



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

REVISIÓN

Neumonía grave por Influenza H1N1 ¿qué aprendimos desde el 2009?

Severe pneumonia due to H1N1 influenza: what have we learned since 2009?

Felipe Reyes-Cartes^{a,b,c}, Claudio Pérez-Oliva^{b,d,e,f}, Andrés Ramos-Plata^f.

^a Centro Respiratorio y Cirugía de Tórax, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^b Centro de Paciente Crítico, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^c Instituto Nacional del Tórax. Santiago, Chile.

^d Departamento de Medicina Interna, Infectología Adulto, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^e Complejo Hospitalario San José. Santiago, Chile.

^f Unidad Pacientes Críticos, Clínica RedSalud. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 02 07 2024

Aceptado: 30 07 2024

Key words:

Influenza A(H1N1);
Pandemic 2009; Viral
Pneumonia; Antiviral Therapy;
Corticosteroids; Bacterial
Superinfection; Streptococcal
Toxic Shock; Necrotizing
Pneumonia.

Palabras clave:

Influenza A(H1N1);
Pandemia 2009;
Neumonía Viral; Terapia
Antiviral; Corticosteroides;
Sobreinfección
Bacteriana; Shock Tóxico
Estreptocócico; Neumonía
Necrotizante.

RESUMEN

La pandemia de influenza A(H1N1) de 2009 representó un acontecimiento crucial en el siglo XXI al ser identificada como la primera pandemia del presente siglo, recordando una vez más la vulnerabilidad de las poblaciones ante los virus respiratorios. Este artículo busca explorar, las lecciones aprendidas de la pandemia de Influenza A H1N1, especialmente relevantes en el actual panorama epidemiológico. Se analizan las características del virus, su patogénesis, los síntomas clínicos y los factores de riesgo asociados. Adicionalmente, se examina la importancia de la terapia antiviral precoz, los posibles efectos adversos ligados al uso de corticosteroides y las complicaciones infecciosas no virales, como la neumonía necrotizante por *Staphylococcus aureus* y el síndrome de shock tóxico estreptocócico. Esta revisión pretende ser un recurso para comprender y abordar, desde la prevención hasta el tratamiento, las neumonías causadas por influenza y sus complicaciones.

ABSTRACT

The influenza A(H1N1) pandemic of 2009 marked a pivotal event in the 21st century, as it was recognized as the first pandemic of that era, once again highlighting the vulnerability of populations to respiratory viruses. This article aims to explore the lessons learned from the Influenza A H1N1 pandemic, particularly pertinent to the current epidemiological landscape. Viral characteristics, pathogenesis, clinical symptoms, and associated risk factors were analyzed. Additionally, the significance of early antiviral therapy, potential adverse effects linked to corticosteroid use, and non-viral infectious complications, such as necrotizing pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* and streptococcal toxic shock syndrome, were examined. This review aspires to be a valuable resource for understanding and addressing influenza-induced pneumonia and its complications from prevention to treatment.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: cperezoliva@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2024.07.005>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2024 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

A nivel global, las epidemias de influenza se estiman responsables de entre 3 y 5 millones de casos de enfermedad grave y aproximadamente 250 000 a 500 000 muertes anuales¹. La infección por influenza ha contribuido a 16.7 millones de años de vida ajustados por discapacidad (DALYs) (IC del 95%: 14,0–20,1 millones) a nivel mundial, considerando todos los grupos de edad². El virus de la influenza A H1N1 puede producir episodios de neumonía severa que frecuentemente requieren hospitalización en unidades de cuidados intensivos (UCI), asociándose con una alta mortalidad³. Diversos estudios han analizado las características epidemiológicas, los factores de riesgo y los desenlaces clínicos de pacientes con neumonía severa causada por A(H1N1pdm09) en distintas poblaciones desde el 2009 a la actualidad.

Ramakrishna et al. (2012) analizaron 106 pacientes admitidos a UCI en India con infección confirmada por el virus de influenza A(H1N1pdm09). La edad media fue de 35 años, 59% eran mujeres y 90.6% requirió de ventilación mecánica. La mortalidad hospitalaria fue del 41,5%, siendo mayor en los que requirieron ventilación invasiva desde el ingreso (71%) y en mujeres embarazadas/postparto (52,6%)^{3,4}.

Por su parte, Golagana et al. (2023) describieron 154 pacientes con neumonía A(H1N1pdm09) en UCI durante 2018–2019. La edad media fue 58,2 años y 59,1% eran hombres. Un 41,6% requirió ventilación mecánica y se emplearon medidas de rescate como posición prono, óxido nítrico inhalado y ECMO en 26,6%, 14,1% y 6,3% respectivamente. La mortalidad a 28 días fue del 20,1%⁴.

De 104 969 hospitalizaciones estudiadas en EE.UU. en el periodo 2010–2019, el 57,7% fueron por influenza A(H3N2), 24,6% por A(H1N1pdm09) y 17,7% por influenza B. Aquellos infectados con A(H1N1pdm09) tuvieron mayor probabilidad de desenlaces graves intrahospitalarios comparado con A(H3N2) con *odds ratio* (OR) de 1,42 para admisión a UCI, 1,79 para ventilación mecánica/ECMO y 1,25 para muerte. Se observó que aquellos con A(H1N1pdm09) tendían a ser más jóvenes (mayor proporción en los grupos de 18–49 y 50–64 años), con menor probabilidad de estar vacunados contra influenza (34,8% vs 51,6%), y con mayor frecuencia de neumonía durante la hospitalización (28% vs 19,7%)⁵.

Zou et al. (2020) reportaron que de 4468 pacientes hospitalizados con influenza A en China durante 2017–2018, un 4,5% desarrolló neumonía grave, con una letalidad del 41,6%. Los factores de riesgo asociados a gravedad fueron el sexo masculino, enfermedad pulmonar crónica y diabetes⁶.

CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS Y RESPUESTA INMUNE

El virus de la influenza pertenece a la familia *Orthomyxoviridae*, está constituido por RNA monocatenario y posee una envoltura lipídica derivada de la célula huésped. Este virus exhibe en su superficie dos glicoproteínas esenciales: la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA). La HA es fundamental para la adhesión y entrada del virus en las células epiteliales del huésped, facilitando el inicio del proceso infeccioso. Por otro lado, la NA desempeña un papel crucial en la liberación de nuevos viriones desde las células infectadas, lo cual promueve la propagación del virus en el huésped⁷.

El genoma viral está segmentado en ocho fragmentos de RNA, lo que permite una alta tasa de recombinación genética. Esta capacidad de recombinación, junto con las frecuentes mutaciones en los genes de HA y NA, da lugar a variaciones antigénicas menores (deriva antigénica) y mayores (cambio antigénico). Estas mutaciones son responsables de la aparición de nuevas cepas del virus que pueden evadir la inmunidad previa de la población, disminuyendo la eficacia de las vacunas estacionales⁸.

Las mutaciones en la HA aumentan la susceptibilidad de las células huésped al alterar la especificidad y afinidad del receptor, ampliando las dianas celulares, así como permitiendo la unión a receptores tanto humanos como aviares, lo que facilita la adaptación del huésped y el potencial zoonótico⁹.

La entrada del virus de la influenza a la célula implica la unión al receptor, endocitosis y fusión, cada uno de los cuales está mediado por diversos factores provenientes del huésped como el receptor de ácidos grasos libres 2 (FFAR2) y la inmunoglobulina de la superfamilia DCC 4 (IGD CC4)⁹.

Además de los factores pro-virales específicos, los virus de la influenza activan y manipulan diversas vías de señalización celular, como los receptores tirosina quinasas (RTKs) que junto con sus cascadas de señalización favorecen la replicación viral. La activación de estas vías puede inducir respuestas antivirales como la producción de interferones (IFN) y citoquinas proinflamatorias. Estudios han demostrado que la inhibición de estas vías mediante compuestos específicos suprime significativamente la replicación viral, evidenciando un papel predominantemente pro viral⁸.

En el contexto de la infección por el virus de la influenza, la respuesta inmune innata se inicia mediante el reconocimiento del virus por diversos receptores de reconocimiento de patrones. Estos receptores activan rutas que resultan en la producción de interferones y citoquinas, y el reclutamiento de células efectoras innatas. Los genes estimulados por interferón, tales como *MX1*, *IFITM3*, *OAS* y *PKR* facilitan una respuesta antiviral al inhibir la re-

plicación del virus. La activación del inflamasoma NLRP3 es también crucial para promover la tolerancia a la enfermedad mediante la inducción de reparación tisular. Además, para el desarrollo de la inmunidad adaptativa, es esencial una jerarquía de señales innatas, en la cual la detección de daño celular por el inflamasoma juega un papel clave en la activación de células T CD8+, mientras que TLR7 es fundamental para la inducción de respuestas de anticuerpos contra el virus¹⁰. (Tabla 1).

FACTORES PRONÓSTICOS

El espectro clínico de la infección por influenza es heterogéneo, y va de síntomas respiratorias a manifestaciones extra respiratorias¹¹. El rango de severidad va de sintomatología leve a neumonía viral grave, esta última observada con mayor frecuencia en grupos vulnerables como ancianos, niños pequeños, mujeres embarazadas y personas con comorbilidades como obesidad, diabetes y enfermedades pulmonares crónica¹².

En un estudio retrospectivo observacional, Fullana Barceló et al. demostraron que los factores de riesgo significativamente asociados con una mayor gravedad fueron la presencia de neumonía (OR = 4,14, IC 95% 2,39-7,16), antecedentes de enfermedad cardíaca (OR = 1,85, IC 95% 1,03-3,28) y el compromiso del estado de conciencia al momento del ingreso hospitalario (OR = 4,99, IC 95% 2,55-9,74)¹².

Diversos estudios han encontrado una asociación entre la obesidad y un mayor riesgo de neumonía grave y otras complicacio-

nes en pacientes con influenza. Un estudio de casos y controles realizado por Cocoros et al.¹³ en pacientes hospitalizados con influenza pandémica H1N1 durante el 2009 en EE.UU., reveló que aquellos pacientes con obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²) presentaban un riesgo incrementado (OR: 2,9, IC 95% 1,3-6,6) de enfermedad grave, definida como ingreso a la unidad de cuidados intensivos o muerte, en comparación con pacientes de peso normal luego de ajustar por edad y comorbilidades. Análogamente, un estudio de cohorte retrospectivo realizado por Morgan et al. en pacientes hospitalizados en California, EE.UU., reportó que los pacientes con obesidad mórbida (IMC ≥ 40 kg/m²) exhibían un riesgo relativo (RR = 4,7, IC 95% 1,3-17,2) de mortalidad, en comparación con pacientes de peso normal, después de ajustar por potenciales factores de confusión¹⁴.

Estos hallazgos sugieren que la obesidad, particularmente la obesidad mórbida, constituye un factor de riesgo independiente para enfermedad grave y muerte en pacientes hospitalizados con influenza. Los mecanismos propuestos incluyen inmunodeficiencia transitoria, respuesta inflamatoria exacerbada y complicaciones cardiovasculares y pulmonares asociadas a la obesidad. Por otro lado, la vacunación contra la influenza fue identificada como un factor protector (OR = 0,53, IC 95% 0,28-0,98). El lugar de adquisición de la infección por influenza también determina el pronóstico, los pacientes que adquirieron la influenza a nivel hospitalario (A(H1N1)pdm09) tuvieron el doble de mortalidad respecto a los casos comunitarios, probablemente determinado por las patologías de base de la hospitalización¹⁵.

Tabla 1. Respuesta inmune y adaptativa a la influenza

Categoría	Descripción
Respuesta inmune innata	Reconocimiento del virus: PRRs como TLR3, TLR7, RIG-I y NLRP3
	Activación de vías: Producción de interferones tipo I, citocinas pro-inflamatorias, quimiocinas, reclutamiento de células inmunes innatas (NK, neutrófilos, macrófagos)
	Restricción de la replicación viral: Genes ISGs como MX1, IFITM3, OAS, PKR
	Tolerancia a la enfermedad y reparación tisular: Activación del inflamasoma NLRP3
Respuesta inmune adaptativa	Activación de células T en nódulos linfáticos: Células dendríticas toman antígenos virales y son activadas por IL-1 β
	Inducción de células T CD8+: Jerarquía de señales innatas con mayor inmunogenicidad del inflamasoma
	Inducción de respuestas de anticuerpos: Papel crucial de TLR7
	Respuesta antiviral adaptativa completa: Requerimiento de interferones tipo I, II y III
Interacción general	Compleja interacción entre sensores innatos, ISGs y citocinas regula resistencia antiviral y tolerancia a la enfermedad durante la infección por influenza

PRRs: receptores de reconocimiento de patrones; TLR3: receptor tipo Toll 3; TLR7: receptor tipo Toll 7; RIG-I: gen inducible por ácido retinoico; NLRP3: receptor de tipo NOD, pirina 3; ISGs: genes estimulados por interferón; MX1: proteína MX1; IFITM3: proteína transmembrana inducida por interferón 3; OAS: proteínas sintetizadoras de oligoadenilato; PKR: proteína quinasa R; NK: células asesinas naturales; IL-1 β : interleuquina 1 beta.

En lo que respecta a los factores predictores del desarrollo de neumonía en pacientes con infección por influenza, se citan la menor saturación de oxígeno al ingreso (OR = 1,05, IC 95% 1,00-1,11) y los niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) (OR = 1,71, IC 95% 1,05-1,11). Los pacientes con neumonía también presentaron con mayor frecuencia fiebre, mialgias, disnea y compromiso de conciencia al ingreso, además de exhibir una mayor mortalidad, ingresos a la unidad de cuidados intensivos, requerimiento de ventilación mecánica y episodios de shock séptico ($p < 0,001$ en todas las variables)¹².

PREVENCIÓN

Los principales tipos de vacunas contra la influenza incluyen la vacuna inactivada contra la influenza (IIV, por sus siglas en inglés), la vacuna recombinante contra la influenza (RIV, por sus siglas en inglés) y la vacuna de virus vivos atenuados contra la influenza (LAIV, por sus siglas en inglés). Los números que siguen a las abreviaturas indican la valencia, es decir, el número de antígenos de HA del virus de la influenza representados en la vacuna. Las vacunas cuadrivalentes (4) contienen un A(H1N1), un A(H3N2) y dos virus B (uno de cada linaje), mientras que las vacunas trivalentes³ incluyen un A(H1N1), un A(H3N2) y un virus B (de un linaje)¹⁶.

Las vacunas estacionales contra influenza se comienzan a producir meses antes de la circulación estacional del virus. La diana de acción es los epítopes de la cabeza de la NA. La alta tasa de mutación de los epítopes genera respuestas inmunogénicas variables, con coincidencia parcial de la plataforma vacunal elaborada con respecto al virus que predomina circulando. Esto define la estrategia de grupos de riesgo elegida para administrar la vacunación contra influenza estacional, limitando un abordaje universal¹⁷.

Durante la temporada de influenza 2022-2023 en EE.UU., hubo buena concordancia entre la vacuna y las cepas circulantes, la efectividad global de la vacuna contra la hospitalización por influenza A fue del 37% (IC 95%: 27%-46%). La efectividad se mantuvo similar en vacunados entre 14-90 días (39%) y más de 90 días (39%) antes del inicio de la enfermedad. Se observó una mayor efectividad en adultos de 18 a 64 años (47%) en comparación con aquellos de 65 años o más (28%), y una mayor protección contra el subtipo A(H1N1) (47%) en comparación con A(H3N2) (29%)¹⁸.

Además, se evidenció una efectividad sustancial de la vacuna contra desenlaces graves de influenza, incluyendo un 41% contra hipoxemia con requerimiento de oxígeno suplementario, un 65% contra fallo respiratorio, cardiovascular o renal con soporte orgánico, y un 66% contra fallo respiratorio con necesidad de ventilación mecánica invasiva. Los casos vacunados presentaron menor

gravedad de la enfermedad que los no vacunados, con menor requerimiento de soporte orgánico, ingreso en UCI y ventilación mecánica invasiva. Aunque los datos fueron limitados, se observó una efectividad del 48% contra la mortalidad asociada a influenza, aunque con un amplio intervalo de confianza¹⁸.

ANTIVIRALES

El *Center for Disease Control and Prevention* de EE.UU. recomienda los siguientes antivirales para el tratamiento de la Influenza: oseltamivir, el zanamivir y el peramivir que son inhibidores de la NA, bloqueando la actividad de la NA y la salida viral de las células, y el baloxavir que inhibe la replicación viral mediante la inhibición de la proteína ácida polimerasa¹⁹.

El oseltamivir es el agente antiviral contra la influenza más utilizado en nuestro entorno, su diana terapéutica es la inhibición de la enzima NA, dificultando así la liberación y consecuente propagación viral. Este fármaco se emplea tanto en el tratamiento como en la prevención de infecciones causadas por los virus de influenza A y B, demostrando mayor eficacia cuando se administra dentro de las primeras 48 horas tras el inicio de los síntomas²⁰.

La administración temprana de oseltamivir en pacientes hospitalizados con influenza ha resultado beneficiosa en la reducción de la mortalidad y duración de la estancia hospitalaria. Un metaanálisis de Muthuri et al.²¹, que incluyó tanto estudios publicados como no publicados, mostró que el tratamiento con oseltamivir se asoció con una reducción significativa en el riesgo de mortalidad (OR = 0,81, IC 95% 0,70-0,93) versus ningún tratamiento antiviral. El inicio del tratamiento en las primeras 48 horas desde el inicio de los síntomas se asoció con una disminución mayor en la mortalidad (OR = 0,48, IC 95% 0,41-0,56) en comparación con el tratamiento tardío²¹.

Baloxavir inhibe la endonucleasa dependiente de caperuza, una enzima esencial en la transcripción viral del RNA. Este mecanismo de acción lo diferencia de oseltamivir, que actúa como un inhibidor de la neuraminidasa. Ringer et al. (2024) compararon el uso de baloxavir vs. oseltamivir en pacientes inmunocomprometidos hospitalizados con influenza A. Se incluyeron a 95 pacientes, de los cuales 52 recibieron baloxavir y 43 recibieron oseltamivir, no hubo diferencias significativas en el tiempo mediano desde el inicio del tratamiento hasta la resolución de la hipoxemia (59,9 horas para baloxavir vs. 42,5 horas para oseltamivir) y la resolución de la fiebre (21,6 horas para baloxavir vs. 26,6 horas para oseltamivir). Tampoco se observaron diferencias en los resultados secundarios, como la duración de la estancia hospitalaria, la necesidad de cuidados intensivos y la mortalidad a los 30 días²².

Un metanálisis comparó la eficacia y seguridad de baloxavir en pacientes de alto riesgo (enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica, diabetes, obesidad, inmunosupresión y edad avanzada) con inhibidores NA. El estudio incluyó tanto a pacientes hospitalizados como ambulatorios, siendo baloxavir más efectivo en la reducción de la carga viral. La disminución media del título viral a las 24 horas del tratamiento fue significativamente mayor para baloxavir en comparación con oseltamivir (diferencia media de 1,60 log₁₀ TCID₅₀/ml, IC 95%: 1,27 a 1,93). La carga viral se midió mediante la técnica de dosis infecciosa tisular media (TCID₅₀, por sus siglas en inglés), que cuantifica la cantidad de virus necesaria para infectar el 50% de las células en cultivo. Además, el riesgo de complicaciones; neumonía, hospitalización prolongada y uso de ventilación mecánica, así como los eventos adversos relacionados con el fármaco, fueron similares entre baloxavir y los inhibidores neuraminidasa²³. Abraham et al. (2020) encontraron que baloxavir redujo el periodo de detección del virus en 48 horas en comparación con oseltamivir y presentó mayor eficacia en reducir carga viral²⁴.

En resumen, la evidencia acumulada respalda el uso temprano de oseltamivir en pacientes hospitalizados con influenza para reducir la mortalidad, la duración de los síntomas y las complicaciones. Respecto a la prevención, modelamientos matemáticos del uso de oseltamivir en la población estadounidense de riesgo muestran que la administración dentro de las primeras 48 horas de exposición disminuye en un 5% los casos sintomáticos y en un 7% las hospitalizaciones. El mayor beneficio se observa en la población mayor de 65 años²⁵.

Por otro lado, baloxavir ha demostrado una eficacia comparable a la de oseltamivir en términos de resultados clínicos. Además, baloxavir puede reducir la carga viral más eficientemente, lo cual teóricamente podría traducirse en una recuperación clínica más acelerada y una disminución en la transmisión del virus²³.

CORTICOSTEROIDES EN INFLUENZA

El uso terapéutico de corticoides en el contexto de la infección por el virus de la influenza continúa siendo un tema controversial. Aunque ciertas investigaciones basadas en casos han sugerido una mejoría en los desenlaces clínicos asociados al empleo de corticosteroides en casos de influenza grave²⁶, estudios de cohorte subsecuentes arrojaron resultados que contradicen dichas observaciones iniciales^{27,28}. A pesar de la controversia, se ha reportado que entre un 9% a 69% de los pacientes hospitalizados y críticamente enfermos durante la pandemia de influenza A (H1N1) en el 2009 recibieron terapia con corticosteroides^{29,30}.

Revisiones sistemáticas sugieren que el uso de corticosteroides en pacientes hospitalizados con influenza está asociado con un mayor riesgo de mortalidad (OR = 3,90, IC 95% 2,31 a 6,60)³¹. Este incremento en la mortalidad se observó tanto en los análisis univariados (OR 4,79, IC 95% 2,35 a 9,79) como ajustados por factores confusores (OR 2,23, IC 95% 1,54 a 3,24). El análisis de seis estudios que reportaron *hazard ratios* ajustados también mostró un mayor riesgo de muerte asociado al uso de corticosteroides (HR 1,49, IC 95% 1,09 a 2,02)³¹.

El uso de corticosteroides se asoció con un mayor riesgo de infecciones adquiridas en el hospital (OR 2,74, IC 95% 1,51 a 4,95). No se encontró evidencia de que los corticosteroides reduzcan la probabilidad de ingreso a UCI. Varios estudios han evaluado el efecto de los corticosteroides sobre la carga viral en pacientes con influenza. Uno de los más relevantes es el estudio observacional prospectivo de Lee et al.³², que incluyó a 147 pacientes hospitalizados con influenza A (H1N1) confirmada por PCR.

Los autores encontraron que el uso de corticosteroides se asoció con una mayor duración de la detección viral en muestras respiratorias. La mediana de tiempo hasta el aclaramiento viral fue de 7 días (rango intercuartil, 5-10 días) en el grupo tratado con corticosteroides, en comparación con 5 días (rango intercuartil, 3-7 días) en el grupo sin corticosteroides ($p < 0,001$). Estos hallazgos sugieren que el tratamiento con corticosteroides puede prolongar la replicación viral en pacientes con influenza, lo que podría tener implicaciones en la transmisión y evolución de la enfermedad.

La certeza de la evidencia del uso de corticosteroides es muy baja debido al diseño observacional de los estudios y a la alta probabilidad de sesgo por indicación, es decir, que los pacientes más graves hayan sido los que recibieron corticosteroides. Además, las dosis y tipo de corticosteroides utilizadas, suponiendo algún efecto de clase, fueron muy variables; dexametasona, prednisona, metilprednisolona. Estos hallazgos son llamativos ya que otros estudios en neumonía no influenza han mostrado resultados positivos. Dequin et al. evaluaron 800 pacientes adultos que fueron admitidos en la unidad de cuidados intensivos (UCI) por neumonía adquirida en la comunidad grave. Los pacientes recibieron una infusión intravenosa continua de hidrocortisona a una dosis de 200 mg por día durante los primeros 4 días. El estudio proporcionó evidencia de que el tratamiento temprano con hidrocortisona reduce la mortalidad a los 28 días en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad grave. Además, la hidrocortisona redujo la necesidad de intubación y el inicio de vasopresores en comparación con el placebo³³.

En resumen, a pesar de que la evidencia es de muy baja calidad, el tratamiento con corticosteroides en pacientes hospitalizados con influenza parece estar asociado con un incremento en la mortalidad y en las infecciones nosocomiales. Por lo tanto, no se puede hacer una recomendación firme sobre su uso como terapia adyuvante en influenza grave, a diferencia de lo descrito en neumonía comunitaria grave no influenza.

COINFECCIÓN Y SOBREINFECCIONES FRECUENTES EN NEUMONÍA GRAVE POR INFLUENZA

La coinfección se define como la presencia simultánea de dos o más agentes infecciosos detectados al momento del diagnóstico inicial o dentro de un corto período después (generalmente 48 horas)³⁴.

La coinfección con SARS-CoV-2 es particularmente relevante, especialmente durante las temporadas epidémicas, representando un problema que no solo complica el diagnóstico diferencial, sino que también puede exacerbar la severidad del cuadro clínico y modificar la evolución de la enfermedad. Swets et al. (2022), en un estudio multicéntrico que analizó más de 200 000 adultos hospitalizados en el Reino Unido, encontraron que la prevalencia de esta coinfección fue del 0,4%. Los pacientes coinfectados presentaron un aumento significativo en la probabilidad de fallecer en comparación con aquellos que solo tenían infección por SARS-CoV-2 (OR = 2,35, IC 95% 1,07-5,12). Además, la necesidad de ventilación mecánica invasiva fue significativamente mayor en estos casos (OR = 4,14, IC 95% 2,00-8,49)³⁵. Un estudio multicéntrico en China reportó una tasa de coinfección más alta, del 5,8%, y encontró que los pacientes coinfectados tenían una mayor probabilidad de desarrollar síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) (19,4% vs. 7,5%, $p = 0,03$) y una tasa de mortalidad hospitalaria significativamente mayor (16,1% vs. 4,5%, $p = 0,01$)³⁶.

La sobreinfección, o infección secundaria, se refiere a la aparición de una nueva infección que se desarrolla después del diagnóstico inicial de la infección primaria, típicamente más allá de las 48 horas después del ingreso hospitalario³⁴.

Las sobreinfecciones bacterianas y fúngicas son frecuentes en pacientes con influenza grave, incrementando la mortalidad y la duración de la estancia en la UCI. Un estudio multicéntrico mostró que el 16,6% de los pacientes en UCI presentaron sobreinfecciones, lo cual se asoció con una mayor mortalidad y una estancia prolongada en la UCI³⁷.

Sobreinfecciones fúngicas

Las infecciones fúngicas, especialmente por *Aspergillus spp.*,

pueden complicar significativamente el curso clínico, con tasas de letalidad de hasta el 57,6% en pacientes con enfermedades hematológicas malignas³⁸. Schauwvlieghe et al. en un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó a 432 pacientes adultos ingresados en la UCI con infección por influenza confirmada en 7 países de Europa y Medio Oriente durante la temporada 2009-2016, encontraron que 83 pacientes (19%) desarrollaron aspergilosis pulmonar invasiva (API) probada o probable según los criterios de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group* (EORTC/MSG)³⁹. La mediana de tiempo desde el ingreso en la UCI hasta el diagnóstico de API fue de 3 días (rango intercuartil: 0-7). Además, los autores reportaron que la tasa de mortalidad a los 90 días fue significativamente mayor en los pacientes con API en comparación con aquellos sin API (51% vs 28%, $p < 0,0001$). En el análisis multivariable, la API se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de muerte a los 90 días (HR: 1,87; IC 95%: 1,05-3,32; $p = 0,032$)⁴⁰.

Sobreinfecciones bacterianas

Staphylococcus aureus es una de las principales bacterias que sobre infectan las infecciones virales por influenza A; su interacción es muy compleja y paradójica. La producción de interferón gamma (IFN- γ) en respuesta al virus es crucial para combatir la infección viral. Sin embargo, tiene un efecto inesperadamente opuesto al suprimir aspectos de la inmunidad antibacteriana además de la inhibición de quimiocinas necesarias para el reclutamiento de neutrófilos y la supresión de la inmunidad Th17. Esto reduce la producción de IL-17 e IL-22, factores esenciales para la eliminación de *S. aureus* y la producción de péptidos antimicrobianos. El daño del epitelio alveolar inducido expone receptores celulares, como el ácido siálico y la fibronectina, facilitando la adherencia de *S. aureus*, lo que facilita la diseminación e infección. En conjunto, estos mecanismos crean un entorno propicio para que *S. aureus* pase de ser un comensal asintomático a un agente causal de neumonía secundaria grave⁴¹.

La infección por *Staphylococcus aureus* se asocia habitualmente con bacteriemia, endocarditis, neumonía necrotizante y la aparición de opacidades pulmonares condensantes o en vidrio esmerilado de aspecto nodular, que pueden o no estar cavitadas, sugiriendo una posible embolia séptica⁴². Es importante destacar que *S. aureus* sensible a meticilina (SAMS) tiende a ser más agresivo en comparación con *S. aureus* resistente a meticilina (SAMR) nosocomial⁴³. Choi et al. en un estudio de cohorte retrospectiva realizado en Corea del Sur durante la pandemia de influenza (H1N1) de 2009 evaluaron 245 pacientes adultos ingresados en la UCI con neumonía por in-

fluencia confirmada. De estos, 38 pacientes (15,5%) tenían sobreinfección bacteriana, y *S. aureus* fue el patógeno más común, identificado en 14 pacientes (5,7% del total de la cohorte y 36,8% de aquellos con sobreinfección bacteriana). Entre los 14 pacientes con sobreinfección por *S. aureus*, 9 (64,3%) tenían SAMR y 5 (35,7%) tenían SAMS. La mortalidad a los 28 días fue significativamente mayor en los pacientes con sobreinfección por *S. aureus* en comparación con aquellos sin sobreinfección (57,1% vs 16,9%, $p=0,001$), requiriendo soporte ventilatorio durante más tiempo (mediana: 18 días vs 7 días, $p=0,019$) y una estancia hospitalaria más prolongada (mediana: 27 días vs 12 días, $p=0,001$)⁴⁴.

Streptococcus pneumoniae es otro patógeno común que puede complicar la influenza, aumentando significativamente la morbilidad y mortalidad. La infección por influenza provoca la exposición de receptores en el epitelio respiratorio, como la β -galactosa, que *S. pneumoniae* utiliza para adherirse⁴⁵. Además, el virus causa daño directo al epitelio respiratorio, facilitando la invasión bacteriana. La influenza también altera la función de macrófagos alveolares y neutrófilos. La respuesta inflamatoria a la influenza puede exacerbarse con la infección neumocócica, llevando a un daño pulmonar más severo⁴⁶. Por último, la NA viral puede aumentar la replicación bacteriana al escindir el ácido siálico de la superficie de las células del huésped.

Estudios epidemiológicos recientes han cuantificado el impacto de la sobreinfección por *Streptococcus pneumoniae* en pacientes con influenza. Chertow y Memoli (2013) realizaron una revisión sistemática y encontraron que *S. pneumoniae* era el patógeno bacteriano más comúnmente identificado en sobreinfección con influenza, representando el 35% de todos los casos de sobreinfección bacteriana⁴⁷.

Morris et al. (2017) analizaron datos de pacientes hospitalizados con influenza y observaron que la sobreinfección por *S. pneumoniae* se asoció con un aumento significativo en la mortalidad (OR: 1,9, IC 95%: 1,1-3,3, $p=0,02$) y una mayor probabilidad de requerir ventilación mecánica (OR: 3,7, IC 95%: 2,3-6,0, $p<0,001$)⁴⁸.

En un estudio multicéntrico, Cillóniz et al. (2012) encontraron que, entre los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad e infección por influenza, *S. pneumoniae* fue el patógeno bacteriano más frecuente (28% de los casos). La coinfección por *S. pneumoniae* en estos pacientes se asoció con una mayor gravedad de la enfermedad (puntaje CURB-65 ≥ 3 : 33% vs. 21%, $p=0,04$) y una tasa de mortalidad más alta a los 30 días (OR: 2,1, IC 95%: 1,1-4,1, $p=0,03$)⁴⁹.

Streptococcus pyogenes, también conocido como estreptococo del grupo A, es un Gram positivo que coloniza normal-

mente la orofaringe y la piel de individuos sanos⁵⁰. La infección por influenza puede predisponer a infecciones invasivas por *S. pyogenes* a través de varios mecanismos interrelacionados⁵¹. El virus causa daño directo a la barrera epitelial respiratoria, lo que facilita la invasión bacteriana al comprometer la primera línea de defensa física del huésped. Además, la influenza altera la respuesta inmune del huésped, disminuyendo la capacidad de aclaramiento bacteriano y dejando al organismo más vulnerable a la colonización e infección por *S. pyogenes*. El virus también induce un aumento en la expresión de receptores en las células del huésped que favorecen la adherencia bacteriana, proporcionando más puntos de anclaje para *S. pyogenes*⁵². Finalmente, se produce una sinergia entre los factores de virulencia virales y bacterianos, potenciando el daño tisular y creando un ambiente más propicio para la proliferación y diseminación de *S. pyogenes*. Estos mecanismos son similares a los observados en la interacción entre la influenza y otros agentes bacterianos como *S. pneumoniae* y *S. aureus*.

S. pyogenes se clasifica en más de 200 serotipos según las diferencias en su proteína M de superficie⁵³. Los serotipos M1 y M3, particularmente el clon hipervirulento M1UK caracterizado por una expresión aumentada de la toxina pirogénica estreptocócica A (SpeA), se han asociado con una mayor incidencia de enfermedad invasiva y han mostrado una rápida diseminación en Europa^{54,55}. La sobreinfección de *S. pyogenes* con el virus de la influenza incrementa significativamente la estancia en UCI, morbilidad y mortalidad⁵⁶. Las manifestaciones más graves incluyen la fascitis necrotizante, con una mortalidad entre el 20% y el 60%, y el síndrome de shock tóxico estreptocócico (STSS), cuya mortalidad varía del 30% al 70%^{57,58}. Estudios recientes han encontrado que la mortalidad a los 7 días para pacientes con STSS fue del 38%, comparado con el 19% para aquellos con fascitis necrotizante sin STSS⁵⁹. Además, la presencia de influenza en pacientes con STSS aumenta el riesgo de muerte (HR: 1,95, IC 95%: 1,32-2,88)⁶⁰ y se ha observado un aumento significativo en el riesgo de infección invasiva por *S. pyogenes* en las 4 semanas posteriores a la infección por influenza (OR ajustado: 27,9, IC 95%: 6,6-117,9)⁶¹. La relación causal entre la infección por influenza y las subsecuentes infecciones por *Streptococcus pyogenes* no está completamente dilucidada, aunque se postula que la inmunosupresión viral y la alteración de la barrera epitelial podrían facilitar la proliferación bacteriana, la severidad de los casos observados recientemente no puede atribuirse exclusivamente a estos factores. Se proponen hipótesis adicionales que incluyen el impacto del aislamiento social durante la pandemia de COVID-19, que podría haber reducido la exposición a patógenos comunes, disminuyendo potencialmente la inmunidad poblacional⁶².

CONCLUSIÓN

La influenza grave, especialmente por el subtipo A(H1N1), continúa siendo una causa importante de morbilidad global. Desde 2009, hemos avanzado significativamente en la comprensión de su patogénesis, factores de riesgo y manejo. La vacunación sigue siendo la principal estrategia preventiva, mientras que el tratamiento antiviral temprano ha demostrado reducir la mor-

talidad. Las sobreinfecciones bacterianas y fúngicas, así como la emergencia de cepas hipervirulentas de *S. pyogenes*, complican el curso clínico. La coinfección con SARS-CoV-2 representa un nuevo desafío, asociándose a peores desenlaces. El manejo óptimo de la influenza grave requiere un enfoque integral que incluya prevención, identificación temprana de factores de riesgo, tratamiento oportuno y vigilancia de complicaciones.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Health Organization. (2023). Influenza (Seasonal). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)].
- IHME Pathogen Core Group. Global burden associated with 85 pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Infect Dis*. 2024;S1473-3099(24)00158-0. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00158-0
- Ramakrishna K, Sampath S, Chacko J, Chacko B, Narahari DL, Veerendra HH, et al. Clinical Profile and Predictors of Mortality of Severe Pandemic (H1N1) 2009 Virus Infection Needing Intensive Care: A Multi-Centre Prospective Study from South India. *J Glob Infect Dis*. 2012;4(3):145-152. doi: 10.4103/0974-777X.100569
- Golagana V, Venkataraman R, Mani AK, Rajan ER, Ramakrishnan N, Vidyasagar DD. Epidemiology and Outcomes of H1N1 Pneumonia in ICU. *Indian J Crit Care Med*. 2023;27(7):470-474. doi: 10.5005/jp-journals-10071-24493
- Sumner KM, Masalovich S, O'Halloran A, Holstein R, Reingold A, Kirley PD, et al. Severity of influenza-associated hospitalisations by influenza virus type and subtype in the USA, 2010-19: a repeated cross-sectional study. *Lancet Microbe*. 2023;4(11):e903-e912. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00187-8
- Zou Q, Zheng S, Wang X, Liu S, Bao J, Yu F, et al. Influenza A-associated severe pneumonia in hospitalized patients: Risk factors and NAI treatments. *Int J Infect Dis*. 2020;92:208-213. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.017
- Bouvier NM, Palese P. The biology of influenza viruses. *Vaccine*. 2008;26(Suppl 4):D49-D53. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.07.039
- Liang Y. Pathogenicity and virulence of influenza. *Virulence*. 2023 Dec;14(1):2223057. doi: 10.1080/21505594.2023.2223057
- McAuley JL, Gilbertson BP, Trifkovic S, Brown LE, McKimm-Breschkin JL. Influenza Virus Neuraminidase Structure and Functions. *Front Microbiol*. 2019;10:39. doi: 10.3389/fmicb.2019.00039
- Iwasaki A, Pillai PS. Innate immunity to influenza virus infection. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(5):315-328. doi: 10.1038/nri3665
- Lombardi AF, Afsahi AM, Gupta A, Gholamrezaezhad A. Severe acute respiratory syndrome (SARS), Middle East respiratory syndrome (MERS), influenza, and COVID-19, beyond the lungs: a review article. *Radiol Med*. 2021;126(4):561-569. doi: 10.1007/s11547-020-01311-x
- Fullana Barceló MI, Artigues Serra F, Millan Pons AR, Asensio Rodriguez J, Ferre Beltran A, Del Carmen Lopez Bilbao M, Reina Prieto J, Riera Jaume M. Analysis of viral pneumonia and risk factors associated with severity of influenza virus infection in hospitalized patients from 2012 to 2016. *BMC Infect Dis*. 2024;24(1):302. doi: 10.1186/s12879-024-09173-8
- Cocoros NM, Lash TL, Demaria A, Klompas M. Obesity as a risk factor for severe influenza-like illness. *Influenza Other Respir Viruses*. 2014;8(1):25-32. doi: 10.1111/irv.12156
- Morgan OW, Bramley A, Fowlkes A, Freedman DS, Taylor TH, Gargiullo P, et al. Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A(H1N1) disease. *PLoS One*. 2010;5(3):e9694. doi: 10.1371/journal.pone.0009694
- Álvarez-Lerma F, Marín-Corral J, Vilà C, Masclans JR, Loeches IM, Barbadillo S, et al.; H1N1 GETGAG/SEMICYUC Study Group. Characteristics of patients with hospital-acquired influenza A (H1N1)pdm09 virus admitted to the intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2017;95(2):200-206. doi: 10.1016/j.jhin.2016.12.017
- Walensky RP, Bunnell R, Layden J, Kent CK, Gottard A, Leahy MA, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2022-23 Influenza Season Centers for Disease Control and Prevention MMWR Editorial and Production Staff (Serials) MMWR Editorial Board CONTENTS [Internet]. Vol. 71, Recommendations and Reports. 2022. Available from: https://www.cdc.gov/vaccines/acip.
- Nachbagauer R, Palese P. Is a Universal Influenza Virus Vaccine Possible? *Annu Rev Med*. 2020;71:315-327. doi: 10.1146/annurev-med-120617-041310
- Lewis NM, Zhu Y, Peltan ID, Gaglani M, McNeal T, Ghamande S, et al.; Investigating Respiratory Viruses in the Acutely Ill (IV) Network. Vaccine Effectiveness Against Influenza A-Associated Hospitalization, Organ Failure, and Death: United States, 2022-2023. *Clin Infect Dis*. 2024;78(4):1056-1064. doi: 10.1093/cid/ciad677
- Palomba E, Castelli V, Renisi G, Bandera A, Lombardi A, Gori A. Antiviral Treatments for Influenza. *Semin Respir Crit Care Med*. 2021;42(6):859-872. doi: 10.1055/s-0041-1733830
- Torres SF, Iolster T, Schnitzler EJ, Farias JA, Bordogna AC, Rufach D, et al. High mortality in patients with influenza A pH1N1 2009 admitted to a pediatric intensive care unit: a predictive model of mortality. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(2):e78-e83. doi: 10.1097/PCC.0b013e318219266b
- Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TS, Al Mamun A, et al.; PRIDE Consortium Investigators; Nguyen-Van-Tam JS. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2014;2(5):395-404. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70041-4
- Ringer M, Malinis M, McManus D, Davis M, Shah S, Trubin P, et al. Clinical outcomes of baloxavir versus oseltamivir in immunocompromised patients. *Transplant Infectious Disease*. 2024 Apr 6;26(2). doi: 10.1111/tid.14249

23. Taieb V, Ikeoka H, Wojciechowski P, Jablonska K, Aballea S, Hill M, et al. Efficacy and safety of baloxavir marboxil versus neuraminidase inhibitors in the treatment of influenza virus infection in high-risk and uncomplicated patients - a Bayesian network meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2021 Feb 1;37(2):225-44. doi: 10.1080/03007995.2020.1839400
24. Abraham GM, Morton JB, Saravolatz LD. Baloxavir: A novel antiviral agent in the treatment of influenza. Vol. 71, *Clinical Infectious Diseases.* Oxford University Press; 2020. p. 1790-4. doi: 10.1093/cid/ciaa107
25. Yechezkel M, Ndeffo Mbah ML, Yamin D. Optimizing antiviral treatment for seasonal influenza in the USA: a mathematical modeling analysis. *BMC Med.* 2021;19(1):54. doi: 10.1186/s12916-021-01926-5
26. Quispe-Laime AM, Bracco JD, Barberio PA, Campagne CG, Rolfo VE, Umberger R, et al. H1N1 influenza A virus-associated acute lung injury: response to combination oseltamivir and prolonged corticosteroid treatment. *Intensive Care Med.* 2010;36(1):33-41. doi: 10.1007/s00134-009-1727-6
27. Diaz E, Martin-Loeches I, Canadell L, Vidaur L, Suarez D, Socías L, et al.; H1N1 SEMICYUC-CIBERES-REPI Working Group (GETGAG). Corticosteroid therapy in patients with primary viral pneumonia due to pandemic (H1N1) 2009 influenza. *J Infect.* 2012;64(3):311-318. doi: 10.1016/j.jinf.2011.12.010
28. Liem NT, Tung CV, Hien ND, Hien TT, Chau NQ, Long HT, et al. Clinical features of human influenza A (H5N1) infection in Vietnam: 2004-2006. *Clin Infect Dis.* 2009 Jun 15;48(12):1639-46. doi: 10.1086/599031
29. Brun-Buisson C, Richard JC, Mercat A, Thiébaud AC, Brochard L; REVA-SRLF A/H1N1v 2009 Registry Group. Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(9):1200-1206. doi: 10.1164/rccm.201101-0135OC
30. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al.; Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA.* 2009;302(17):1872-1879. doi: 10.1001/jama.2009.1496
31. Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2019;23(1):99. doi: 10.1186/s13054-019-2395-8 Erratum in: *Crit Care.* 2020;24(1):376. doi: 10.1186/s13054-020-02996-2
32. Lee N, Leo YS, Cao B, Chan PK, Kyaw WM, Uyeki TM, et al. Neuraminidase inhibitors, superinfection and corticosteroids affect survival of influenza patients. *Eur Respir J.* 2015;45(6):1642-1652. doi: 10.1183/09031936.00169714
33. Dequin PF, Meziani F, Quenot JP, Kamel T, Ricard JD, Badie J, et al.; CRICS-TRIGGERSep Network. Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med.* 2023;388(21):1931-1941. doi: 10.1056/NEJMoa2215145
34. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(12):1622-1629. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016
35. Swets MC, Russell CD, Harrison EM, Docherty AB, Lone N, Girvan M, et al. SARS-CoV-2 co-infection with influenza viruses, respiratory syncytial virus, or adenoviruses. *Lancet.* 2022;399(10334):1463-1464. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00383-X
36. Tong X, Xu X, Lv G, Wang H, Cheng A, Wang D, et al. Clinical characteristics and outcome of influenza virus infection among adults hospitalized with severe COVID-19: a retrospective cohort study from Wuhan, China. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):341. doi: 10.1186/s12879-021-05975-2
37. Martin-Loeches I, J Schultz M, Vincent JL, Alvarez-Lerma F, Bos LD, Solé-Violán J, et al. Increased incidence of co-infection in critically ill patients with influenza. *Intensive Care Med.* 2017;43(1):48-58. doi: 10.1007/s00134-016-4578-y
38. Vonberg RP, Gastmeier P. Nosocomial aspergillosis in outbreak settings. *J Hosp Infect.* 2006;63(3):246-254. doi: 10.1016/j.jhin.2006.02.014
39. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al.; European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008;46(12):1813-1821. doi: 10.1086/588660
40. Schauwvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N, Verwijs R, Vanderbeke L, Van Tienen C, et al.; Dutch-Belgian Mycosis study group. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2018;6(10):782-792. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30274-1
41. Mulcahy ME, McLoughlin RM. Staphylococcus aureus and Influenza A Virus: Partners in Coinfection. *mBio.* 2016;7(6):e02068-16. doi: 10.1128/mBio.02068-16
42. Gillet Y, Dumitrescu O, Tristan A, Dauwalder O, Javouhey E, Floret D, et al. Pragmatic management of Pantón-Valentine leukocidin-associated staphylococcal diseases. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;38(6):457-464. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2011.05.003
43. Cimolai N. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Canada: a historical perspective and lessons learned. *Can J Microbiol.* 2010;56(2):89-120. doi: 10.1139/w09-109
44. Choi SH, Hong SB, Ko GB, Lee Y, Park HJ, Park SY, et al. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(4):325-332. doi: 10.1164/rccm.201112-2240OC
45. McNamee LA, Harmsen AG. Both influenza-induced neutrophil dysfunction and neutrophil-independent mechanisms contribute to increased susceptibility to a secondary Streptococcus pneumoniae infection. *Infect Immun.* 2006;74(12):6707-6721. doi: 10.1128/IAI.00789-06
46. McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev.* 2006 Jul;19(3):571-82. doi: 10.1128/CMR.00058-05
47. Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review. *JAMA.* 2013;309(3):275-282. doi: 10.1001/jama.2012.194139
48. Morris DE, Cleary DW, Clarke SC. Secondary Bacterial Infections Associated with Influenza Pandemics. *Front Microbiol.* 2017;8:1041. doi: 10.3389/fmicb.2017.01041
49. 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):223-230. doi: 10.1016/j.jinf.2012.04.009
50. Walker MJ, Barnett TC, McArthur JD, Cole JN, Gillen CM, Henningham A et al. Disease manifestations and pathogenic mechanisms of Group A Streptococcus. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(2):264-301. doi: 10.1128/CMR.00101-13
51. de Gier B, Vlamincx BJM, Woudt SHS, van Sorge NM, van Asten L. Associations between common respiratory viruses and invasive group A streptococcal infection: A time-series analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2019;13(5):453-458. doi: 10.1111/irv.12658
52. Zachariadou L, Stathi A, Tassios PT, Pangalis A, Legakis NJ, Papaparaskevas J; Hellenic Strep-Euro Study Group. Differences in the epidemiology between paediatric and adult invasive Streptococcus pyogenes infections. *Epidemiol Infect.* 2014;142(3):512-519. doi: 10.1017/S0950268813001386
53. Brouwer S, Rivera-Hernandez T, Curren BF, Harbison-Price N, De Oliveira DMP, Jespersen MG, et al. Pathogenesis, epidemiology and control of Group A Streptococcus infection. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(7):431-447. doi: 10.1038/s41579-023-00865-7 Erratum in: *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(9):619. doi: 10.1038/s41579-023-00939-6

54. Walker MJ, Barnett TC, McArthur JD, Cole JN, Gillen CM, Henningham A, et al. Disease manifestations and pathogenic mechanisms of Group A *Streptococcus*. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(2):264-301. doi: 10.1128/CMR.00101-13
55. Lynskey NN, Jauneikaite E, Li HK, Zhi X, Turner CE, Mosavie M, et al. Emergence of dominant toxigenic M1T1 *Streptococcus pyogenes* clone during increased scarlet fever activity in England: a population-based molecular epidemiological study. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(11):1209-1218. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30446-3
56. Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM, Vaughn FL, John BB, Miller RR 3rd, et al.; NHLBI ARDS Network. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit Care Med*. 2012;40(5):1487-1498. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182416f23
57. Stevens DL, Bryant AE. Necrotizing Soft-Tissue Infections. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2253-2265. doi: 10.1056/NEJMra1600673
58. Lappin E, Ferguson AJ. Gram-positive toxic shock syndromes. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(5):281-290. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70066-0
59. Rudolph K, Bruce MG, Bruden D, Zulz T, Reasonover A, Hurlburt D, Hennessy T. Epidemiology of Invasive Group A *Streptococcal* Disease in Alaska, 2001 to 2013. *J Clin Microbiol*. 2016;54(1):134-141. doi: 10.1128/JCM.02122-15
60. Scaber J, Saeed S, Ihekweazu C, Efstratiou A, McCarthy N, O'Moore E. Group A streptococcal infections during the seasonal influenza outbreak 2010/11 in South East England. *Euro Surveill*. 2011;16(5):19780.
61. Mearkle R, Saavedra-Campos M, Lamagni T, Usdin M, Coelho J, Chalker V, et al. Household transmission of invasive group A *Streptococcus* infections in England: a population-based study, 2009, 2011 to 2013. *Euro Surveill*. 2017;22(19):30532. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.19.30532
62. Rocafort M, Henares D, Brotons P, Launes C, Fernandez de Sevilla M, Fumado V, et al. Impact of COVID-19 Lockdown on the Nasopharyngeal Microbiota of Children and Adults Self-Confined at Home. *Viruses*. 2022;14(7):1521. doi: 10.3390/v14071521