



Universidad Nacional Autónoma De México.



Facultad De Medicina.

Secretaría de Salud.

Instituto Nacional De Enfermedades Respiratorias
"Ismael Cosío Villegas"

Especialidad en neumología adultos

***Validación de una escala de factores de riesgo asociados a
mortalidad en pacientes con SIRA por Influenza A H1N1***

Tesis

Para obtener el grado de médico especialista en:
Neumología

Presenta:

Dra. Rebeca Oropeza Lutzow

Tutor y Asesor de tesis:

Dra. Carmen Margarita Hernández Cárdenas

Ciudad de México, Agosto 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Secretaría de Salud
Dirección de enseñanza
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
“Ismael Cosío Villegas”
Neumología

Dr. Juan Carlos Vázquez García
Director de Enseñanza.
Profesor Titular de la Especialidad de Neumología.

Dra. Margarita Fernández Vega
Subdirector de Enseñanza.

Dra. María del Carmen Cano Salas
Jefe del Departamento de Posgrado.

Dra. Carmen Hernández Cárdenas
Asesor y tutor de tesis para obtener el título de especialista en
Neumología.
Jefe del departamento de áreas críticas del Instituto Nacional de
Enfermedades Respiratorias.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por todo lo que me ha puesto en mi camino y que me ha permitido crecer en todos los aspectos de mi vida. Gracias por darme a mi maravillosa familia. Gracias a mis padres, quienes me han apoyado en todo momento, que me brindaron la educación y los principios necesarios para prepararme y poder llegar hasta donde estoy, sin todo esto no habría podido formarme ni cumplir mis metas. Gracias por tanto todos estos años y por siempre creer en mi, por darme palabras de aliento y su apoyo y amor incondicional, sin ustedes no estaría aquí.

Karla, gracias por ser como mi hermana y mi cómplice; Romeo, gracias por ser un ejemplo. A los 2, gracias por estar tan cerca y ser mi familia en la Ciudad de México, por adoptarme los fines de semana (aún cuando no querían), por preocuparse y estar presentes desde el principio y más que nada, por darme a mi hermoso sobrino a quien también tengo que agradecer por que, sin saberlo, me animaba en las postguardias; Juan Ramón, gracias por hacerme sonreír cada vez que te veo; gracias por llenarme de tanto amor y así darme esos ánimos para seguir adelante.

Gracias a mi novio Erwin, quien a pesar de no ser médico me apoya como si lo fuera. Gracias por cambiarme la vida sin saberlo y por venir a sacarme de mi rutina, a recordarme que hay otras cosas fuera del Hospital pero a la vez apoyarme y entender esta carrera tan difícil. Gracias por escucharme llorar, desahogarme y sonreír con cada historia pero más que nada por levantarme cuando sentía que no podía más y estar ahí día con día.

Quiero agradecer también a todos mis maestros quienes han sido parte importante en mi formación desde la carrera hasta el día de hoy. Gracias a mi maestro, el Dr. Alfredo Domínguez Peregrina quien supo antes que yo que sería neumóloga y quien me impulsó desde el principio a elegir esta hermosa especialidad. Gracias a mis maestros a lo largo de la residencia (Dr. Paul Flores, Dr. Stanley Vega, Dr. Rafael Hernández, Dra. Renata Báez, Dra. Patricia Castillo, Dr. Carlos Torruco) por todo lo que me han enseñado, por sus consejos, sus palabras de aliento y por creer en mí, han sido una inspiración; agradezco también a mi asesora de tesis, la Dra. Carmen M. Hernández Cárdenas, por confiar en mí para llevar a cabo este trabajo y por

confiar en mí durante mis meses en la Terapia Intensiva. Gracias a todos por sus enseñanzas y su apoyo a lo largo de estos 4 años.

Por último y no menos importante, quiero terminar agradeciéndole a mis compañeros con quienes he recorrido este camino, han sido un gran apoyo en las buenas y en las malas, me han enseñado y me han dado palabras de ánimo, gracias por confiar en mí y la solidaridad; a la dirección de enseñanza por la confianza y así brindarme la oportunidad de estar en este H. Instituto donde he forjado mi conocimiento y he aprendido de sus pacientes a ser neumólogo y sobre todo, ser humano.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
3. JUSTIFICACIÓN.....	11
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	12
5. HIPÓTESIS.....	12
6. OBJETIVOS.....	12
7. MATERIALY MÉTODOS.....	13
8. RESULTADOS.....	15
9. DISCUSIÓN.....	17
10. CONCLUSIONES.....	19
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	20

INTRODUCCIÓN.

Durante el periodo Marzo-Mayo 2019 se presentaron los primeros casos en México de infecciones respiratorias por el virus de origen porcino Influenza A (H1N1), siendo responsable de casos de neumonía grave. Dicha infección causó una alta mortalidad ya que los pacientes requerían estancia en la unidad de cuidados intensivos con apoyo ventilatorio por insuficiencia respiratoria aguda y para otorgar soporte multisistémico¹.

En 2009 se encontró un nuevo virus de influenza con características moleculares de los virus de influenza porcina, aviar y humana de América del Norte, Europa y Asia el cual fue clasificado por la OMS como un evento de salud pública de preocupación internacional ya que fue el responsable de la primera pandemia viral por influenza desde 1968. Para el año 2010 ya era responsable de más de 17 700 muertes con casos confirmados reportados a la OMS².

Posterior a esta pandemia, se han presentado nuevos casos año con año persistiendo las altas tasas de mortalidad y hospitalizaciones. Desde el 2009, no se han encontrado cambios en las cepas circulantes con respecto a las vacunas pero, a pesar de esto, H1N1pdm09 ha continuado circulando y causando enfermedad crítica a nivel mundial con un resurgimiento correspondiente de hospitalizaciones, enfermedades críticas, SIRA y muerte relacionadas.

Como se ha mencionado, el virus de influenza A es un patógeno respiratorio que afecta la salud humana a nivel mundial. Es un virus ARN perteneciente a la familia *orthomyxoviridae*. Se han reconocido hasta la fecha 16 proteínas codificadas por su genoma⁴. Entre ellas la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA) que sobresalen de la envoltura y son la base de su antigenicidad.

A través de la HA, el virus se une a los sialosacáridos presentes en los neumocitos tanto tipo 1 como tipo 2 (alfa 2,3 y alfa 2,6 respectivamente)². Posterior a su ingreso a la célula, la HA se fusiona y libera el ARN genómico viral (ARNv) que sirve como una plantilla para formar un nuevo virión. A su vez el virus causa acumulación intraalveolar de líquido al inhibir los Canales de Na epiteliales (ENaCs); La NA activa el factor de crecimiento beta que genera apoptosis; Finalmente para perpetuar el daño, se estimula la producción de citocinas epiteliales la cuál se ha observado se produce a niveles más elevados en infecciones por A H1N1 pdm09 que en otras cepas¹⁷. Así, el endotelio, se ve afectado por las señales y partículas virales liberadas por el epitelio y células inflamatorias generando una respuesta local contra el virus con más daño que contribuye al edema pulmonar. Una vez que se rompe el enlace de ácido siálico-HA y se libera al virus al torrente

sanguíneo, inicia la respuesta específica por los linfocitos T así como la producción de más citocinas inflamatorias que se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y el daño pulmonar³ por afección de la barrera alveolo-capilar que genera alteración en el intercambio de gases.

La principal complicación de este tipo de infección es la neumonía, la cual puede conducir a neumonitis viral con hipoxemia grave que conlleva a Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA)³ siendo la complicación más grave pudiendo causar choque y lesión renal. En el 2009 este tipo de presentación fue responsable de hasta un 72% de las admisiones a la UCI⁴.

De acuerdo a Berlin, el SIRA se caracteriza por la presencia de radiopacidades bilaterales no completamente explicadas por otras causas que aparecen en el transcurso de una semana con aparición o empeoramiento de sintomatología respiratoria, además de insuficiencia respiratoria no explicada por falla cardíaca o sobrecarga de líquidos con una PaO₂/FiO₂ menor a 300mmHg con un PEEP igual o mayor a 5. La relación PaO₂/FiO₂ no únicamente define al SIRA sino que también es útil para la clasificación de la gravedad del mismo en leve (menor a 300 mmHg), moderada (menor a 200mmHg) y grave (menor a 100mmHg)^{7,8}.

Se ha observado en diferentes cohortes, que los pacientes afectados en su gran mayoría eran sanos, jóvenes, con un cuadro compatible con enfermedad similar a influenza y una rápida progresión. La causa por la cual se cree que se ve más afectado este grupo etario además de la falta de vacunación⁶ es probablemente a la exposición de pacientes mayores a 65 años a virus antigénicamente similares a influenza lo que crea el desarrollo cruzado de anticuerpos².

Previamente no existían factores de riesgo conocidos para la adquisición de esta infección, sin embargo a lo largo de los años se ha documentado la persistencia de las mismas características en los diferentes periodos. Aproximadamente la mitad de los pacientes que fallecen por infección de este virus no tienen condiciones médicas coexistentes siendo únicamente la obesidad la comorbilidad más comúnmente encontrada y asociándose a su vez con mayor riesgo de presentar enfermedad grave con necesidad de ingreso a UCI probablemente debido a los efectos inmunológicos adversos que la acompañan⁵. La obesidad se ha relacionado con mayor estancia prolongada comparada con aquellos pacientes no obesos¹⁶ lo que repercute en el pronóstico por el alto riesgo de infecciones nosocomiales, a las cuales son también más susceptibles por su condición.

Con respecto a los hallazgos de laboratorio, se ha observado un peor pronóstico en aquellos pacientes con niveles elevados de creatinina, LDH y CPK, ésta última probablemente secundaria a mionecrosis inducida por la

invasión viral¹¹ que puede incrementar la lesión renal en valores elevados²⁰. Usualmente se encuentran con cifra leucocitaria normal o disminuida hasta en un 50% de los casos.

La mortalidad asociada a ventilación mecánica invasiva alcanza cifras de hasta el 58% de los casos⁵ teniendo relación proporcional con una mayor puntuación en escalas de APACHE II y SOFA e inversa a la relación PaO₂/FiO₂ al momento de su ingreso a UCI.⁶

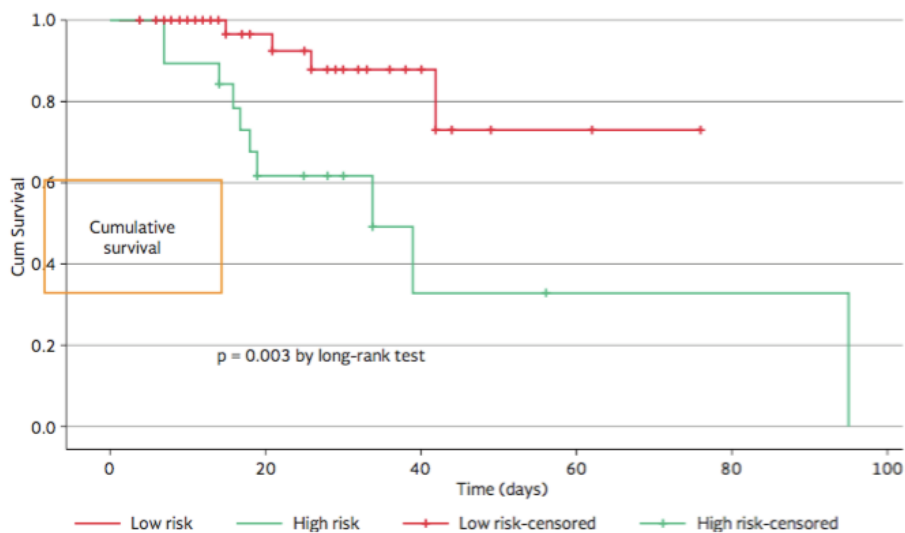
El tratamiento temprano con oseltamivir (dentro de hasta las primeras 72hrs)¹⁰ puede reducir la duración de la hospitalización y el riesgo de progresión a enfermedad grave que requiera ingreso a UCI¹⁴ por lo que ante la sospecha de infección por A H1N1 Pdm09 se deberá iniciar lo antes posible a pesar de no contar con el diagnóstico definitivo por medio de PCR y sólo con base a la probabilidad de presentar dicha infección en periodos reconocidos de alta actividad por este virus¹⁵.

Con respecto al tratamiento antibiótico, no está recomendado en este grupo de pacientes, a diferencia de aquellos con neumonía adquirida en la comunidad de origen bacteriano donde su inicio temprano se ha comprobado que disminuye la mortalidad¹⁹. Estos pacientes suelen cursar con coinfecciones bacterianas las cuales están presentes hasta en un 40% de los casos siendo los agentes etiológicos más comúnmente encontrados *staphylococcus aureus* meticilino resistente, *streptococcus pneumoniae* y *S. pyogenes*¹⁸. Es de suma importancia distinguir a su ingreso a aquellos que puedan cursar con una infección bacteriana agregada para iniciar el tratamiento dirigido hacia los agentes más comunes, y disminuir la mortalidad del paciente. En este punto entra en utilidad la procalcitonina la cual en presencia de coinfección bacteriana se ha observado significativamente elevada^{5, 10, 18}.

Son muchos los factores y condiciones que afectan la evolución de esta enfermedad, los cuales a su vez aumentan la mortalidad observándose la persistencia de los mismos a lo largo de las diferentes series de estudio en el transcurso de los años. Por este motivo y debido a que actualmente no existen escalas pronósticas para determinar la gravedad de la neumonía causada por este virus, se realizó un estudio donde se analizaron las características clínicas y predictores asociados a mortalidad para generar una escala de predicción que servirá para determinar al momento de ingreso a UCI qué pacientes presentarán un curso más agresivo de la enfermedad, siendo útil su conocimiento para la toma de decisiones con respecto al tratamiento¹.

De acuerdo a los hallazgos estadísticamente significativos entre la población que falleció y los sobrevivientes, se generó dicha escala que clasifica a los pacientes en un riesgo alto o bajo según la puntuación que reciba ante la presencia de ciertas características (Tabla 1).

Tabla 1: Con un corte de 0-1 puntos y 2-3 puntos respectivamente. La puntuación se otorgará ante la presencia de edad por arriba de 55 años, LDH >700 y leucocitosis por arriba de 12000¹.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Con base al estudio previamente mencionado, ya conociendo las características clínicas y los factores de riesgo que repercuten en la evolución de la enfermedad en pacientes con SIRA por influenza A H1N1 pdm09 se realizará una validación de la escala de factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados en la UCIR del INER en la temporada 2016-2017, 2017-2018 y 2018-2019 para identificar desde su ingreso a aquellos que presentarán un curso más agresivo de la enfermedad siendo útil para la toma de decisiones en cuanto al manejo que se les otorgará ya que se pueden beneficiar de diferentes intervenciones terapéuticas de acuerdo a la gravedad de la enfermedad.

JUSTIFICACIÓN.

El SIRA es una entidad de origen multifactorial siendo una de las principales causas la neumonía de origen viral⁸. Es bien sabido que Influenza A H1N1 pdm09 es causante de esta entidad clínica siendo responsable de altos porcentajes de ingresos a UCI persistiendo igual las altas tasas de mortalidad desde su aparición en la pandemia del 2009⁴. Desde entonces a la actualidad se han realizado múltiples estudios donde se describen las características que ponen a los pacientes en mayor riesgo de presentar la enfermedad y sus complicaciones más graves. Por lo que el conocimiento de éstos no sólo nos ayuda a evaluar a los pacientes que se encuentran en riesgo de presentar la infección sino también a aquellos que pueden verse más afectados por la misma.

Tanto como niveles elevados de LDH, edad por arriba de 55 años de edad y la presencia de leucocitosis se han asociado con una mayor puntuación en una escala de mortalidad con una diferencia estadísticamente significativa (p 0.003) en la supervivencia acumulada. Sin embargo no ha sido posible realizar la validación externa de dicha escala.

Identificar de forma temprana a los pacientes que se encuentran en alto riesgo de una enfermedad más agresiva de acuerdo a la escala de mortalidad, permite una mejor toma de decisiones con respecto al tratamiento que repercute sobre dicho riesgo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuáles son los factores de riesgo identificados en la cohorte 2013-2014 que prevalecen en las distintas cohortes 2016-2017, 2017-2018 y 2018-2019 y que pueden predecir mortalidad al momento del ingreso a UCI?

HIPÓTESIS.

Los factores de riesgo identificados en la cohorte 2013-2014 son factores de riesgo que prevalecen en las distintas cohortes 2016-2017, 2017-2018 y 2018-2019 y predicen mortalidad al momento del ingreso.

OBJETIVOS.

General:

Validar la escala de predicción de riesgo de mortalidad en pacientes con SIRA moderado-grave por Influenza A H1N1 pdm09.

Específicos:

Describir las características demográficas, de la ventilación mecánica y la evolución clínica de la cohorte de pacientes con SIRA moderado-grave por influenza A H1N1 en los periodos 2016-2017, 2017-2018 y 2018-2019.

MATERIAL Y MÉTODOS.

- A. Lugar del estudio:** Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.
- B. Descripción de la población de estudio:** Se incluirán pacientes (hombres ó mujeres) mayores de edad con diagnóstico de SIRA moderado-grave de acuerdo a los criterios de Berlín 2012.
- C. Procedimientos del estudio:** Se recabarán del expediente de cada paciente las características demográficas, clínicas y asociadas a ventilación mecánica así como el curso de la enfermedad durante su estancia en la UCIR del INER.
- D. Número necesario de sujetos de investigación:** Muestra a conveniencia. Se incluirán los pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios del INER en el periodo de influenza 2016-2017, 2017-2018 y 2018-2019 con SIRA moderado-grave por influenza A H1N1.
- E. Criterios de inclusión y exclusión**
- Criterios de inclusión
- Hombres o mujeres de >18 años de edad.
 - Diagnóstico de SIRA de acuerdo a los criterios de Berlín 2012.
 - PCR (+) para Influenza A H1N1 en exudado nasofaríngeo o aspirado bronquial.
 - Pacientes que hayan recibido manejo en la UCIR de INER.

Criterios de exclusión

- Pacientes que no hayan requerido manejo avanzado de la vía aérea.
- Pacientes con neumonía por Influenza con SIRA leve.

RESULTADOS.

Se recolectaron los datos de aquellos pacientes incluidos en los diferentes periodo de influenza iniciando en el 2016 y concluyendo en 2019, se registraron un total de 140 pacientes con SIRA moderado-grave por influenza, de los cuales sólo 128 fueron elegibles para el análisis. En la Figura 1, se observa el diagrama de flujo de la selección de los pacientes.

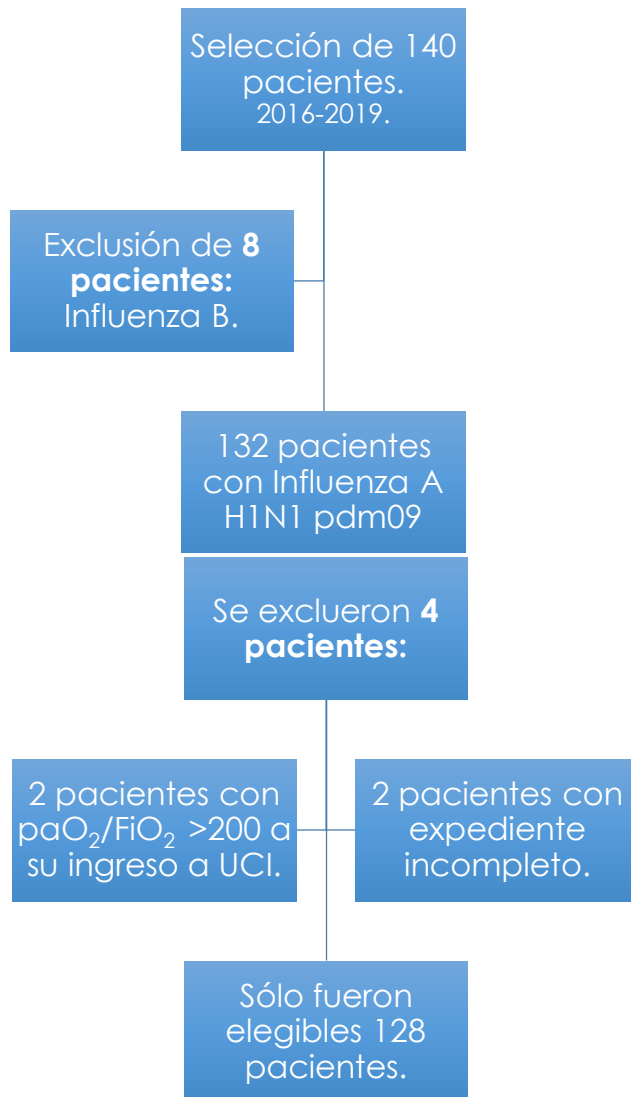


Figura 1. Diagrama de flujo que muestra la selección de pacientes inicial, pacientes excluidos y los motivos de exclusión, así como el número de pacientes incluidos en el análisis final de datos

De los 128 pacientes seleccionados con diagnóstico de SIRA moderado-grave por Influenza AH1N1 pdm09 para el análisis, el 68% fueron hombres con un promedio de edad de 49 años (± 5) Cuadro 1. Sólo dos pacientes se habían aplicado la vacuna contra influenza y el 90.6% de los pacientes presentaba un IMC igual o mayor a 25, lo que significa que la mayor parte de la población padecía sobrepeso u obesidad.

Cuadro 1. Características de los pacientes

Variable	Población total
Edad	49
Sexo hombre n (%)	87 (68%)
Vacuna	2 (1.5%)
IMC = o > a 25	116 (90.6%)
Atención médica previa	114 (89%)
Antibiótico previo	108 (84.3%)
Diabetes	24 (18.7%)
Enf. Pulmonar	10 (12.8%)
HAS	24 (18.7%)
Otros	3 (0.2%)
Tabaquismo	49 (38.2%)
PaFiO2 <100	41 (32%)

En su mayoría habían recibido atención médica previa (89%) sin embargo muy pocos habían recibido tratamiento antiviral siendo la mayor parte de los tratamientos otorgados con antibióticos (84.3%). La comorbilidad más común fue la obesidad (66%) seguida de diabetes e hipertensión (ambos en un 18.7%). Sólo 10 pacientes (12.8%) contaban con neumopatía diagnosticada, siendo asma la más común con 4 pacientes.

Al momento de su ingreso a terapia intensiva sólo 41 pacientes (32%) se encontraban con una PaO₂/FiO₂ por debajo de 100, correlacionando esto con el 53.1% de los pacientes con peep mayor a 10 al momento de su ingreso. Sólo el 33.5% de los pacientes se pronaron a su llegada a UCI. El 38.2% de los pacientes ya presentaban lesión renal aguda al momento de su ingreso a UCI.

El promedio de estancia en UCI fue de 20 días. Sólo 24 pacientes fallecieron durante el tiempo que se incluye en este estudio para una mortalidad reportada del 18.75% en los 3 periodos y sólo 2 de los pacientes fallecieron posterior a su egreso de la Unidad de Cuidados Intensivos.

DISCUSIÓN.

En este estudio, presentamos las características clínicas al momento de ingreso a UCI y los factores que, de acuerdo a un estudio previamente realizado, se asocian con mayor mortalidad en aquellos pacientes con diagnóstico de SIRA por influenza A H1N1.

Si bien es sabido que el manejo de esta enfermedad que una vez se presentó como una pandemia con altas tasas de mortalidad ha sido variable a lo largo de los años, no podemos descartar el hecho de que hasta la fecha persiste causando altas tasas de morbilidad y mortalidad.

Se observa en el presente estudio que los pacientes más afectados son pacientes jóvenes, que no cuentan con la vacuna para este agente causal por lo tanto se presentan con formas graves de la enfermedad. Por otra parte el tratamiento inicial que recibieron en su mayoría fue antibiótico permitiendo la progresión de la enfermedad. Es bien sabido que la administración temprana de oseltamivir disminuye el riesgo de complicaciones por lo tanto la demora del inicio del mismo correlaciona con la presentación grave de la enfermedad concluyendo que el uso indiscriminado de antibióticos contribuye a la demora de la admisión hospitalaria y el aumento de las lesiones a nivel pulmonar.

La obesidad sigue presentándose en un alto porcentaje de pacientes (66%) y su prevalencia sugiere un mayor riesgo de infección por este virus así como de coinfecciones durante su estancia hospitalaria por el inmunocompromiso que presentan.

La lesión renal aguda se ha descrito como complicación común en pacientes con Influenza A H1N1 Pdm09 y como un factor independiente que predice mortalidad. En nuestra cohorte el 38.2% de los pacientes presentó AKI al momento de su admisión siendo mayor la estancia en UCI y complicaciones en este grupo de pacientes. Sin embargo esto no correlaciona directamente como factor pronóstico de mortalidad.

Son muchos los factores de riesgo asociados a una forma de presentación grave de esta infección sin embargo de acuerdo a estudios previos podemos predecir la mortalidad de los pacientes que presentan leucocitosis, LDH elevada y una edad mayor a 55 años. Como podemos observar la mortalidad a lo largo de los años ha disminuido, esto probablemente asociado al mayor conocimiento de la enfermedad en comparación con la pandemia en el 2009, de tal forma que se puede predecir el comportamiento de la misma y tomar medidas que prevengan dichas manifestaciones. A pesar de la disminución en la mortalidad a lo largo de los años, podemos observar la correlación que existe al momento

de su ingreso a terapia intensiva con la variables previamente descritas ya que aquellos pacientes que presentan un curso más agresivo de la enfermedad son aquellos mayores a 60 años de edad, que presentan coinfección al momento de su ingreso la cual a su vez se refleja en la leucocitosis concordante con niveles elevados de procalcitonina. Sin embargo, podemos observar que al menos al momento de su ingreso a terapia los pacientes no presentaban niveles tan elevados de LDH como previamente lo hacían, sin embargo 40 pacientes de los 128 que se incluyeron en este estudio, presentaron niveles por arriba de 700, de éstos 40 pacientes el 27.5% fallecieron, es decir el 45% de los pacientes que fallecieron presentaban niveles mayores de LDH incluso por arriba de 1000. En estudios previos se ha sugerido que el aumento sérico de LDH se debe al flujo pulmonar de la misma hacia el torrente sanguíneo esto debido al compromiso de la membrana alveolocapilar por lo que puede considerarse un reflejo de la gravedad de la lesión pulmonar.

CONCLUSIÓN.

La infección por influenza A H1N1 pdm09 sigue siendo un problema de salud grave ya que condiciona altas tasas de mortalidad y morbilidad por lo que es importante identificar ciertos factores de riesgo al momento del ingreso de los pacientes a la unidad de cuidados intensivos como predictores de mortalidad como lo son la leucocitosis, niveles elevados de LDH (>700) y edad 55 años o mayor. Este modelo es útil para estratificar la gravedad de la paciente y contribuyen a la toma de decisiones con respecto al tratamiento, influyendo de forma directa con el pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Hernández-Cárdenas, Serna-Secundino. Acute Respiratory Distress Syndrome Secondary to Influenza A(H1N1)pdm09: Clinical Characteristics and Mortality Predictors. *Rev Inves Clin.* 2016; 68:235-44.
2. Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection Writing. *N Engl J Med* 2010; 362:1708-19.
3. Kirsty R Short, Edwin J B Veldhuis Kroeze. Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 57–69.
4. Hui Li, Bin Cao. Pandemic and Avian Influenza A Viruses in Humans Epidemiology, Virology, Clinical Characteristics and Treatment Strategy. *Clin Chest Med* 38 (2017) 59–70.
5. Perez-Padilla, De la Rosa-Zamboni. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361:680-9.
6. Critically Ill Patients With Influenza A(H1N1)pdm09 Virus Infection in 2014. *JAMA* April 2, 2014 Volume 311, Number 13.
7. The ARDS definition task forcé. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*, June 20, 2012—Vol 307, No. 23.
8. Taylor Thompson, Rachel Chambers. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2017; 377:562-72.
9. Acute respiratory distress syndrome Sweeney, Rob Mac et al. *The Lancet* , Volume 388 , Issue 10058 , 2416 – 2430) (Bellani et al. Epidemiology, patterns care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. February 23, 2016, Vol 315, No. 8.).
10. Ribeiro A, Guedes A. Et al. Risk Factors for Death from Influenza A (H1N1)pdm09, State of SaO Paulo, Brazil, 2009. *PLoS ONE* 10(3), 2015.
11. Singh U, Scheld WM. Infectious etiologies of rhabdomyolysis: three case reports and review. *Clin Infect Dis.* 1996; 22(4): 642-649.
12. Echevarría-Zuno S, Mejía-Aranguré JM, Mar-Obeso AJ, et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *Lancet* 2009; 374: 2072-9
13. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009:
14. Patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A (H1N1) New York city, May 2009 *Morb Mortal Mkly Rep* 2010; 58: 1436-40
15. Harper, S. Bradle, J. Seasonal Influenza in Adults and Children – Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. 2009.
16. L Fezeu. C. Julia. Obesity is associated with higher risk of intensive care unit admission and death in influenza A (H1N1) patients: A systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews* (2011) 12, 653-659.
17. Gao R. Bhatnagar J. Cytokine and Chemokine Profiles in Lung Tissues from Fatal Cases of 2009 Pandemic Influenza A (H1N1): Role of the Host Immune Response in Pathogenesis. *The American Journal of Pathology*, Vol. 183, No 4, October 2013.
18. Pfister, R. Kochanek, M. Procalcitonin for diagnosis of bacterial pneumonia in critically ill patients during 2009 H1N1 influenza pandemic: A prospective cohort study, systematic review and individual patient data meta-analysis. *Critical Care*

2014.

19. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG: Antibiotic administration in community-acquired pneumonia. *Chest* 2004, 126:320–321.
20. Zimmerman J. Shen, M. Rhabdomyolysis. *Chest* 144(3); September 2013.