

Brote Inusitado de Neumonía de la Comunidad Durante una Epidemia de Influenza en el Paraguay

Unusual Outbreak of Pneumonia in the Community During an Influenza Epidemic in Paraguay

Real Delor R*, Leguizamón C*, León O*, Galeano R*, González N*, Aid J*
*Departamento de Medicina Interna, Hospital Nacional (Itauguá, Paraguay)

RESUMEN

la pandemia de Influenza por el virus H1N1 afectó a la población del Paraguay a partir de la primera semana de julio del 2009. La misma se acompañó de un brote inusitado de neumonía de la comunidad.

Objetivos: describir las características demográficas y clínicas de un brote de neumonía de la comunidad durante la pandemia de influenza H1N1.

Metodología: estudio observacional, descriptivo, prospectivo, que incluyó a 97 sujetos adultos, portadores clínicos de enfermedad tipo influenza acompañada de neumonía aguda de la comunidad, internados en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional (Itauguá) durante los meses de Julio y Agosto del 2009.

Resultados: predominio del sexo femenino (66%), edad media 42±17 años. Las comorbilidades más frecuentes fueron: hipertensión arterial (39,2%), edad mayor a 60 años (17,5%), gestación (14,4%). Las características clínicas y laboratoriales más frecuentes fueron: afectación pulmonar bilateral (95,4%), leucopenia, hipertransaminemia (14,4%), miocarditis (22,2%). En las radiografías de tórax predominó el infiltrado intersticial bilateral (58,8%). La mayor parte de los hemocultivos (96%) fue negativo. La mortalidad observada fue 2,1%.

Conclusiones: este brote determinó gran morbilidad pero baja mortalidad.

Palabras clave: enfermedad tipo influenza, neumonia aguda de la comunidad, comorbilidad

ABSTRACT

Pandemic Influenza H1N1 virus affected the population of Paraguay in the first week of July 2009. It was accompanied by an unusual outbreak of community-acquired pneumonia.

Objectives: To describe the demographic and clinical characteristics of an outbreak of pneumonia in the community during the pandemic of H1N1 influenza.

Methods: observational, descriptive and prospective study, involving 97 adult subjects, clinical carriers of influenza-like illness accompanied by acute community-acquired pneumonia, hospitalized in the Department of Internal Medicine (National Hospital, Itauguá) during the months of July and August 2009.

Results: predominance of females (66%), mean age 42±17 years. The most frequent comorbidities were: arterial hypertension (39,2%), age over 60 years (17,5%), pregnancy (14,4%). The clinical and laboratory characteristics were: bilateral

pulmonary involvement (95,4%), leukopenia, hypertransaminemia (14,4%), myocarditis (22,2%). On chest radiographs predominated bilateral interstitial infiltrate (58,5%). Most of the blood cultures were negative. The mortality rate was 2,1%.

Conclusions: this outbreak identified high morbidity but low mortality.

Keywords: influenza-like illness, acute community-acquired pneumonia, comorbidity

INTRODUCCIÓN

En marzo del 2009 se verifica un brote agudo de infecciones respiratorias en las zonas rurales pequeñas de la comunidad mexicana de La Gloria, Veracruz. Entre el 15 y 17 de abril, el Ministerio de Salud de México recibió la notificación de grupos de sujetos de la Ciudad de México y San Luis Potosí con neumonía grave, rápidamente progresiva. Entre el 22 y 24 de abril, un nuevo virus de influenza A (H1N1) fue identificado en 2 niños en los Estados Unidos, provenientes de México.¹

Durante marzo y mayo, el Sistema Nacional de Vigilancia de México identificó a 41.998 personas con infecciones respiratorias agudas, de los cuales 5.337 (12,7%) fueron confirmados como portadores de influenza A (H1N1) de la infección por el método de transcripción reversa de la cadena de la polimerasa. Esta cepa se hallaba fuera de circulación desde 1957.²

Desde el 1 de junio de 2009, 64 países de todo el mundo informaban de al menos 1 caso confirmado por laboratorio de infección humana por con el nuevo virus de la gripe A (H1N1). La pandemia estaba en marcha. Por todo el mundo se reportan casos de influenza acompañada de neumonía severa, que afecta a sujetos jóvenes y sin comorbilidades.^{3,4,5,6,7,8}

En el Paraguay, el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social elabora un Plan Nacional de preparación y respuesta a la pandemia de influenza.^{9,10} El Hospital Nacional (Itauguá, Paraguay), centro de mayor complejidad de la red de salud pública del país, difunde el *Manual de manejo de infecciones respiratorias agudas*.¹¹ Asimismo, ante la consulta masiva de pacientes con influenza, muchos de ellos con insuficiencia respiratoria, habilita el 6 de julio 2009 un pabellón de 20 camas para la atención y aislamiento de pacientes adultos con sospecha de influenza y criterios de internación.

La estrategia para enfrentar a la pandemia en el país requería, en primer lugar, identificar a los portadores clínicos de Enfermedad tipo influenza, a confirmar con métodos laboratoriales si existieren los recursos. Si el caso era sospechoso, se recomendaba estadificar el estado clínico del afectado. Para ello, se crearon 4 niveles de gravedad (ver anexo 1). El grupo 1 incluía a los sujetos con influenza, estables, sin factores de riesgo ni signos de insuficiencia respiratoria, que debían ser tratados ambulatoriamente. El grupo 2 correspondía a los enfermos con factores de riesgo, que debían ser hospitalizados en centros no necesariamente complejos. El grupo 3 correspondía a los sujetos con signos de alarma relacionados a inestabilidad hemodinámica o insuficiencia respiratoria, a quienes se recomendaba internación en un centro de mayor complejidad. El grupo 4 individualizaba a los pacientes con necesidad de internación en terapia intensiva, por presentar falla multiorgánica, alteración del sensorio, necesidad de asistencia respiratoria mecánica ó inestabilidad hemodinámica.^{9,10,11}

El propósito de esta publicación es difundir la experiencia médica del Departamento de Medicina Interna durante la internación de sujetos adultos con sospecha de influenza que corresponden a los grupos 2 y 3 antes mencionados.

Objetivos

1. Describir las características demográficas de una muestra de adultos afectados por brote inusitado de neumonía de la comunidad durante una epidemia de influenza.
2. Determinar las comorbilidades asociadas a una muestra de adultos afectados por brote inusitado de neumonía de la comunidad durante una epidemia de influenza.
3. Describir las características clínicas, laboratoriales y radiológicas de una muestra de adultos afectados por brote inusitado de neumonía de la comunidad durante una epidemia de influenza.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: estudio observacional descriptivo, prospectivo, de corte transverso.

Población de estudio: varones y mujeres, mayores de 15 años, con sospecha de enfermedad tipo influenza y neumonía aguda de la comunidad, internados en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional entre el 6 de julio y 31 de agosto del 2009.

Criterios de inclusión: el diagnóstico de Enfermedad tipo Influenza se realizó por todo cuadro clínico con aparición súbita de fiebre mayor 38°C y tos, más algunos de los siguientes síntomas: mialgias, dolor de garganta, cefalea. El diagnóstico de Neumonía se realizó por todo cuadro clínico de disnea aguda, presencia de rales crepitantes o subcrepitantes a la auscultación, radiografía de tórax con nuevo infiltrado pulmonar, hipoxia determinada por oximetría de pulso ó gasometría arterial.^{10,11}

Criterios de exclusión: pacientes con Enfermedad tipo Influenza con insuficiencia respiratoria grave, falla hemodinámica o trastornos del sensorio, que requirieron internación en la Unidad de Cuidados Intensivos. Se consideró insuficiencia respiratoria grave a la presencia de quejido espiratorio, retracción torácica generalizada, cianosis central, aleteo nasal, incapacidad de mantener una saturación de oxígeno mayor de 92% con un aporte de oxígeno mayor 60%.^{10,11}

Muestreo: no probabilístico, de casos consecutivos.

Variabes: datos demográficos, antecedente anual de vacunación contra influenza, presencia de comorbilidades, retraso en el inicio de la administración de oseltamivir, signos vitales y hallazgos semiológicos al ingreso, laboratorio de rutina, gasometría arterial al ingreso (sin oxigenoterapia), hallazgos radiográficos y estado al alta.

Reclutamiento: los pacientes adultos ingresados con sospecha clínica de Enfermedad tipo Influenza y criterios de Neumonía aguda eran sometidos a dos hemocultivos y tratados con: oseltamivir 75 mg cada 12 hs por vía oral, cefalosporina de tercera generación vía endovenosa, macrólido o levofloxacina vía oral. El laboratorio de rutina, la radiografía de tórax y el electrocardiograma se determinaban el día del ingreso. La gasometría arterial era extraída antes de la oxigenoterapia.

Gestión de datos: las variables fueron extraídas de las fichas clínicas, registradas en planilla electrónica y sometidas a estadística descriptiva con los programas informáticos Microsoft Office Excel 2007[®] y Epi Info 2000[®] (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta) . Las variables nominales se expresan como porcentajes y las cuantitativas como medias y desvío estándar con intervalo de confianza 95%.

Cálculo del tamaño de muestra: se utilizó el programa informático Epi Info 2000[®]. La presencia de comorbilidades se utilizó como principal variable de estudio. Según referencias recientes de Perez-Padilla R en México³ la presencia de comorbilidades se detectó en 40% de los casos de insuficiencia respiratoria aguda asociada a influenza. Para un universo de 150 sujetos, precisión 10%, intervalo de confianza 95%, el tamaño de muestra mínimo fue 57 sujetos.

Cuestiones éticas: se mantuvo al máximo la confidencialidad. Se respetaron los Principios de la Bioética.

RESULTADOS

Ingresaron al estudio 97 casos, sobre todo del sexo femenino: 64 casos (66%). La edad media fue 42 ± 17 años, con rango de 15 a 82 años. La procedencia predominante correspondió a ciudades circunvecinas del Hospital Nacional, predominando Itauguá 24 casos (24%), Capiatá 14 casos (14%), Itá 13 casos (13%).

Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial (39,2%) y la edad mayor a 60 años (17,5%), aunque 31 sujetos (32%) no presentó ningún factor de riesgo. Algunos pacientes presentaban simultáneamente varios factores de riesgo (tabla 1).

Tabla 1: Factores de riesgo asociados a Enfermedad tipo Influenza y Neumonía aguda de la comunidad (n=97)

| Factores de riesgo | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------------------|------------|------------|
| Hipertensión arterial | 38 | 39,2% |
| Edad > 60 años | 17 | 17,5% |
| Gestaciones | 14 | 14,4% |
| Tabaquismo | 12 | 12,4% |
| Diabetes mellitus | 10 | 10,3% |
| Asma bronquial | 9 | 9,3% |
| Etilismo | 8 | 8,2% |
| Cardiopatías | 6 | 6,2% |
| Obesidad | 4 | 4,1% |
| Otros riesgos | 4 | 4,1% |

El tiempo transcurrido entre el inicio de la fiebre y la consulta fue $5,3 \pm 3,3$ días, el tiempo entre el inicio de la disnea y la consulta en el Hospital fue $4,2 \pm 3,8$ días. Si se considera la recomendación de iniciar antivirales ante la sospecha de Enfermedad tipo Influenza, el retraso del inicio de oseltamivir fue $5,5 \pm 3,2$ días.

El antecedente de vacunación antigripal se detectó en 17 pacientes (17,5%). Sólo el 18,2% de los portadores de factores de riesgo tenían vacuna contra la influenza estacional.

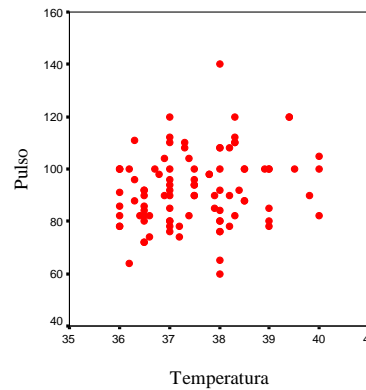
Al ingreso, los pacientes mostraron estabilidad hemodinámica (tabla 2).

Tabla 2: Características hemodinámicas de pacientes con Enfermedad tipo Influenza y Neumonía aguda de la comunidad (n=97)

| Signos vitales | Media \pm DS |
|----------------|------------------|
| P A sistólica | 123,4 \pm 21,9 |
| P A diastólica | 76,5 \pm 13,2 |
| Pulso | 92,3 \pm 13,9 |
| Respiración | 27,5 \pm 5,2 |
| Temperatura | 37,5 \pm 1,1 |

Llamó la atención la falta de correlación entre la fiebre y la frecuencia cardiaca: $r=0,2$ (p 0,02 correlación de Pearson) (gráfico 1).

Gráfico 1: Correlación entre temperatura y pulso en pacientes con Enfermedad tipo Influenza y Neumonía aguda de la comunidad (n=97)



Las características semiológicas pulmonares de los pacientes se caracterizaron por la presencia de rales crepitantes/subcrepitantes bilaterales (tabla 3).

Tabla 3: Características semiológicas de pacientes con Enfermedad tipo Influenza y Neumonía aguda de la comunidad (n=)

| Semiología pulmonar | Frecuencia (%) |
|----------------------------|----------------|
| Crepitantes/subcrepitantes | 88 (90,7%) |
| Roncus | 24 (24,7%) |
| Sibilancias | 48 (49,5%) |
| Soplo tubario | 4 (4,1%) |
| Derrame pleural | 2 (2,1%) |

La afectación semiológica pulmonar dominante fue la bilateral: 83 casos (95,4%).

Entre los hallazgos laboratoriales, destacan la ausencia de linfocitosis, las enzimas hepáticas y musculares elevadas (tabla 4).

Tabla 4: Características laboratoriales de pacientes con Enfermedad tipo Influenza y Neumonía aguda de la comunidad (n=97)

| Parámetro laboratorial | Media ± DS | Valores normales |
|------------------------|-----------------|------------------|
| Hemoglobina | 13,1±1,8 g/uL | 12 - 18 |
| Hematocrito | 39,2±5,3 % | 37 - 51 |
| Leucocitos | 8766±4326/uL | 4100 - 10900 |
| Neutrófilos | 76±11 % | 45 - 75% |
| Linfocitos | 19±11 % | 15 - 45% |
| Plaquetas | 247247±91605/uL | 140000-440000 |
| Eritrosedimentación | 50±81mm | 10 - 15 |
| Proteína C reactiva | 7,4±8,2 mg/dL | 0 - 0,9 |
| Glucosa | 129±65 mg/dL | 70 - 110 |
| Urea | 34,6±25 mg/dL | 10 - 20 |
| Creatinina | 1,3±1,2 mg/dL | 0,6 - 1,3 |
| Alanintransferasa | 39±51 IU/L | 10 - 40 |
| Aspartatotransferasa | 46±50 IU/L | 10 - 42 |
| Bilirrubina total | 0,8±0,6 mg/dL | 0,2 - 1,0 |
| Fosfatasa alcalina | 109±71 IU/L | 42 - 121 |
| Creatinfosfokinasa | 217±600 IU/L | 38 - 174 |
| Creatinfosfokinasa- mb | 10,7±10 IU/L | 2,3 - 9,5 |
| Lactatodehidrogenasa | 234±107 IU/L | 91 - 180 |

En 18 pacientes (18,5%) se detectaron valores elevados de creatinfosfokinasa, pero en sólo 4 casos los valores de creatinfosfokinasa- mb fueron compatibles con miocarditis aguda (22,2%). Todas las enzimas cardiacas remitieron a valores normales en menos de 1 semana. Los respectivos electrocardiogramas sólo mostraban trastornos inespecíficos en la repolarización ventricular. No se realizaron ecocardiografías.

En 14 pacientes (14,4%) que tuvieron hepatogramas compatibles con transaminitis agudas, todas transitorias. No se detectó una relación entre el antecedente de etilismo y la transaminitis (p 0,07 prueba Chi²).

Los hemocultivos se realizaron en sólo en 50 sujetos, porque no tenían antecedentes de automedicación con antibióticos y resultaron predominantemente negativos (96%). Los 2 únicos agentes aislados fueron *St. pneumonie* y *Staphylococcus sp.*

Los hallazgos gasométricos son, en general, compatibles con alcalosis respiratoria e hipoxemia (tabla 5).

Tabla 5: Hallazgos gasométricos de pacientes con Enfermedad tipo Influenza y Neumonía aguda de la comunidad (n= 97)

| Parámetro | Media ± DS | Valores normales |
|--------------------|------------|------------------|
| pH | 7,42±0,05 | 7,35 - 7,45 |
| pCO ₂ | 34,1±7,6 | 35 - 45 |
| pO ₂ | 70,4±15,3 | 80 - 100 |
| EB | -0,7±3,6 | -2 - +2 |
| HCO ₃ | 22,5±4,2 | 22 - 28 |
| Sat O ₂ | 92,6±7,1 | > 90 |

La hipoxemia severa (pO_2 menor 60%) se detectó en 17 casos (17,5%).

Las radiografías de tórax del ingreso se caracterizan por los infiltrados de tipo intersticial en 57 casos (58,8%), alveolar en 18 casos (18,6%) y mixto en 22 casos (22,7%). Predominó la afectación radiológica bilateral: 82 casos (84,5%).

La mortalidad detectada en esta muestra fue de 2 casos (2,1%), causada por insuficiencia cardíaca congestiva y asma bronquial severa.

La estancia media fue 6 ± 2 días.

DISCUSIÓN

El sexo femenino fue el más afectado, coincidente con los reportes de otros países^{5, 7} El grupo etario más afectado correspondió a la década de 40 a 50 años, más similar a reportes en Asia y Australia^{4,5}, más a que países latinoamericanos.⁷

Las comorbilidades detectadas corresponden a las más frecuentes citadas en la literatura.^{11,12,13,14} No obstante, llama la atención la gran proporción de gestantes (14,4%), fenómeno que otros países no lo mencionan. Posiblemente, este agente etiológico tendría una afinidad por las embarazadas y púerperas, que se pueden considerar inmunodeprimidas.^{15,16,37} Los resultados detallados de la experiencia del Departamento de Gineco-Obstetricia del Hospital Nacional se encuentran en otro artículo de la presente edición.

El retardo en el inicio del oseltamivir se debería a la situación cambiante de las recomendaciones de tratamiento que, en un principio recomendado sólo para pacientes con comorbilidades, se extendió a todos los casos con sospecha de influenza, vista la gran afectación de sujetos jóvenes sanos.^{9,10,11} Sería interesante determinar el efecto del tratamiento precoz con oseltamivir en un eventual rebrote de influenza, aún considerando los efectos de probable aparición de resistencia a este antiviral.^{17,18}

En relación a los signos vitales al ingreso, llamó la atención la discordancia entre temperatura y pulso (ver gráfico 1), propio de infecciones virales. Lo mismo puede referirse de la afectación semiológica pulmonar predominantemente bilateral, la ausencia de leucocitosis en estos sujetos con neumonía bilateral y los hallazgos radiológicos de predominio intersticial bilateral.¹⁹⁻²²

El reactante de fase aguda Proteína C reactiva mostró poco aumento, debido al origen viral de estas neumonías. No obstante, las referencias no atribuyen a los reactantes como útiles en la diferenciación entre neumonías virales y bacterianas.^{23,24,25}

En contraste con la nula escasa afectación renal, se detectaron afectaciones hepáticas y miocárdicas, que fueron leves y transitorias, coincidentes con otros reportes.²⁶⁻³²

La gasometría de estos pacientes con neumonía asociada a influenza destacó por la alcalosis respiratoria compensada con hipoxemia leve a severa. No obstante, casi todos fueron tratados en salas de internación con oxigenoterapia, sin requerir asistencia respiratoria mecánica, ya que el cuadro pulmonar se caracterizó por una rápida mejoría y alta llamativamente precoz (media 6 ± 2 días).^{33,34}

La mayoría de los hemocultivos fueron negativos, lo que con los datos presentados más arriba, inducen a concluir que todas estas neumonías fueron virales, a pesar de no disponerse de aislamientos ni serología para detectar virus.^{35,36}

La mortalidad de esta muestra fue baja (2,1%), comparable con otras referencias que reportaron valores entre 0,6 y 5,1%.^{15,35,37}

Lastimosamente no se dispuso de suficientes medios laboratoriales para confirmar el origen viral de este brote de neumonía aguda. La Organización Mundial de la Salud recomendaba, en plena epidemia, a los países con menos recursos, extremar medidas para la atención oportuna a los pacientes afectados antes que aislar el agente causal. Las pruebas rápidas para detección viral en hisopados nasales o faríngeos han demostrado baja especificidad: 40 a 69%.³⁸ Es más, la evidencia indica que el manejo de la insuficiencia respiratoria aguda no debe basarse en los resultados de las pruebas para detectar virus respiratorios en brotes epidémicos.³⁹

El tratamiento antiviral precoz puede reducir la severidad y duración de los síntomas gripales, las hospitalizaciones y las complicaciones (otitis media, bronquitis, neumonía), además de la demanda de los servicios de salud y el uso de antibióticos, la diseminación viral y posiblemente la mortalidad en ciertas poblaciones.³⁹

CONCLUSIONES

Este brote inusitado de neumonía aguda asociada a Enfermedad Tipo Influenza afectó a sujetos jóvenes (edad media 42±17 años), con predominio del sexo femenino (66%).

Se halló alta prevalencia (32%) de sujetos sin ninguna comorbilidad.

El retraso en el inicio del oseltamivir fue de 5,5±3,2 días.

El antecedente de vacunación antigripal se detectó en 17,5%.

Se encontró bradicardia relativa al momento de la fiebre. La afectación pulmonar se caracterizó por presencia de rales bibasales y gran proporción (49,5%) de broncoespamo, aún sin antecedentes de asma bronquial. El hemograma reveló ausencia de leucocitosis, sin linfocitosis. La gasometría presentó hipoxemia severa en 17,5%. Se halló escasa afectación hepática (14,4%), pero 22,2% de miocarditis aguda. Los hemocultivos fueron predominantemente negativos (98%).

En las radiografías predominan los infiltrados reticulares bilaterales (58,8%), la pleuresía se presentó en muy baja proporción (2,1%).

La mortalidad global fue 2,1% y el tiempo medio de internación fue 6±2 días.

Referencias Bibliográficas

1. Human infection with new influenza A (H1N1) virus: Mexico update, March–May 2009. 5 June 2009, No. 23: 213–236. Disponible en: www.who.int/wer
2. Chowell G, Bertozzi SM, Arantxa Colchero M, Lopez-Gatell, Alpuche-Aranda C et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 Influenza. N Engl J Med 2009; 361:674-9.
3. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quinones-Falconi F, Bautista E et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin Influenza A (H1N1) in Mexico. N Engl J Med 2009; 361:680-9.
4. Kelly H, Grant K. Interim analysis of pandemic influenza (H1N1) 2009 in Australia: surveillance trends, age of infection and effectiveness of seasonal vaccination. Euro Surveill 2009; 14 (31)
5. de Silva UC, Warachit J, Waicharoen S, Chittaganpitch M. A preliminary analysis of the epidemiology of influenza A (H1N1) virus infection in Thailand from early outbreak data. Euro Surveill 2009; 14 (31)

6. Alpers K; Altmann D, An der Heiden M, Bartels C, Bätzing- Feigenbaum J, Becker A et al. Description of the early stage of pandemic (H1N1) 2009 in Germany. *Euro Surveill* 2009; 14 (31)
7. Munayco CV, Gómez J, Laguna-Torres VA, Arrasco AJ, Kochel TJ, Fiestas V et al. Epidemiological and transmissibility analysis of influenza A (H1N1) in a southern hemisphere setting: Peru. *Euro Surveill* 2009; 14 (32)
8. Schaberg T, Bauer T, Dalhoff K, Ewig S, Köhler D, Lorenz J et al. Management of a New Influenza A/H1N1 Virus Pandemic within the Hospital: Statement of the German Society of Pneumology. *Pneumologie* 2009; 63: 417–425
9. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Plan Nacional de preparación y respuesta a la pandemia de influenza. Cuarta versión. Paraguay Abril – 2009 disponible en: www.dgepi.salud.gob.mx/pandemia/ppi
10. Preparación de los Establecimientos de Salud ante Caso Inusitado o Imprevisto o Conglomerado de Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG). Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, República del Paraguay. Versión abril/2009 Disponible en: www.new.paho.org/hq/index.php
11. Manual de manejo de infecciones respiratorias agudas, Abril 2009 (Revisión junio 2009). Servicio de Epidemiología y Control de Infecciones Intrahospitalarias. Disponible en: www.hospitalnacional.gov.py/?q=epidemiologia
12. Falsey AR, Murata Y, Walsh EE. Impact of Rapid Diagnosis on Management of Adults Hospitalized With Influenza. *Arch Intern Med.* 2007; 167:354-360
13. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Douglas Campbell G, Dean NC et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in A
14. Oliveira EC, Marik PE, Colice G. Influenza Pneumonia. *Chest* 2001; 119; 1717-1723
15. Vaillant L, La Ruche G, Tarantola A, Barboza P. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. *Euro Surveill* 2009;14(33)
16. Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, Garcia-Bournissen F, Koren G, Ito S. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ* 2009; 181:1-2
17. Kramarz P, Monnet D, Nicoll A, Yilmaz C, Ciancio B. Use of oseltamivir in 12 European countries between 2002 and 2007 – lack of association with the appearance of oseltamivir - resistant influenza A (H1N1) virus. *Euro Surveill* 2009; 14 (5)
18. Shay DK, Ridenhour BJ. Can we “hedge” against the development of antiviral resistance among pandemic influenza viruses? *PLoS Med* 2009; 6(6)
19. Creer DD, Dilworth JP, Gillespie SH, Johnston AR, Johnston SL, Ling C et al. Aetiological role of viral and bacterial infections in acute adult lower respiratory tract infection (LRTI) in primary care. *Thorax* 2006; 61; 75-79
20. Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, Chua A, Laing RTR, Werno AM et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2008; 63; 42-48
21. Boyd M, Clezy K, Lindley R, Pearce R. Pandemic influenza: clinical issues. *MJA* 2006; 185: S44–S47
22. Casillas S, Herrero Fernández S, Varón J. Gripe aviar: lo que un intensivista debe conocer. *Med Intensiva.* 2008; 32(4):183-93
23. van der Meer V, Knuistingh Neven A, van den Broek PJ, Assendelft WJJ. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ* 2005; 331:26

24. Virkki R, Juven T, Rikalainen H, Svedström E, Mertsola J, Ruuskanen O. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* 2002; 57; 438-441
25. García Vázquez E, Martínez JA, Mensa J, Sánchez F, Marcos MA, de Roux A et al. C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 21: 702–705
26. Polakos NK, Cornejo JC, Murray DA, Wright KO, Treanor JJ, Crispe IN et al. Kupffer Cell-Dependent Hepatitis Occurs during Influenza Infection. *American Journal of Pathology* 2006; 168 (4)
27. Adams DH, Hubscher SG. Systemic viral infections and collateral damage in the liver. *American Journal of Pathology* 2006; 168
28. Eisenhut M. Ischemic Hepatitis and collateral damage to the liver in severe viral respiratory tract infections. *The American Journal of Pathology* 2006; 169
29. Greaves K, Oxford JS, Price CP, Clarke GH, Crake T. The prevalence of myocarditis and skeletal muscle injury during acute viral infection in adults. *Arch Intern Med.* 2003; 163:165-168.
30. Mamas MA, Nair S, Fraser D. Cardiac tamponade and heart failure as a presentation of influenza. *Exp Clin Cardiol* 2007; 12(4):214-216.
31. Onitsuka H, Imamura T, Miyamoto N. Clinical manifestations of influenza and myocarditis during the influenza epidemic of winter 1998-1999. *J Cardiol* 2001; 37:315-23.
32. Montcriol A, Wiramus S, Ribeiri A, Attard N, Nait-Saidi L, Kerbaul F, Chiche L. Successful management of Influenza A associated fulminant myocarditis: mobile circulatory support in intensive care unit: a case report. *Cases Journal* 2008, 1:46
33. Williams AJ. ABC of oxygen. Assessing and interpreting arterial blood gases and acid-base balance. *BMJ.* 1998 Oct 31;317(7167):1213-6.
34. Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, Stone RA, Obrosky DS, Meehan TP et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med.* 2005; 118:384-392.
35. Po-Yu L, Li-Chung W, Yu-Hui L, Che-Han T, Zhi-Yuan S. Outbreak of influenza A and B among military recruits: evidence from viral culture and polymerase chain reaction. *J Microbiol Immunol Infect* 2009; 42: 114-121
36. Hageman JC, Uyeki TM, Francis JS, Jernigan DB, Wheeler JG, Bridges CB et al. Severe Community-acquired Pneumonia Due to *Staphylococcus aureus*, 2003–04 Influenza Season. *Emerging Infectious Diseases* 2006; 12 (6)
37. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet.* 2009 Aug 8;374(9688):451-8
38. Evaluation of Rapid Influenza Diagnostic Tests for Detection of Novel Influenza A (H1N1) Virus. Balish A, Warnes CM, Wu K, Barnes N, Emery S, Berman L et al. *MMWR* 2009 August 2009, 58 (30): 826-829
39. Harper SA,1 Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG et al. Seasonal Influenza in Adults and Children: Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:1003–32

Anexo 1: Protocolo de manejo de pacientes con Enfermedad tipo Influenza ^{9,10,11}

