrap	Sesgo			.003
			Tipo de Error			.089
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior		-.809
				Superior		-.467
	IMC	Coeficiente de correlación			.364*	
		Significancia bilateral			.010	
		N			49	
		Bootstrap	Sesgo			-.022
			Tipo de Error			.140
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior		.059
				Superior		.600
	Porcentaje de Mortalidad	Coeficiente de correlación			1.000	
Significancia bilateral			.			
N			49			
Bootstrap		Sesgo			.000	
		Tipo de Error			.000	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior		1.000	
			Superior		1.000	
Frecuencia Respiratoria	Coeficiente de correlación			-.326 <sup>1</sup>		
	Significancia bilateral			.022		
	N			49		
	Bootstrap	Sesgo			.010	
		Tipo de Error			.131	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior		-.566	
			Superior		-.054	
BUN	Coeficiente de correlación			-.665**		
	Significancia bilateral			.000		
	N			49		
	Bootstrap	Sesgo			.012	
		Tipo de Error			.073	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior		-.774	
			Superior		-.495	
Creatinina	Coeficiente de correlación			-.482**		
	Significancia bilateral			.000		
	N			49		
	Bootstrap	Sesgo				
		Tipo de Error				
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior			
			Superior			

Tabla S4. Correlación de Spearman de frecuencia respiratoria.					Frecuencia Respiratoria	
Rho de Spearman	Complicación de Influenza	Coeficiente de correlación			.370**	
		Significancia bilateral			.009	
		N			49	
		Bootstrap	Sesgo			-.008
			Tipo de Error			.133
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior		.092
				Superior		.609
	IMC	Coeficiente de correlación			-.071	
		Significancia bilateral			.627	
		N			49	
		Bootstrap	Sesgo			.004
			Tipo de Error			.133
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior		-.316
				Superior		.200
	Porcentaje de Mortalidad	Coeficiente de correlación			-.328*	
Significancia bilateral			.022			
N			49			
Bootstrap		Sesgo			.010	
		Tipo de Error			.131	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior		-.566	
			Superior		-.054	
Frecuencia Respiratoria	Coeficiente de correlación			1.000		
	Significancia bilateral			.		
	N			49		
	Bootstrap	Sesgo			.000	
		Tipo de Error			.000	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior		1.000	
			Superior		1.000	
BUN	Coeficiente de correlación			.368**		
	Significancia bilateral			.009		
	N			49		
	Bootstrap	Sesgo			-.009	
		Tipo de Error			.129	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior		.081	
			Superior		.585	
Creatinina	Coeficiente de correlación			.356*		
	Significancia bilateral			.012		
	N			49		
	Bootstrap	Sesgo				
		Tipo de Error				



Tabla S5. Correlación de Spearman de Nitrógeno Ureico en sangre				BUN	
Rho de Spearman	Complicación de Influenza	Coeficiente de correlación		.534**	
		Significancia bilateral		.000	
		N		49	
		Bootstrap	Sesgo		-.004
			Tipo de Error		.106
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	.306
				Superior	.721
	IMC	Coeficiente de correlación		-.201	
		Significancia bilateral		.167	
		N		49	
		Bootstrap	Sesgo		.002
			Tipo de Error		.149
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.480
Superior				.095	
Porcentaje de Mortalidad	Coeficiente de correlación		-.685**		
	Significancia bilateral		.000		
	N		49		
	Bootstrap	Sesgo		.012	
		Tipo de Error		.073	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.774	
			Superior	-.495	
Frecuencia Respiratoria	Coeficiente de correlación		.368**		
	Significancia bilateral		.009		
	N		49		
	Bootstrap	Sesgo		-.009	
		Tipo de Error		.129	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior	.081	
			Superior	.585	
BUN	Coeficiente de correlación		1.000		
	Significancia bilateral		.		
	N		49		
	Bootstrap	Sesgo		.000	
		Tipo de Error		.000	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior	1.000	
			Superior	1.000	
Creatinina	Coeficiente de correlación		.624**		
	Significancia bilateral		.000		
	N		49		
	Bootstrap	Sesgo			
		Tipo de Error			
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior		
			Superior		

Tabla S6. Correlación de Spearman de Creatinina				Creatinina	
Rho de Spearman	Complicación de Influenza	Coeficiente de correlación		.528**	
		Significancia bilateral		.000	
		N		49	
		Bootstrap	Sesgo		-.007
			Tipo de Error		.114
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	.277
				Superior	.725
	IMC	Coeficiente de correlación		-.230	
		Significancia bilateral		.112	
		N		49	
		Bootstrap	Sesgo		.000
			Tipo de Error		.134
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.507
				Superior	.037
	Porcentaje de Mortalidad	Coeficiente de correlación		-.482**	
		Significancia bilateral		.000	
		N		49	
Bootstrap		Sesgo		.009	
		Tipo de Error		.110	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.670	
			Superior	-.244	
Frecuencia Respiratoria	Coeficiente de correlación		.356*		
	Significancia bilateral		.012		
	N		49		
	Bootstrap	Sesgo		-.007	
		Tipo de Error		.129	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior	.075	
			Superior	.580	
BUN	Coeficiente de correlación		.624**		
	Significancia bilateral		.000		
	N		49		
	Bootstrap	Sesgo		-.017	
		Tipo de Error		.113	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior	.389	
			Superior	.796	
Creatinina	Coeficiente de correlación		1.000		
	Significancia bilateral		.		
	N		49		
	Bootstrap	Sesgo		.000	
		Tipo de Error		.000	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior	1.000	
			Superior	1.000	

Tabla S7. Correlación de Spearman de Edad				Edad	
Rho de Spearman	Complicación de Influenza	Coeficiente de correlación		.512**	
		Significancia bilateral		.000	
		N		49	
		Bootstrap	Sesgo		-.004
			Tipo de Error		.118
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	.256
				Superior	.724
	IMC	Coeficiente de correlación		-.378**	
		Significancia bilateral		.007	
		N		49	
		Bootstrap	Sesgo		.002
			Tipo de Error		.133
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.614
				Superior	-.090
Porcentaje de Mortalidad	Coeficiente de correlación		-.861**		
	Significancia bilateral		.000		
	N		49		
	Bootstrap	Sesgo		.006	
		Tipo de Error		.056	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.940	
			Superior	-.721	
Frecuencia Respiratoria	Coeficiente de correlación		.264		
	Significancia bilateral		.067		
	N		49		
	Bootstrap	Sesgo		-.009	
		Tipo de Error		.143	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.020	
			Superior	.528	
BUN	Coeficiente de correlación		.771**		
	Significancia bilateral		.000		
	N		49		
	Bootstrap	Sesgo		-.013	
		Tipo de Error		.060	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior	.624	
			Superior	.855	
Creatinina	Coeficiente de correlación		.501**		
	Significancia bilateral		.000		
	N		49		
	Bootstrap	Sesgo			
		Tipo de Error			
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior		
Superior					

Tabla S8. Correlación de Spearman de depuración renal calculado por CKD EPI					Depuración Renal CKD-EPI	
Rho de Spearman	Complicación de Influenza	Coeficiente de correlación			<b>-.518**</b>	
		Significancia bilateral			<b>.000</b>	
		N			<b>49</b>	
		Bootstrap	Sesgo			<b>.004</b>
			Tipo de Error			<b>.119</b>
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior		<b>-.719</b>
				Superior		<b>-.253</b>
	IMC	Coeficiente de correlación			<b>.194</b>	
		Significancia bilateral			<b>.183</b>	
		N			<b>49</b>	
		Bootstrap	Sesgo			<b>.001</b>
			Tipo de Error			<b>.140</b>
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior		<b>-.084</b>
				Superior		<b>.470</b>
	Porcentaje de Mortalidad	Coeficiente de correlación			<b>.615**</b>	
		Significancia bilateral			<b>.000</b>	
		N			<b>49</b>	
Bootstrap		Sesgo			<b>-.012</b>	
		Tipo de Error			<b>.089</b>	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior		<b>.415</b>	
			Superior		<b>.764</b>	
Frecuencia Respiratoria	Coeficiente de correlación			<b>-.331*</b>		
	Significancia bilateral			<b>.020</b>		
	N			<b>49</b>		
	Bootstrap	Sesgo			<b>.005</b>	
		Tipo de Error			<b>.136</b>	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior		<b>-.581</b>	
			Superior		<b>-.044</b>	
BUN	Coeficiente de correlación			<b>.753**</b>		
	Significancia bilateral			<b>.000</b>		
	N			<b>49</b>		
	Bootstrap	Sesgo			<b>.017</b>	
		Tipo de Error			<b>.085</b>	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior		<b>-.874</b>	
			Superior		<b>-.540</b>	
Creatinina	Coeficiente de correlación			<b>-.890**</b>		
	Significancia bilateral			<b>.000</b>		
	N			<b>49</b>		
	Bootstrap	Sesgo				
		Tipo de Error				
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior			
Superior						

Tabla S9. Correlación de Spearman de Procalcitonina			Procalcitonina		
Rho de Spearman	Complicación de Influenza	Coeficiente de correlación		.298*	
		Significancia bilateral		.045	
		N		49	
		Bootstrap	Sesgo		.000
			Tipo de Error		.131
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	.025
				Superior	.543
		IMC	Coeficiente de correlación		-.244
			Significancia bilateral		.091
			N		49
	Bootstrap		Sesgo		.001
			Tipo de Error		.142
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.518
	Superior	.055			
	Porcentaje de Mortalidad	Coeficiente de correlación		-.349*	
		Significancia bilateral		.014	
		N		49	
		Bootstrap	Sesgo		.003
			Tipo de Error		.118
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.561
Superior				-.111	
Frecuencia Respiratoria		Coeficiente de correlación		.401**	
	Significancia bilateral		.004		
	N		49		
	Bootstrap	Sesgo		-.005	
		Tipo de Error		.125	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior	.132	
			Superior	.629	
	BUN	Coeficiente de correlación		.438**	
Significancia bilateral		.002			
N		49			
Bootstrap		Sesgo		-.012	
		Tipo de Error		.130	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior	.164	
			Superior	.654	
Creatinina		Coeficiente de correlación		.536**	
	Significancia bilateral		.000		
	N		49		
	Bootstrap	Sesgo			
		Tipo de Error			
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior		
Superior					

Tabla S10. Correlación de Spearman de Frecuencia respiratorio (valor logarítmico)					Log (frecuencia respiratoria)	
Rho de Spearman	Complicación de Influenza	Coeficiente de correlación			.370**	
		Significancia bilateral			.009	
		N			49	
		Bootstrap	Sesgo			-.008
			Tipo de Error			.133
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior		.092
				Superior		.609
	IMC	Coeficiente de correlación			-.071	
		Significancia bilateral			.627	
		N			49	
		Bootstrap	Sesgo			.004
			Tipo de Error			.133
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior		-.316
				Superior		.200
	Porcentaje de Mortalidad	Coeficiente de correlación			-.326*	
		Significancia bilateral			.022	
		N			49	
		Bootstrap	Sesgo			.010
			Tipo de Error			.131
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior		-.566
Superior					-.054	
Frecuencia Respiratoria	Coeficiente de correlación			1.000**		
	Significancia bilateral			.		
	N			49		
	Bootstrap	Sesgo			.000	
		Tipo de Error			.000	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior		1.000	
			Superior		1.000	
BUN	Coeficiente de correlación			.368**		
	Significancia bilateral			.009		
	N			49		
	Bootstrap	Sesgo			-.009	
		Tipo de Error			.129	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior		.081	
			Superior		.585	
Creatinina	Coeficiente de correlación			.356*		
	Significancia bilateral			.012		
	N			49		
	Bootstrap	Sesgo				
		Tipo de Error				

Tabla S11. Correlación de Spearman con fiebre (valor logarítmico)			Log (fiebre)		
Rho de Spearman	Complicación de Influenza	Coeficiente de correlación		-.256	
		Significancia bilateral		.075	
		N		49	
		Bootstrap	Sesgo		.005
			Tipo de Error		.135
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.502
				Superior	.028
	IMC	Coeficiente de correlación		-.150	
		Significancia bilateral		.303	
		N		49	
		Bootstrap	Sesgo		.004
			Tipo de Error		.141
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.410
				Superior	.140
	Porcentaje de Mortalidad	Coeficiente de correlación		.218	
		Significancia bilateral		.133	
		N		49	
		Bootstrap	Sesgo		-.007
			Tipo de Error		.143
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.082
Superior				.483	
Frecuencia Respiratoria	Coeficiente de correlación		.076		
	Significancia bilateral		.606		
	N		49		
	Bootstrap	Sesgo		.015	
		Tipo de Error		.151	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.201	
			Superior	.387	
BUN	Coeficiente de correlación		-.087		
	Significancia bilateral		.551		
	N		49		
	Bootstrap	Sesgo		.003	
		Tipo de Error		.159	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.388	
			Superior	.214	
Creatinina	Coeficiente de correlación		.155		
	Significancia bilateral		.289		
	N		49		
	Bootstrap	Sesgo			
		Tipo de Error			
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior		
Superior					

Tabla S12. Correlación de Spearman con nitrógeno ureico en sangre (valor logarítmico)					Log (BUN)	
Rho de Spearman	Complicación de Influenza	Coeficiente de correlación			.534**	
		Significancia bilateral			.000	
		N			49	
		Bootstrap	Sesgo			-.004
			Tipo de Error			.106
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior		.306
				Superior		.721
	IMC	Coeficiente de correlación			-.201	
		Significancia bilateral			.167	
		N			49	
		Bootstrap	Sesgo			.002
			Tipo de Error			.149
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior		-.480
				Superior		.095
	Porcentaje de Mortalidad	Coeficiente de correlación			-.685**	
Significancia bilateral			.000			
N			49			
Bootstrap		Sesgo			.012	
		Tipo de Error			.073	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior		-.774	
			Superior		-.495	
Frecuencia Respiratoria	Coeficiente de correlación			.368**		
	Significancia bilateral			.009		
	N			49		
	Bootstrap	Sesgo			-.009	
		Tipo de Error			.129	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior		.081	
			Superior		.585	
BUN	Coeficiente de correlación			1.000**		
	Significancia bilateral			.		
	N			49		
	Bootstrap	Sesgo			.000	
		Tipo de Error			.000	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior		1.000	
			Superior		1.000	
Creatinina	Coeficiente de correlación			.624**		
	Significancia bilateral			.000		
	N			49		
	Bootstrap	Sesgo				
		Tipo de Error				
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior			
			Superior			



Tabla S13. Correlación de Spearman de Complicación de Influenza				Complicación Influenza	
Rho de Spearman	Edad	Coeficiente de correlación		.512**	
		Significancia bilateral		.000	
		N		49	
		Bootstrap	Sesgo		-.004
			Tipo de Error		.118
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	.256
				Superior	.724
		Depuración renal por CKD EPI	Coeficiente de correlación		-.518**
			Significancia bilateral		.000
			N		49
	Bootstrap		Sesgo		.004
			Tipo de Error		.119
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.719
				Superior	-.253
	Procalcitonina		Coeficiente de correlación		.288*
			Significancia bilateral		.045
			N		49
		Bootstrap	Sesgo		.000
			Tipo de Error		.131
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	.025
Superior				.543	
Log (Frecuencia Respiratoria)		Coeficiente de correlación		.370**	
		Significancia bilateral		.009	
		N		49	
	Bootstrap	Sesgo		-.008	
		Tipo de Error		.133	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior	.092	
			Superior	.609	
	Log (fiebre)	Coeficiente de correlación		-.256	
		Significancia bilateral		.075	
		N		49	
Bootstrap		Sesgo		.005	
		Tipo de Error		.135	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior		
			Superior		

Tabla S14. Correlación de Spearman de Índice de Masa Corporal				IMC	
Rho de Spearman	Edad	Coeficiente de correlación		-.378**	
		Significancia bilateral		.007	
		N		49	
		Bootstrap	Sesgo		.002
			Tipo de Error		.133
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.614
				Superior	-.090
	Depuración Renal Creatinina	Coeficiente de correlación		.194	
		Significancia bilateral		.183	
		N		49	
		Bootstrap	Sesgo		.001
			Tipo de Error		.140
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.084
				Superior	.470
	Procalcitonina	Coeficiente de correlación		-.244	
		Significancia bilateral		.091	
		N		49	
		Bootstrap	Sesgo		.001
			Tipo de Error		.142
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.518
				Superior	.055
Log (frecuencia respiratoria)	Coeficiente de correlación		-.071		
	Significancia bilateral		.627		
	N		49		
	Bootstrap	Sesgo		.004	
		Tipo de Error		.133	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.316	
			Superior	.200	
Log (fiebre)	Coeficiente de correlación		-.150		
	Significancia bilateral		.303		
	N		49		
	Bootstrap	Sesgo		.004	
		Tipo de Error		.141	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior		
			Superior		

Tabla S15. Correlación de Spearman de porcentaje de desenlace de mortalidad			Desenlace Mortalidad		
Rho de Spearman	Edad	Coeficiente de correlación		<b>-.861**</b>	
		Significancia bilateral		<b>.000</b>	
		N		<b>49</b>	
		Bootstrap	Sesgo		<b>.006</b>
			Tipo de Error		<b>.056</b>
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	<b>-.940</b>
				Superior	<b>-.721</b>
		Depuración Renal Creatinina	Coeficiente de correlación		<b>.615**</b>
	Significancia bilateral		<b>.000</b>		
	N		<b>49</b>		
	Bootstrap		Sesgo		<b>-.012</b>
			Tipo de Error		<b>.089</b>
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	<b>.415</b>
				Superior	<b>.764</b>
	Procalcitonina		Coeficiente de correlación		<b>-.349*</b>
		Significancia bilateral		<b>.014</b>	
		N		<b>49</b>	
		Bootstrap	Sesgo		<b>.003</b>
			Tipo de Error		<b>.118</b>
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	<b>-.561</b>
Superior				<b>-.111</b>	
Log (frecuencia respiratoria)		Coeficiente de correlación		<b>-.326*</b>	
	Significancia bilateral		<b>.022</b>		
	N		<b>49</b>		
	Bootstrap	Sesgo		<b>.010</b>	
		Tipo de Error		<b>.131</b>	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior	<b>-.566</b>	
			Superior	<b>-.054</b>	
	Log (fiebre)	Coeficiente de correlación		<b>.218</b>	
Significancia bilateral		<b>.133</b>			
N		<b>49</b>			
Bootstrap		Sesgo		<b>-.007</b>	
		Tipo de Error		<b>.143</b>	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior		
			Superior		

Tabla S16. Correlación de Spearman de Frecuencia Respiratoria				Frecuencia Respiratoria	
Rho de Spearman	Edad	Coeficiente de correlación		.264	
		Significancia bilateral		.067	
		N		49	
		Bootstrap	Sesgo		-.009
			Tipo de Error		.143
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.020
				Superior	.528
		Depuración Renal Creatinina	Coeficiente de correlación		-.331
	Significancia bilateral		.020		
	N		49		
	Bootstrap		Sesgo		.005
			Tipo de Error		.136
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.581
				Superior	-.044
	Procalcitonina		Coeficiente de correlación		.401**
		Significancia bilateral		.004	
		N		49	
		Bootstrap	Sesgo		-.005
			Tipo de Error		.125
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	.132
Superior				.629	
Log (frecuencia respiratoria)		Coeficiente de correlación		1.000**	
	Significancia bilateral		.		
	N		49		
	Bootstrap	Sesgo		.000	
		Tipo de Error		.000	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior	1.000	
			Superior	1.000	
	Log (fiebre)	Coeficiente de correlación		.076	
Significancia bilateral		.606			
N		49			
Bootstrap		Sesgo		.015	
		Tipo de Error		.151	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior		
			Superior		

<b>Tabla S17. Correlación de Spearman de Nitrógeno ureico en Sangre</b>				<b>BUN</b>	
<b>Rho de Spearman</b>	<b>Edad</b>	<b>Coeficiente de correlación</b>		<b>.771**</b>	
		<b>Significancia bilateral</b>		<b>.000</b>	
		<b>N</b>		<b>49</b>	
		<b>Bootstrap</b>	<b>Sesgo</b>		<b>-.013</b>
			<b>Tipo de Error</b>		<b>.060</b>
			<b>Intervalo de confianza al 95%</b>	<b>Inferior</b>	<b>.624</b>
				<b>Superior</b>	<b>.855</b>
		<b>Depuración Renal Creatinina</b>	<b>Coeficiente de correlación</b>		<b>-.753**</b>
			<b>Significancia bilateral</b>		<b>.000</b>
			<b>N</b>		<b>49</b>
	<b>Bootstrap</b>		<b>Sesgo</b>		<b>.017</b>
			<b>Tipo de Error</b>		<b>.085</b>
			<b>Intervalo de confianza al 95%</b>	<b>Inferior</b>	<b>-.874</b>
		<b>Superior</b>		<b>-.540</b>	
	<b>Procalcitonina</b>	<b>Coeficiente de correlación</b>		<b>.438**</b>	
		<b>Significancia bilateral</b>		<b>.002</b>	
		<b>N</b>		<b>49</b>	
		<b>Bootstrap</b>	<b>Sesgo</b>		<b>-.012</b>
			<b>Tipo de Error</b>		<b>.130</b>
			<b>Intervalo de confianza al 95%</b>	<b>Inferior</b>	<b>.164</b>
<b>Superior</b>	<b>.654</b>				
<b>Log (frecuencia respiratoria)</b>	<b>Coeficiente de correlación</b>		<b>.368**</b>		
	<b>Significancia bilateral</b>		<b>.009</b>		
	<b>N</b>		<b>49</b>		
	<b>Bootstrap</b>	<b>Sesgo</b>		<b>-.009</b>	
		<b>Tipo de Error</b>		<b>.129</b>	
		<b>Intervalo de confianza al 95%</b>	<b>Inferior</b>	<b>.081</b>	
<b>Superior</b>			<b>.585</b>		
<b>Log (fiebre)</b>	<b>Coeficiente de correlación</b>		<b>-.087</b>		
	<b>Significancia bilateral</b>		<b>.551</b>		
	<b>N</b>		<b>49</b>		
	<b>Bootstrap</b>	<b>Sesgo</b>		<b>.003</b>	
		<b>Tipo de Error</b>		<b>.159</b>	
		<b>Intervalo de confianza al 95%</b>	<b>Inferior</b>		
<b>Superior</b>					

Tabla S18. Correlación de Spearman de Creatinina				Creatinina	
Rho de Spearman	Edad	Coeficiente de correlación		.501**	
		Significancia bilateral		.000	
		N		49	
		Bootstrap	Sesgo		-.011
			Tipo de Error		.115
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	.247
				Superior	.694
		Depuración Renal Creatinina	Coeficiente de correlación		-.890**
			Significancia bilateral		.000
			N		49
	Bootstrap		Sesgo		.009
			Tipo de Error		.049
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.952
				Superior	-.772
	Procalcitonina		Coeficiente de correlación		.536**
			Significancia bilateral		.000
			N		49
		Bootstrap	Sesgo		-.003
			Tipo de Error		.111
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	.294
Superior				.733	
Log (frecuencia respiratoria)		Coeficiente de correlación		.356*	
		Significancia bilateral		.012	
		N		49	
	Bootstrap	Sesgo		-.007	
		Tipo de Error		.129	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior	.075	
			Superior	.580	
	Log (fiebre)	Coeficiente de correlación		.155	
		Significancia bilateral		.289	
		N		49	
Bootstrap		Sesgo		.003	
		Tipo de Error		.156	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior		
			Superior		

Tabla S19. Correlación de Spearman de Edad				Edad	
Rho de Spearman	Edad	Coeficiente de correlación		1.000	
		Significancia bilateral		.	
		N		49	
		Bootstrap	Sesgo		.000
			Tipo de Error		.000
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	1.000
				Superior	1.000
		Depuración Renal Creatinina	Coeficiente de correlación		-.699**
			Significancia bilateral		.000
			N		49
	Bootstrap		Sesgo		.012
			Tipo de Error		.087
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.836
				Superior	-.499
	Procalcitonina		Coeficiente de correlación		.343*
			Significancia bilateral		.016
			N		49
		Bootstrap	Sesgo		-.007
			Tipo de Error		.131
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	.072
Superior				.574	
Log (frecuencia respiratoria)		Coeficiente de correlación		.264	
	Significancia bilateral		.067		
	N		49		
	Bootstrap	Sesgo		-.009	
		Tipo de Error		.143	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.020	
			Superior	.528	
	Log (fiebre)	Coeficiente de correlación		-.166	
Significancia bilateral		.256			
N		49			
Bootstrap		Sesgo		.005	
		Tipo de Error		.159	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior		
			Superior		

Tabla S20. Correlación de Spearman de Depuración Renal por CKD EPI				Depuración Renal CKD EPI	
Rho de Spearman	Edad	Coeficiente de correlación		<b>-.699**</b>	
		Significancia bilateral		<b>.000</b>	
		N		<b>49</b>	
		Bootstrap	Sesgo		<b>.012</b>
			Tipo de Error		<b>.087</b>
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	<b>-.836</b>
				Superior	<b>-.499</b>
		Depuración Renal Creatinina	Coeficiente de correlación		<b>1.000</b>
	Significancia bilateral		<b>.</b>		
	N		<b>49</b>		
	Bootstrap		Sesgo		<b>.000</b>
			Tipo de Error		<b>.000</b>
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	<b>1.000</b>
				Superior	<b>1.000</b>
	Procalcitonina		Coeficiente de correlación		<b>-.502**</b>
		Significancia bilateral		<b>.000</b>	
		N		<b>49</b>	
		Bootstrap	Sesgo		<b>.004</b>
			Tipo de Error		<b>.116</b>
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	<b>-.705</b>
Superior				<b>-.256</b>	
Log (frecuencia respiratoria)		Coeficiente de correlación		<b>-.331*</b>	
	Significancia bilateral		<b>.020</b>		
	N		<b>49</b>		
	Bootstrap	Sesgo		<b>.005</b>	
		Tipo de Error		<b>.136</b>	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior	<b>-.581</b>	
			Superior	<b>-.044</b>	
	Log (fiebre)	Coeficiente de correlación		<b>-.042</b>	
Significancia bilateral		<b>.775</b>			
N		<b>49</b>			
Bootstrap		Sesgo		<b>-.005</b>	
		Tipo de Error		<b>.159</b>	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior		
			Superior		



Tabla S21. Correlación de Spearman de Procalcitonina			Procalcitonina		
Rho de Spearman	Edad	Coeficiente de correlación		.343*	
		Significancia bilateral		.016	
		N		49	
		Bootstrap	Sesgo		-.007
			Tipo de Error		.131
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	.072
				Superior	.574
	Depuración Renal Creatinina	Coeficiente de correlación		-.502**	
		Significancia bilateral		.000	
		N		49	
		Bootstrap	Sesgo		.004
			Tipo de Error		.116
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.705
				Superior	-.256
	Procalcitonina	Coeficiente de correlación		1.000	
		Significancia bilateral		.	
		N		49	
		Bootstrap	Sesgo		.000
			Tipo de Error		.000
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	1.000
				Superior	1.000
Log (frecuencia respiratoria)	Coeficiente de correlación		.401**		
	Significancia bilateral		.004		
	N		49		
	Bootstrap	Sesgo		-.005	
		Tipo de Error		.125	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior	.132	
			Superior	.629	
Log (fiebre)	Coeficiente de correlación		.332*		
	Significancia bilateral		.20		
	N		49		
	Bootstrap	Sesgo		-.004	
		Tipo de Error		.125	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior		
			Superior		

Tabla S22. Correlación de Spearman de Frecuencia respiratoria (valor logarítmico)			Frecuencia Respiratoria (log)		
Rho de Spearman	Edad	Coeficiente de correlación		.264	
		Significancia bilateral		.067	
		N		49	
		Bootstrap	Sesgo		-.009
			Tipo de Error		.143
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.020
				Superior	.528
		Depuración Renal Creatinina	Coeficiente de correlación		-.331*
			Significancia bilateral		.020
	N		49		
	Bootstrap		Sesgo		.005
			Tipo de Error		.136
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.581
	Superior	-.044			
	Procalcitonina	Coeficiente de correlación		.401**	
		Significancia bilateral		.004	
		N		49	
		Bootstrap	Sesgo		-.005
			Tipo de Error		.125
Intervalo de confianza al 95%			Inferior	.132	
	Superior	.629			
Log (frecuencia respiratoria)	Coeficiente de correlación		1.000		
	Significancia bilateral		.		
	N		49		
	Bootstrap	Sesgo		.000	
		Tipo de Error		.000	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior	1.000	
Superior	1.000				
Log (fiebre)	Coeficiente de correlación		.076		
	Significancia bilateral		.606		
	N		49		
	Bootstrap	Sesgo		.015	
		Tipo de Error		.151	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior		
Superior					

Tabla S23. Correlación de Spearman de Fiebre (valor logarítmico)			Log (fiebre)		
Rho de Spearman	Edad	Coeficiente de correlación		-.166	
		Significancia bilateral		.256	
		N		49	
		Bootstrap	Sesgo		.005
			Tipo de Error		.159
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.458
				Superior	.162
	Depuración Renal Creatinina	Coeficiente de correlación		-.042	
		Significancia bilateral		.775	
		N		49	
		Bootstrap	Sesgo		-.005
			Tipo de Error		.159
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.361
				Superior	.271
	Procalcitonina	Coeficiente de correlación		.332*	
		Significancia bilateral		.020	
		N		49	
		Bootstrap	Sesgo		-.004
			Tipo de Error		.125
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	.055
				Superior	.555
Log (frecuencia respiratoria)	Coeficiente de correlación		.076		
	Significancia bilateral		.606		
	N		49		
	Bootstrap	Sesgo		.015	
		Tipo de Error		.151	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.201	
			Superior	.387	
Log (fiebre)	Coeficiente de correlación		1.000		
	Significancia bilateral		.		
	N		49		
	Bootstrap	Sesgo		.000	
		Tipo de Error		.000	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior		
			Superior		

Tabla S24. Correlación de Spearman de Nitrógeno ureico en sangre (valor logarítmico)			Log (BUN)		
Rho de Spearman-.75	Edad	Coeficiente de correlación		.771**	
		Significancia bilateral		.000	
		N		49	
		Bootstrap	Sesgo		-.013
			Tipo de Error		.060
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	.624
				Superior	.855
		Depuración Renal Creatinina	Coeficiente de correlación		-.753**
			Significancia bilateral		.000
			N		49
	Bootstrap		Sesgo		.017
			Tipo de Error		.085
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.874
				Superior	-.540
	Procalcitonina		Coeficiente de correlación		.438**
			Significancia bilateral		.002
			N		49
		Bootstrap	Sesgo		-.012
			Tipo de Error		.130
			Intervalo de confianza al 95%	Inferior	.164
Superior				.654	
Log (frecuencia respiratoria)		Coeficiente de correlación		.368**	
		Significancia bilateral		.009	
		N		49	
	Bootstrap	Sesgo		-.009	
		Tipo de Error		.129	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior	.081	
			Superior	.585	
	Log (fiebre)	Coeficiente de correlación		-.087	
		Significancia bilateral		.551	
		N		49	
Bootstrap		Sesgo		.003	
		Tipo de Error		.159	
		Intervalo de confianza al 95%	Inferior		
			Superior		

\*\* La correlación es significativa al nivel 0.01 (bilateral)

\* La correlación es significativa al nivel 0.05 (bilateral)