



TRABAJO ORIGINAL: ESTUDIO OBSERVACIONAL

Caracterización demográfica y clínica de pacientes críticos con neumonía por influenza A H1N1.

Demographic and clinical characterization of critically ill patients with influenza A H1N1 pneumonia.

Fausto Marcos Guerrero Toapanta¹, Yeimi Del Carmen Herrera Parra², Ana Elizabeth Gangotena Coral³, Javier Vinicio Velasteguí Silva⁴, Cecilia Julia Cruz Betancourt⁵, José Luis Vinueza Rivadeneira⁶, Edison Tarquino Ramos Tituaña⁷, Juan Carlos López Altamirano⁸, Abel Rodolfo Godoy Miketta⁹.

CAMBios. 2022, v.21 (2): e876

¹Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Unidad Adultos Cuidados Intensivos. Quito-Ecuador.

fausto.guerrero@iess.gob.ec
https://orcid.org/0000-0002-5839-8539

²Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Unidad Adultos Cuidados Intensivos. Quito-Ecuador.

drayei@herreraherrera@gmail.com
https://orcid.org/0000-0001-9634-9829

³Hospital AXXIS. Unidad de Cuidados Intensivos. Quito-Ecuador.

libeth_ana@hotmail.com
https://orcid.org/0000-0001-5787-1366

⁴Hospital IESS Quito Sur. Unidad de Cuidados Intensivos. Quito-Ecuador.

javiervelsi@gmail.com
https://orcid.org/0000-0001-7001-078X

⁵Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Unidad de Genética y Biología Molecular. Quito-Ecuador.

cecilia.cruz@iess.gob.ec
https://orcid.org/0000-0001-7385-4232

⁶Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Coordinación General de Planificación y Estadística. Quito-Ecuador.

jose.rivadeneira@iess.gob.ec
https://orcid.org/0000-0002-0999-8984

⁷Centro de Especialidades Sur Occidental. Dirección Médica. Quito-Ecuador

edisonramos@yahoo.com
https://orcid.org/0000-0002-7892-4911

⁸Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Unidad Adultos Cuidados Intensivos. Quito-Ecuador.

drjclopez@gmail.com
https://orcid.org/0000-0003-4936-6022

⁹Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Unidad Adultos Cuidados Intensivos. Quito-Ecuador.

abelgodoymiketta@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-4706-3194

Correspondencia autor:

Dr. Fausto Marcos Guerrero Toapanta Msc.
Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Unidad Adultos Cuidados Intensivos; Avenida 18 de septiembre y Avenida Universitaria S/N, Quito -Ecuador.
Código postal: 170402

Teléfono (593) 0981498298

Copyright: ©HECAM

CAMBios

<https://revistahcam.iess.gob.ec/index.php/cambios/issue/archive>

e-ISSN: 2661-6947

Periodicidad semestral: flujo continuo

Vol. 21 (2) Jul-Dic 2022

revista.hcam@iess.gob.ec

DOI: <https://doi.org/10.36015/cambios.v21.n2.2022.876>



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial

Recibido: 2022-11-29 Aprobado: 2022-12-07 Publicado: 2022-12-30

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La epidemia de influenza y sus complicaciones profundizaron el estudio de las neumonías virales en cuidados intensivos. En nuestro país hay pocos datos sobre este tema. **OBJETIVOS.** Realizar una caracterización demográfica y clínica de pacientes críticos con neumonía por Influenza A H1N1 en un hospital de tercer nivel de complejidad. **MATERIALES Y MÉTODOS.** Estudio observacional, analítico, retrospectivo, con análisis univariante y multivariante. Población de 293 y muestra de 44 datos de historias clínicas electrónicas de pacientes diagnosticados con A H1N1 ingresados a la Unidad de cuidados intensivos del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el período enero 2016 a diciembre de 2018. Como criterios de inclusión se consideró a todos los pacientes adultos mayores de 18 años que ingresaron a la UCI, con el diagnóstico de neumonía comunitaria grave con confirmación por reacción de cadena de polimerasa en tiempo real para influenza A H1N1 en hisopado nasal o aspirado traqueal. Se excluyó a pacientes embarazadas con diagnóstico de influenza A H1N1, pacientes con más de 48 horas de ingreso hospitalario previo a su ingreso a UCI, pacientes con datos insuficientes en los registros. Los datos se obtuvieron del sistema AS-400. El análisis estadístico se realizó en el programa Statistical Package for Social Sciences, versión 22. El nivel de significación fue una $p < 0.05$. **RESULTADOS.** La prevalencia en pacientes críticos de neumonía por influenza A H1N1 durante 2016-2018 fue de 16,72%, la mediana de edad fue de 55 años, 25% masculinos, 34% obesos, 34% con hipertensión arterial. Escala "Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II" 23,50, "Simplified Acute Physiologic Score III" 54, "Sepsis related Organ Failure Assessment" 11,50, Lactato deshidrogenasa 99,50, Procalcitonina 0,99; 9 días de ventilación mecánica invasiva, 10,50 días de estancia en la unidad. El 91% presentó shock séptico, 59% lesión renal aguda. El 89% tuvo Síndrome de Distrés Respiratorio del Adultos, 69% fue grave, 87% usó ventilación mecánica, 38,50% corticoides, 36% posición prona, Presión parcial de oxígeno/Fracción inspirada de oxígeno 74, volumen tidal/kilogramo de 7 mililitros, presión plateau de 27,50 centímetros de agua. La mortalidad general en la Unidad de Cuidados Intensivos fue de 38,63% y a los 28 días de 63,60%, en shock séptico fue 42,50% y en Síndrome de Distrés Respiratorio del Adultos del 41,02%. El análisis de regresión logística multivariable identificó como factores independientes asociados a mortalidad el incremento de Lactato deshidrogenasa (OR 2,69, 9% IC 1,090-6,642) y Procalcitonina (OR 2,51, IC 1,005-6,272). **CONCLUSIONES.** Las características, frecuencia y mortalidad de este grupo de pacientes críticos con neumonía por influenza A H1N1 son similares a lo reportado en la literatura mundial.

Palabras clave: Neumonía; Infecciones Comunitarias Adquiridas; Neumonía Viral; Subtipo H1N1 del Virus de la Influenza A; Sepsis; Síndrome de Dificultad Respiratoria del Adulto.

ABSTRACT

INTRODUCTION. The influenza epidemic and its complications deepened the study of viral pneumonias in intensive care. In our country there is little data on this subject. **OBJECTIVES.** To perform a demographic and clinical characterization of critical patients with pneumonia due to pneumonia due to Influenza A H1N1 in a third level hospital. **MATERIALS AND METHODS.** Observational, analytical, retrospective study, with univariate and multivariate analysis. We compared the groups of dead patients and survivors. The significance level was $p < 0,05$. **RESULTS.** The prevalence in critically ill patients of influenza A H1N1 pneumonia during 2016-2018 was 16,72%, 44 cases were collected, median age 55 years, 25% male, 34% obese, 34% with arterial hypertension. APACHE

II 23,50, SAPS III 54, SOFA 11,50, LDH 99,50, PCT 0,99, 9 days of invasive mechanical ventilation, 10,50 days of unit stay. 91% presented septic shock, 59% with acute kidney injury 89% had ARDS, 69% were severe, 87% used mechanical ventilation, 38,50% corticosteroids, 36% prone position, PaO₂/FiO₂ 74, tidal volume/kg of 7 ml, plateau pressure of 27,50 cmH₂O. Overall mortality in the ICU was 38,63% and at 28 days was 63,60%, in septic shock it was 42,50% and in Adult Respiratory Distress Syndrome it was 42,50%. was 42,50% and 41,02% in Adult Respiratory Distress Syndrome. The multivariate logistic regression analysis identified as independent factors associated with mortality, the increase in LDH (OR 2,69, 9% CI 1,090-6,642) and PCT (OR 2,51, CI 1,005-6,272). CONCLUSIONS. The characteristics, frequency and mortality of this group of critical patients with pneumonia due to influenza A H1N1 are similar to those reported in the world literature.

Key words: Pneumonia; Community Acquired Infections; Viral Pneumonia; Influenza A Virus Subtype H1N1; Sepsis, Adult Respiratory Distress Syndrome.

INTRODUCCIÓN

La influenza es una infección respiratoria viral aguda que puede causar desde cuadros leves hasta neumonía y necesidad de ingreso a cuidados intensivos (UCI)¹. En humanos, el virus de la influenza causa infecciones respiratorias estacionales e infecciones pandémicas. La influenza estacional es monitorizada, su apareamiento puede ser esperado, se puede controlar con las campañas de vacunación; sin embargo, en el caso de la influenza pandémica son eventos raros, no esperados, con alta diseminación, gran mortalidad y están relacionados a la emergencia de cepas de virus de influenza patogénico para el hombre y en algunos casos, virus no clasificados². La mayoría de casos de influenza causan enfermedad respiratoria moderada; sin embargo, la infección del tracto respiratorio inferior en seres humanos puede ocasionar neumonía que puede progresar a sepsis y Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA). Un 5-10% de los pacientes hospitalizados por influenza requieren ingreso a la UCI³. Un 5% de los pacientes con infección por H1N1 desarrollan neumonía comunitaria (NC)⁴⁻⁷.

La neumonía es una infección frecuente a nivel comunitario, con una elevada mortalidad en países en vías de desarrollo⁸. Los virus respiratorios causaron un porcentaje importante de estos casos. La falta de medios diagnósticos en el caso de neumonías virales originaron un subdiagnóstico. Las epidemias de influenza han permitido estudiar a fondo el comportamiento de las neumonías virales⁹. La NC es una causa frecuente de ingreso a la UCI¹⁰. El choque séptico y el SDRA pueden complicar a la NC^{11,12} e incrementa la mortalidad de los pacientes. La sospecha clínica-epidemiológica, el tratamiento rápido y adecuado influyen en la mortalidad de este tipo de pacientes.

El objetivo de este estudio fue describir las características demográficas y clínicas de los pacientes críticos con NC por influenza A H1N1 que ingresaron a UCI entre los años 2016-2018. Además, determinar la frecuencia y mortalidad de la sepsis y SDRA en pacientes críticos con NC por influenza A H1N1.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo en una UCI clínico-quirúrgica de 35 camas, en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HECAM), centro de 500 camas, que pertenece al Instituto Ecuatoriano de Segu-

ridad Social (IESS), en la ciudad de Quito-Ecuador a 2 800 metros de altura. El estudio utilizó los registros de la historia clínica electrónica de todos pacientes que fueron diagnosticados de NC por influenza A H1N1 y que ingresaron en el período desde el 1 de enero del 2016 hasta el 31 de diciembre del 2018. No se realizó cálculo del tamaño de la muestra, porque se usaron los registros de todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Se incluyó a todos los pacientes adultos mayores de 18 años que ingresaron a la UCI, con el diagnóstico de NC grave con confirmación por reacción de cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR) para influenza A H1N1 en hisopado nasal o aspirado traqueal. La identificación viral se realizó por ensayos de inmunofluorescencia (con tinción fluorescentes de anticuerpos tanto directos como indirectos), para la detección de antígenos virales de la influenza A y B¹³, mientras que para la identificación de los subtipos de los virus de la influenza A, se realizaron pruebas moleculares por ensayos de RT-PCR, que detecta el ácido nucleico o ARN viral de la influenza, con alta sensibilidad y especificidad¹⁴. Se excluyó a pacientes embarazadas con diagnóstico de influenza A H1N1, pacientes con más de 48 horas de ingreso hospitalario previo a su ingreso a UCI, pacientes con datos insuficientes en los registros. NC fue definida en base a los criterios de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas¹⁵, la gravedad de la neumonía comunitaria fue definida en base a los criterios de la Sociedad Americana del Tórax, ATS (American Thoracic Society)¹⁶, se usó las definiciones del consenso SEPSIS-3 para sepsis y choque séptico¹⁷ y del consenso de BERLIN para SDRA¹⁸. Se recolectaron en las primeras 24 horas de ingreso variables demográficas y clínicas: edad, sexo, índice de masa corporal mayor o igual a 30; enfermedades subyacentes: diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad renal crónica con terapia de reemplazo renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial difusa, inmunodepresión; APACHE II, SAPS III, SOFA, presencia de SDRA, sepsis e insuficiencia renal aguda; en el tratamiento: uso de esteroides, ventilación mecánica invasiva, vasoactivos y antimicrobianos; de laboratorio: lactato deshidrogenasa (LDH), creatin-fosfoquinasa (CPK), procalcitonina (PCT), leucocitos, neutrófilos, linfocitos, índice neutrófilo linfocitos y PaO₂/FiO₂. Durante la ventilación mecánica se registró PEEP, compliance, presión plateau, driving pressure, poder mecánico, volumen tidal/kg y posición prona; fueron calculados el tiempo

de duración de ventilación mecánica, tiempo de hospitalización en UCI, tiempo de hospitalización total; mortalidad en UCI, mortalidad a los 28 días. Todos los pacientes recibieron manejo y tratamiento en base a los protocolos institucionales para NC grave, sepsis y SDRA. La herramienta de recolección de datos fue una hoja de cálculo en base a las variables del estudio, con codificación y anonimización de los mismos. La información se analizó en el paquete estadístico SPSS 22, las variables continuas se expresaron como medianas con el 25 al 75 de rango intercuartil, las variables cualitativas se presentaron con frecuencias absolutas y porcentajes. Para la determinación de normalidad en las variables continuas se usó las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. Se compararon los grupos de pacientes muertos y los vivos. Las diferencias entre las variables demográficas y clínicas se evaluaron con el test exacto de Fisher para datos cualitativos y con la prueba de Mann-Whitney para muestras independientes para comparar datos cuantitativos. En las variables que se encontró diferencia estadística significativa se realizó una transformación a rangos cuartiles, con el objetivo de tener una mejor explicación y encontrar mayor significación, una vez aplicada la prueba de Fisher se corrió un análisis de regresión logística múltiple, teniendo como variable dependiente mortalidad en UCI. El nivel de significación fue de $p < 0,05$. El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación en Seres Humanos (CEISH) del HECAM.

RESULTADOS

En base al número de ingresos por NC en UCI de los años 2016 a 2018, la frecuencia de neumonía por influenza A H1N1 fue de 16,72 % (49; 293). Las características generales de este grupo de pacientes se describen en la Tabla 1.

La mortalidad general en UCI de este grupo de pacientes fue del 38,64% (17; 44) y la mortalidad a los 28 días fue del 63,64% (28; 44).

En relación a los pacientes con neumonía por influenza A H1N1 y que presentaron el diagnóstico de sepsis a su ingreso a UCI, las características se describen en la Tabla 2.

La mortalidad en la UCI de los pacientes con NC por influenza A H1N1 complicado con Shock séptico a su ingreso fue de 42,50% (17; 40).

Las características específicas de los pacientes con neumonía por influenza A H1N1 y que presentaron SDRA a su ingreso a UCI se muestran en la Tabla 3.

En forma general el uso de ventilación mecánica invasiva en paciente con NC por influenza A H1N1 que ingresaron a UCI fue de 86,36% (38; 44) y se diagnosticó SDRA al ingreso de los pacientes a la UCI en un 88,64% (39; 44), con una frecuencia del 69,23% (27; 39) para SDRA grave. La mortalidad de los pacientes con NC por influenza A H1N1 y que se presentaron a su ingreso a UCI con criterios de SDRA fue de 41,02% (16; 39).

Con las variables que tenían diferencia estadística significativa se realizó un análisis de regresión logística múltiple que se presenta en la Tabla 4 y evidencia diferencia en dos pruebas de laboratorio.

DISCUSIÓN

Debido al desarrollo de técnicas de biología molecular en la actualidad es más frecuente detectar virus en la NC de pa-

Tabla 1. Características generales

Características	Neumonía por Influenza A H1N1 (n=44; 100%)	Neumonía por Influenza A H1N1 vivos (n=27; 61,36%)	Neumonía por Influenza A H1N1 muertos (n=17; 38,63%)	P<0,05
Edad (años)	55 (48,50-63)	55 (47-63)	55 (49-65)	0,847
Sexo masculino (%)	11(25)	8 (30)	3 (18)	0,486
Índice de masa corporal mayor 30 (%)	15 (34)	10 (37)	5 (29)	0,748
Diabetes mellitus (%)	5 (11)	3 (11)	2 (12)	1,00
Hipertensión Arterial (%)	15 (34)	8 (30)	7 (41)	0,521
Enfermedad pulmonar intersticial difusa (%)	4 (9)	4 (15)	0 (0)	0,096
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (%)	4 (9)	3 (11)	1 (6)	0,557
Insuficiencia Cardíaca Congestiva (%)	3 (7)	1 (4)	2 (12)	0,549
Enfermedad Renal Crónica con terapia de reemplazo renal (%)	2 (4,50)	0 (0)	2 (12)	0,144
Inmunodepresión (%)	11 (25)	7 (26)	4 (24)	1,00
APACHE II (M, IQR)	23,50 (11-30)	21 (9-27)	26 (18,50-33)	0,019
SAPS III (M, IQR)	54 (40,50-75)	48 (29-64)	74 (53-79,50)	0,004
Lactato deshidrogenasa (M, IQR)	999,50 (733-1 328)	846 (718-1 053)	1320 (997-1 626)	0,004
Creatinfosfokinasa (M, IQR)	480 (152,50-1 119)	398 (142-858)	522 (188,50-1 416)	0,351
Días de ventilación mecánica (M, IQR)	8,50 (3-13)	9 (2-11)	7 (3-17,50)	0,603
Días de estancia en UCI (M, IQR)	10,50 (5-17)	11 (8-15)	6 (3-20)	0,316

Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por. Autores.

Tabla 2. Características de paciente con neumonía por influenza A H1N1 y Sepsis

Características	Neumonía por Influenza A H1N1 y sepsis (n=44; 100%)	Neumonía por Influenza A H1N1 y sepsis vivos (n=27; 61,36%)	Neumonía por Influenza A H1N1 y sepsis muertos (n=17; 38,63%)	P<0,05
SOFA (M, IQR)	11,50 (9-13)	10 (6-12)	12 (10-14,50)	0,006
Sepsis (%)	44 (100)	27 (100)	17 (100)	0,132
Shock Séptico (%)	40 (91)	23 (85)	17 (100)	0,147
Falla renal aguda (%)	26 (59)	12 (44)	14 (82)	0,026
Drogas vasoactivas (%)	40 (91)	23 (85)	17 (100)	0,147
Antimicrobianos (%)	44 (100)	27 (100)	17 (100)	0,132
Procalcitonina (M,IQR)	0,99 (0,24-3,06)	0,50 (0,18-1,17)	2,61 (1,02-31)	0,002
Leucocitos (M, IQR)	6 010 (3847-10 502)	5 530 (3 240-10 000)	7 130 (4 970-15 950)	0,123
Neutrófilos (M, IQR)	4 755 (2 690-8 395)	4 160 (2 590-7 410)	6 480 (4 300-14 130)	0,060
Linfocitos (M, IQR)	670 (425-1 245)	910 (440-1 300)	550 (380-1 205)	0,379
Índice neutrófilo/linfocitos (M, IQR)	7,19 (4-14)	5,40 (3,54-9)	12 (6-19)	0,010

Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por. Elaboración propia.

Tabla 3. Características de paciente con neumonía por influenza A H1N1 y SDR

Características	Neumonía por Influenza A H1N1 Y SDR (n=39; 100%)	Neumonía por Influenza A H1N1 y SDR vivos (n=23; 59%)	Neumonía por Influenza A H1N1 y SDR muertos (n=16; 41%)	P<0,05
SDRA leve (%)	1 (3)	1 (4)	0 (0)	1,000
SDRA moderado (%)	11 (28)	7 (30)	4 (25)	1,000
SDRA grave (%)	27 (69)	15 (65)	12 (75)	0,726
Corticoides para SDR (%)	15 (38,50)	11 (48)	4 (25)	0,192
Ventilación Mecánica Invasiva (%)	34 (87)	18 (78)	16 (100)	0,066
Ventilación prona (%)	14 (36)	6 (26)	8 (50)	0,179
PaO2/FiO2 (M, IQR)	74 (55-131)	76 (57-147)	60,50 (54-99)	0,107
Mayor PEEP (M, IQR)	15 (8-18)	12 (8-18)	17 (12-21,50)	0,074
Compliance estática (M, IQR)	24 (21-37)	24 (22-37)	25 (19,50-36,50)	0,961
Presión plateau (M, IQR)	27,50 (23-30)	26,50 (23-30)	29 (22,50-32)	0,330
Presión distensión (M, IQR)	12 (9-14)	12 (8-15)	12,50 (10-14)	0,772
Poder mecánico (M, IQR)	20 (14,78-27)	19,85 (14-24)	25 (16-29)	0,266
Volumen tidal/kg (M, IQR)	7 (6-7,90)	7 (6-9)	7 (6-8)	0,641
Días de ventilación mecánica (M, IQR)	9 (3-14)	9 (2-13)	8 (3-18)	0,641

Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por. Autores.

Tabla 4. Análisis de regresión logística múltiple

	Prueba exacta de Fisher (p<0,05)	Prueba de Wald (p<0,05)	OR	95% IC
LDH	0,026	0,032	2,691	1,090-6,642
PCT	0,021	0,049	2,510	1,005-6,272

Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por. Elaboración propia.

cientes críticos. En una revisión narrativa de pacientes críticos con neumonía viral, realizada por Arabi et al., se concluyó que entre un 17-53% de las neumonías comunitarias eran causadas por virus respiratorio y de estos influenza A representa entre

4-24%¹⁹. Otro estudio publicado por Tatarelli et al. en pacientes adultos con neumonía comunitaria se encontró que un 31,8% tuvo infección viral del tracto respiratorio y de estos pacientes el virus de la influenza se presentó en 41,9%²⁰. En la pandemia de influenza A H1N1 del 2009 el 0,3% a 0,5% de pacientes requirió ingreso hospitalario y de este grupo, un 10-30% ingresó a cuidados intensivos²¹.

En Ecuador hay muy pocos datos de la etiología viral de las enfermedades como influenza (like-influenza) y de los subtipos de influenza que circulan en nuestro país, Douce y colaboradores²² publicaron un estudio de vigilancia de enfermedad como influenza, en los años 2006-2010 en dos ciudades del Ecuador y encontraron que el agente viral más frecuente fue

influenza A 21,9% (373; 1 702) y entre los subtipos de influenza el más frecuente fue influenza A H3N2 5,5% (94; 1 702), seguido de influenza A H1N1 con 5,1% (87; 1 702). El Ministerio de Salud Pública de Ecuador en el informe de cierre brote estacional de Influenza 2017-2018, indicó que la actividad gripal en Ecuador en la temporada 2017-2018, se consideró alta, superando los niveles estacionales basales para la temporada en el país; la circulación del virus de Influenza tuvo un predominio del tipo A H1N1 pdm09 con una co-circulación baja del tipo A H3N2 y seguida de influenza B en la medida que avanzó la temporada²³.

En relación a la frecuencia de NC por influenza A H1N1 nuestro estudio encontró un valor similar a la literatura reportada, cuyos casos se presentaron con mayor frecuencia en ciertos meses específicos como noviembre a febrero y con casos esporádicos el resto del tiempo.

En cuanto a la mortalidad general de la NC en algunas series se ha estimado entre el 8-15%²⁴ pero la mortalidad de la NC que ingresa a UCI puede llegar hasta 34-36%²⁵. Estos porcentajes llegan a incrementarse cuando la neumonía se complica con shock séptico, con valores hasta 25-43%²⁶ o con SDRA grave alcanzado valores de 39-47%²⁷.

En Europa la mortalidad anual estimada por influenza es del 11%²⁸. En un estudio español de vigilancia de influenza se encontró que un 42% de pacientes entre 15-64 años ingresaron a la UCI y que hubo un 18% de mortalidad en pacientes hospitalizados de más de 65 años²⁹. En otros estudios la mortalidad de los pacientes críticos con influenza varía entre 18-50%³⁰⁻³².

Los reportes de mortalidad en pacientes con influenza A H1N1 que necesitaron ingreso a UCI se derivan de estudios observacionales. Estudios realizados en España por Rello et al. y Marín et al. encontraron una mortalidad entre 20-25%^{33,34}. Un estudio realizado en México por Dominguez-Chertit et al. encontró una mortalidad del 42%³⁵. En Latinoamérica se ha registrado valores entre 25-50%^{36,37}.

En Ecuador antes de la pandemia de SARS CoV-2, el Instituto Nacional de Estadísticas y Censo (INEC) en su boletín técnico estadísticas de defunciones abril 2020, informó que la influenza y la neumonía ocupaban la cuarta posición entre las principales causas de muerte del año 2019³⁸. Durante los años 2017-2018 en Ecuador según el MSP la tasa de letalidad específica durante el brote estacional de influenza se presentó en todos los grupos de edad, afectando a los menores de 1 año en un 3%, 1-4 años en 1%, 5-14 años en un 2,6%, 15-54 años en un 12,5%, 55-64 años en un 14,6% y los mayores de 65 años en un 16,8%; por tanto el grupo más afectado es el de mayor de 65 años, seguido del grupo de 55-64 años²³.

En este estudio la mortalidad general en pacientes críticos se aproxima a la reportada en la literatura latinoamericana, considerando que la mayoría de nuestros pacientes tuvieron choque séptico y un elevado porcentaje de casos de SDRA severo. Todos los pacientes recibieron un tratamiento proto-

colizado que incluía uso de Oseltamivir, ventilación protectora, ventilación prona, etc. lo que podría influir en esta cifra.

En relación a la sepsis previo a la pandemia por COVID -19, el virus más común detectado entre los pacientes con sepsis viral es el virus de la influenza A³⁹. La incidencia de la sepsis secundaria a infecciones virales no estaba determinada con exactitud de acuerdo con algunos estudios el 1% de pacientes que desarrollan sepsis es debido a virus, un estudio prospectivo del sudeste asiático publicado en 2018 demostró que los virus son la causa de hasta el 33% de los casos de sepsis en adultos. Un tercio de los adultos que requieren ingreso a terapia intensiva por NC tienen una infección viral (4,39).

La forma grave de la influenza humana A H1N1 tiene el mismo sustrato fisiopatológico y comportamiento clínico, que la sepsis y el choque séptico inducidos por infección bacteriana, con una tasa de mortalidad que varía entre el 18,3 y 29%⁴⁰. La mortalidad varía de acuerdo con la edad del paciente y la presencia de otras disfunciones orgánicas, las infecciones bacterianas asociadas encontradas en estudios postmortem van del 25 a 55%, se responsabiliza en un 20% de estas como causa de mortalidad por choque séptico⁴¹.

En las unidades de cuidados intensivos de nuestro país son pocos los datos disponibles de los pacientes críticos con neumonía por influenza A H1N1 que se complican con sepsis. En un estudio realizado en la ciudad de Quito, en un hospital de especialidades, con datos de los años 2017 y 2018 se encontró en una serie de pacientes con influenza A H1N1 que un 60% presentaron sepsis con una mortalidad de 50%⁴². En nuestro estudio todos los pacientes que ingresaron en la UCI tuvieron criterios de sepsis según las definiciones del SEPSIS-3 y un alto porcentaje criterios de shock séptico cuya mortalidad se aproxima a lo reportado en la literatura.

El SDRA puede ser causado por NC debida a virus respiratorios o por herpes virus. Los virus respiratorios pandémicos son los más frecuentes: influenza H5N1, H1N1 2009, pero también puede hacerlo el coronavirus SARS-CoV⁴³. En un estudio de China que compara influenza H1N1 y H7N9, se encontró que un 85% de los pacientes con influenza por H1N1 desarrollaron SDRA moderado-severo⁴⁴. En el estudio de A. Jamoussi et al. publicado en 2022, de los pacientes con NC por influenza H1N1 el 68,3% fueron diagnosticados de SDRA de los que el 44,5% se catalogó como severo⁴⁵.

Nuestro estudio encontró que un alto porcentaje de pacientes con NC por influenza A H1N1 tuvieron criterios de SDRA a su ingreso y en su mayoría SDRA moderado-grave, lo que es similar a estudios realizados en período de epidemia.

La mortalidad reportada en el mundo por neumonía debido a influenza A H1N1 que se complica con SDRA es de 30% a 40%^{33,46,47}. Estos cuadros se asocian a estancias hospitalarias largas y mayor proporción de admisiones a unidades de cuidados intensivos y necesidad de ventilación mecánica, con una mortalidad mayor comparada con NC debido a bacterias, que alcanza en UCI de hasta el 55%^{6,48}. Paredes et al. en el año

2010 publicó una serie de casos de pacientes con SDRA durante la pandemia de influenza A H1N1 del 2009 en Ecuador, y encontró una mortalidad del 16,6%⁴⁹. Otro estudio realizado en Ecuador encontró una prevalencia de SDRA severo del 40% entre pacientes con influenza A H1N1, con una mortalidad del 31%⁴².

Nuestro estudio incluyó en su mayoría pacientes con SDRA moderado y grave, con una mediana de PaO₂/FiO₂ de menos de 100, lo que evidencia un estado muy crítico de los enfermos, con una mortalidad que está dentro de los rangos reportados en los estudios internacionales. Es importante resaltar el bajo porcentaje de uso de posición prona en nuestro estudio, que antes de la pandemia de COVID-19 era una estrategia usada para hipoxemia refractaria a otros tratamientos, en el manejo de pacientes con SDRA moderado-grave, datos similares se encuentran en el estudio español de Álvarez-Lerma et al. con un valor del 18,2%⁵⁰ y en el estudio APRONET en donde la frecuencia de uso de posición prona en SDRA grave fue de 32,9%⁵¹. El uso de corticoides en el manejo de NC no ha tenido suficiente evidencia científica e incluso hay reportes de incremento de mortalidad si es causada por influenza. En el estudio de Álvarez-Lerma et al. un 40,3% usó corticoides⁵⁰. Nuestro estudio tiene un valor similar a los reportados antes del COVID-19, ya que estaba indicado para manejo de SDRA grave y refractario a medidas convencionales.

Por último, es importante mencionar que como posibles factores asociados a mortalidad se encontró a la elevación en las primeras 24 horas de LDH y procalcitonina. Datos que ya se han evidenciado en estudios anteriores⁵²⁻⁵⁴ y que en el caso de la PCT nos permitirá evaluar el inicio o el retiro de antimicrobianos⁵⁵⁻⁵⁷. Como limitaciones del estudio se puede mencionar que se trata de un estudio en un solo centro, retrospectivo, en el que no se incluyeron a paciente con más de 48 horas de manejo clínico previo a su ingreso a UCI, tampoco se reportó en este estudio la frecuencia de sobreinfección bacteriana que es un factor de mortalidad de los pacientes.

CONCLUSIONES

Las características, frecuencia y mortalidad de este grupo de pacientes críticos con neumonía por influenza A H1N1, complicado con sepsis y SDRA y atendidos en HECAM son similares a lo reportado en la literatura mundial.

RECOMENDACIONES

Se recomienda estudiar el significado clínico de la elevación de LDH, las co-infecciones bacterianas y su relación con la procalcitonina.

ABREVIATURAS

HECAM: Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín; LDH: lactato deshidrogenasa; NC: neumonía comunitaria; PCT: procalcitonina; SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto; SPSS: Statistical Package for the Social Sciences; UCI: Unidad de Adultos Cuidados Intensivos; RT-PCR: Reacción de Cadena en Polimerasa en Tiempo Real; ATS: American Thoracic Society; CPK: Cretin-Fosfoqui-

nasa; CEISH: Comité de Ética en Investigación en Seres Humanos.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

FG, YH, AG, JV, CC, JV, ER, JCL, AG: Concepción y diseño del trabajo. Recolección y obtención de resultados. Redacción del manuscrito. Revisión Crítica del manuscrito. Aprobación de su versión final. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del artículo.

DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

Se utilizaron recursos bibliográficos de uso libre y limitado. La información recolectada está disponible bajo requisición al autor principal.

APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA Y CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN

El artículo científico fue aprobado por pares y por el Comité de ética de Investigación en Seres Humanos- CEISH-HECAM.

CONSENTIMIENTO PARA PUBLICACIÓN

La publicación fue aprobada por el Consejo Editorial del HECAM, en Acta 003 de fecha 07 de diciembre de 2022.

FINANCIAMIENTO

Se trabajó con recursos propios de los autores.

CONFLICTO DE INTERÉS

Dr. Fausto Guerrero Toapanta es miembro del Comité de Ética en Investigación en Seres Humanos del HECAM.

Dr. Abel Godoy Micketta es miembro del Consejo Editorial del HECAM.

AGRADECIMIENTOS

Se deja constancia del agradecimiento a la Dra. Kerly Apolo y Dr. Washington Almache por la ayuda en la recolección de los datos del estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Daoud A, Laktineh A, Macrander C, Mushtaq A, Soubani AO. Pulmonary complications of influenza infection: a targeted narrative review. *Postgrad Med [Internet]*. 2019 Jul 4 [cited 2021 May 13];131(5):299–308. DOI: 10.1080/00325481.2019.1592400.
2. Peteranderl C, Herold S, Schmoldt C. Human influenza virus infections. In: *Seminars in respiratory and critical care medicine*. Thieme Medical Publishers; Ago 2016. p. 487–500. DOI: 10.1055/s-0036-1584801.
3. Beumer MC, Koch RM, Van Beuningen D, OudeLashof AM, Van de Veerdonk FL, Kolwijck E, et al. Influenza virus and factors that are associated with ICU admission, pulmonary co-infections and ICU mortality. *J Crit Care*. 2019;50:59–65. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.11.013.
4. Lin GL, McGinley JP, Drysdale SB, Pollard AJ. Epidemiology and immune pathogenesis of viral sepsis. *Front Immunol*. 2018; 9:2147. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu>. Sept 2018.02147.

5. Abelleira R, Ruano-Ravina A, Lama A, Barbeito G, Toubes ME, Dominguez-Antelo C, et al. Influenza A H1N1 community-acquired pneumonia: characteristics and risk factors—a case-control study. *Can Respir J*. 2019;2019. DOI: 10.1155/2019/4301039.
6. Chow EJ, Doyle JD, Uyeki TM. Influenza virus-related critical illness: prevention, diagnosis, treatment. *Crit Care*. 2019;23(1):1–11. DOI: 10.1186/s13054-019-2491-9.
7. Cantan B, Luyt CE, Martin-Loeches I. Influenza infections and emergent viral infections in intensive care unit. In: *Seminars in respiratory and critical care medicine*. Thieme Medical Publishers; 2019. p. 488–97. DOI: 10.1055/s-0039-1693497.
8. Wunderink RG, Waterer G. Advances in the causes and management of community acquired pneumonia in adults. *BMJ*. 2017;358:j2471. DOI: 10.1136/bmj.j2471.
9. Athlin S, Lidman C, Lundqvist A, Naucler P, Nilsson AC, Spindler C, et al. Management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults: updated Swedish guidelines 2017. *Infect Dis [Internet]*. 2018 Apr 3 [cited 2020 Dec 30];50(4):247–72. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23744235.2017.1399316>.
10. Garnacho-Montero J, Barrero-García I, Gómez-Prieto M de G, Martín-Loeches I. Severe community-acquired pneumonia: current management and future therapeutic alternatives. *Expert Rev Anti Infect Ther [Internet]*. 2018 Sep 2 [cited 2020 Oct 6];16(9):667–77. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2018.1512403>.
11. Montull B, Menéndez R, Torres A, Reyes S, Méndez R, Zalacain R, et al. Predictors of Severe Sepsis among Patients Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia. Yende S, editor. *PLOS ONE [Internet]*. 2016 Jan 4 [cited 2021 May 13];11(1):e0145929. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0145929>.
12. Cilloniz C, Ferrer M, Liapikou A, Garcia-Vidal C, Gabarrus A, Ceccato A, et al. Acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J [Internet]*. 2018 Mar [cited 2021 May 13];51(3):1702215. Available from: <http://erj.erjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.02215-2017>.
13. CDC. Visión general de los métodos de pruebas de detección de la influenza | CDC [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 6]. Available from: <https://espanol.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/overview-testing-methods.htm>.
14. CDC. Información sobre pruebas moleculares rápidas, RT-PCR y otras pruebas moleculares para el diagnóstico de infección por el virus de la influenza | CDC [Internet]. 2019 [cited 2020 Oct 6]. Available from: <https://espanol.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/molecular-assays.htm>.
15. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2000;31(2):347–82. DOI: 10.1086/313954.
16. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1730–54. DOI: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.at1010>.
17. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801–10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
18. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson N, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Jama*. 2012;307(23):2526–33. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
19. Arabi YM, Fowler R, Hayden FG. Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. *Intensive Care Med [Internet]*. 2020 Feb [cited 2022 Sep 5];46(2):315–28. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-020-05943-5>.
20. Tatarelli P, Magnasco L, Borghesi ML, Russo C, Marra A, Mirabella M, et al. Prevalence and clinical impact of Viral Respiratory tract infections in patients hospitalized for Community-Acquired Pneumonia: the VIRCAP study. *Intern Emerg Med [Internet]*. 2020 Jun [cited 2022 Sep 5];15(4):645–54. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11739-019-02243-9>.
21. Rodríguez A, Alvarez-Rocha L, Sirvent JM, Zaragoza R, Nieto M, Arenzana A, et al. Recommendations of the Infectious Diseases Work Group (GTEI) of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC) and the Infections in Critically Ill Patients Study Group (GEIPC) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) for the diagnosis and treatment of influenza A/H1N1 in seriously ill adults admitted to the Intensive Care Unit. *Med Intensiva Engl Ed*. 2012;36(2):103–37. DOI: 10.1016/j.medint.2011.11.020.
22. Douce RW, Aleman W, Chicaiza-Ayala W, Madrid C, Sovero M, Delgado F, et al. Sentinel surveillance of influenza-like-illness in two cities of the tropical country of Ecuador: 2006–2010. *PLoS One*. 2011;6(8):e22206. DOI: 10.1371/journal.pone.0022206.
23. MSP. Actualización Epidemiológica – Influenza – Ministerio de Salud Pública [Internet]. [cited 2022 Nov 22]. Available from: <https://www.salud.gob.ec/actualizacion-epidemiologica-influenza/>
24. Fernández-Serrano S, Dorca J, Garcia-Vidal C, Fernández-Sabé N, Carratalà J, Fernández-Agüera A, et al. Effect of corticosteroids on the clinical course of community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2011;15(2):R96. DOI: <https://doi.org/10.1186/cc10103>.
25. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64(Suppl 3):iii1–55. DOI:10.1136/thx.2009.121434.

26. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2019 Feb 19 [cited 2021 Jul 20];321(7):654. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2019.0071>.
27. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* [Internet]. 2016 Feb 23 [cited 2021 Jul 20];315(8):788. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.0291>.
28. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *The Lancet*. 2018;391(10127):1285–300. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33293-2.
29. Oliva J, Delgado-Sanz C, Larrauri A, System SIS, Gallardo V, Navarro JM, et al. Estimating the burden of seasonal influenza in Spain from surveillance of mild and severe influenza disease, 2010–2016. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12(1):161–70. DOI: 10.1111/irv.12499.
30. Hong WC, Sun SF, Hsu CW, Lee DL, Lee CH. Clinical Characteristics and Predictors of Mortality in Critically Ill Adult Patients with Influenza Infection. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2021 Jul 15];18(7):3682. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/7/3682>.
31. Moreno G, Rodríguez A, Reyes LF, Gomez J, Sole-Violan J, Díaz E, et al. Corticosteroid treatment in critically ill patients with severe influenza pneumonia: a propensity score matching study. *Intensive Care Med*. 2018;44(9):1470–82. DOI: 10.1007/s00134-018-5332-4.
32. Garnacho-Montero J, León-Moya C, Gutiérrez-Pizarra A, Arenzana-Seisdedos A, Vidaur L, Guerrero JE, et al. Clinical characteristics, evolution, and treatment-related risk factors for mortality among immunosuppressed patients with influenza A (H1N1) virus admitted to the intensive care unit. *J Crit Care* [Internet]. 2018 Dec [cited 2021 Jul 20];48:172–7. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.08.017.
33. Rello J, Rodríguez A, Ibañez P, Socias L, Cebrian J, Marques A, et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1) v in Spain. *Crit Care*. 2009;13(5):1–9. DOI: 10.1186/cc8044.
34. Marin-Corral J, Climent C, Muñoz R, Samper M, Dot I, Vilà C, et al. Patients with influenza A (H1N1) pdm09 admitted to the ICU. Impact of the recommendations of the SEMICYUC. *Med Intensiva Engl Ed*. 2018;42(8):473–81. DOI: 10.1016/j.medine.2018.08.002.
35. Domínguez-Cherit G. Critically Ill Patients With 2009 Influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA* [Internet]. 2009 Nov 4 [cited 2022 Aug 26];302(17):1880. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2009.1536>.
36. Rodríguez A, Socias L, Guerrero JE, Figueira JC, González N, Maravi-Poma E, et al. Pandemic influenza A in the ICU: experience in Spain and Latin America. GETGAG/SEMICYUC/(Spanish Working Group on Severe Pandemic Influenza A/SEMICYUC). *Med Intensiva*. 2010;34(2):87–94. DOI: 10.1016/j.medin.2009.12.005.
37. Raffo L. Influenza A (H1N1) epidemic in Argentina. Experience in a national general hospital (Hospital Nacional Alejandro Posadas). *Medicina (Mex)*. 2009;69(4):393–423. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19770095/>.
38. Censos IN de E y. Defunciones Generales 2019 [Internet]. Instituto Nacional de Estadística y Censos. [cited 2021 May 14]. Available from: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/defunciones-generales-2019/>.
39. Gu X, Zhou F, Wang Y, Fan G, Cao B. Respiratory viral sepsis: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2020 Sep 30 [cited 2022 Aug 17];29(157):200038. Available from: <http://err.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/16000617.0038-2020>.
40. Banda-Lara MI, Hidalgo-Loperena H, Rivera-Benitez C. Severidad de la neumonía asociada a influenza A H1N1: Evaluación de escalas de severidad. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2011;74:1–2. Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=71800>.
41. Cillóniz C, Ewig S, Menéndez R, Ferrer M, Polverino E, Reyes S, et al. Bacterial co-infection with H1N1 infection in patients admitted with community acquired pneumonia. *J Infect*. 2012;65(3):223–30. DOI: 10.1016/j.jinf.2012.04.009.
42. Morejón Jaramillo PE. Factores asociados con mortalidad en pacientes confirmados con influenza A (H1N1) en un hospital terciario del Ecuador desde el 26 de noviembre de 2017 hasta el 24 de febrero de 2018 [B.S. thesis]. Quito; 2018. DOI: <http://repositorio.usfq.edu.ec/handle/23000/7665>.
43. Luyt CÉ, Combes A, Trouillet JL, Nieszkowska A, Chastre J. Virus-induced acute respiratory distress syndrome: Epidemiology, management and outcome. *Presse Médicale* [Internet]. 2011 Dec [cited 2022 Sep 13];40(12):e561–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0755498211004933>.
44. Li H, Weng H, Lan C, Zhang H, Wang X, Pan J, et al. Comparison of patients with avian influenza A (H7N9) and influenza A (H1N1) complicated by acute respiratory distress syndrome. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018 Mar [cited 2022 Sep 13];97(12):e0194. Available from: <https://journals.lww.com/00005792-201803230-00037>.
45. Jamoussi A, Ayed S, Merhabene T, Doghri H, Ben Khelil J, Besbes M. Severe influenza A in a Tunisian ICU sentinel SARI centre: Epidemiological and clinical features. *Plos One*. 2022;17(7):e0270814. DOI: 10.1371/journal.pone.0270814.

46. Jaber S, Conseil M, Coisel Y, Jung B, Chanques G. ARDS and influenza A (H1N1): patients' characteristics and management in intensive care unit. A literature review. In: *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. 2010. p. 117–25. DOI: 10.1016/j.annfar.2009.12.026.
47. Haro López C de, Ferrer Roca R, Vallés Daunis J. Neumonía y síndrome de distrés respiratorio agudo producido por el virus influenza A (H1N1). *Med Intensiva*. 2009;33(9):455–8. DOI: 10.1016/j.medin.2009.09.004.
48. Bouneb R, Mellouli M, Bensoltane H, Baroudi J, Chouchene I, Boussarsar M. Characteristics and outcome of ill critical patients with influenza A infection. *Pan Afr Med J*. 2018;29(1):1–8. DOI: 10.11604/pamj.2018.29.174.13098. eCollection 2018.
49. Paredes G, Cevallos C. Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo, durante la pandemia de Influenza A H1N1 2009 en Ecuador. *Med Intensiva* [Internet]. 2010 Jun [cited 2021 Aug 4];34(5):310–7. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0210-56912010000500004.
50. Álvarez-Lerma F, Marín-Corral J, Vilà C, Masclans JR, Loeches IM, Barbadillo S, et al. Characteristics of patients with hospital-acquired influenza A (H1N1)pdm09 virus admitted to the intensive care unit. *J Hosp Infect* [Internet]. 2017 Feb [cited 2022 Aug 26];95(2):200–6. Available from: <https://10.1016/j.jhin.2016.12.017>.
51. Guérin C, Beuret P, Constantin JM, Bellani G, Garcia-Olivares P, Roca O, et al. A prospective international observational prevalence study on prone positioning of ARDS patients: the APRONET (ARDS Prone Position Network) study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2018 Jan [cited 2022 Sep 5];44(1):22–37. DOI: 10.1007/s00134-017-4996-5.
52. García-Arroyo A, Rosas-Dossetti M, Santoyo-Sánchez A, Salcedo-Roldán M, Ramos-Peñañiel CO. Deshidrogenasa láctica como factor pronóstico en neumonías. *Med Interna México*. 2017;33(5):563–71. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i5.1042>.
53. Salvador JCN, Garduño LMB, Molina HL, Serrano AT, Macías MER, Murrieta FJF. Prognostic predictors of pneumonia mortality, due to influenza A H1N1 infection. *Med Interna México*. 2011;27(5):421–8. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=31188>.
54. Abdelaty NM. Risk factors and prognostic criteria in 230 patients with influenza A (H1N1) infection. *Egypt J Chest Dis Tuberc* [Internet]. 2013 Jan [cited 2022 Sep 22];62(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2013.02.006>.
55. Pfister R, Kochanek M, Leygeber T, Brun-Buisson C, Cuquemelle E, Machado MB, et al. 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. *Crit Care* [Internet]. 2014 [cited 2022 Sep 22];18(2):R44. Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc13760>.
56. Rodríguez AH, Avilés-Jurado FX, Díaz E, Schuetz P, Tréfler SI, Solé-Violán J, et al. Procalcitonin (PCT) levels for ruling-out bacterial coinfection in ICU patients with influenza: A CHAID decision-tree analysis. *J Infect* [Internet]. 2016 Feb [cited 2022 Sep 22];72(2):143–51. DOI: 10.1016/j.jinf.2015.11.007.
57. Wu MH, Lin CC, Huang SL, Shih HM, Wang CC, Lee CC, et al. Can procalcitonin tests aid in identifying bacterial infections associated with influenza pneumonia? A systematic review and meta-analysis: Procalcitonin test for diagnosis of secondary bacterial pneumonia associated with influenza. *Influenza Other Respir Viruses* [Internet]. 2013 May [cited