 Recibido: 20 de diciembre, 2010 Aceptado: 28 de enero, 2011

ELSEVIER

REVISTA MEDICA DEL
HOSPITAL GENERAL
DE MEXICO
www.elsevier.es

ARTÍCULO ORIGINAL

Severidad de la neumonía asociada a influenza A H1N1: Evaluación de escalas de severidad

Severity of pneumonia related to influenza A H1N1: Severity Scales Evaluation

Marco Isaac Banda-Lara,[1] Hilda Hidalgo-Loperena,[2] Cesar Rivera-Benitez[3]

Resumen

Introducción: En el brote epidémico de influenza A H1N1, observamos insuficiencia respiratoria aguda secundaria a neumonía severa.

Objetivo: Describir las características de la neumonía severa asociada a Influenza A H1N1.

Métodos: Estudio descriptivo de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, neumonía y sospecha de Influenza A H1N1 en la Unidad de Cuidados Intensivos de Infectología del Hospital General de México entre abril y diciembre de 2009. Se determinaron las escalas de severidad: APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*), PSI (*Pneumonia Severity Index*), CURB65 (*Confusion, Urea nitrogen, Respiratory rate, Blood pressure, 65 years*) y ALI (*Acute Lung Injury*). Se realizó estadística descriptiva.

Resultados: Se incluyeron 20 pacientes, 75% pacientes tuvieron RT PCR positiva para influenza A H1N1 y 25% negativa. Índice de CURB65 de dos o menor en 70% de los pacientes, APACHE II de 14 puntos correspondientes a 70% e Índice de PSI de tres o menor en 50% de los pacientes estudiados y 100% de los pacientes tuvieron una índice menor de 190 de ALI, representando daño pulmonar severo y riesgo mayor de síndrome de *distress* respiratorio agudo.

Conclusiones: El índice ALI fue el que más se asoció con ventilación mecánica, necesidad de aminas y mortalidad, el resto de las escalas no fueron adecuadas para predecir la severidad de la neumonía cuando ésta se asocia a influenza A H1N1.

Palabras clave: Severidad; Neumonía; Influenza A H1N1; México

1 Médico Residente de Infectología
2 Profesor Titular del Curso Universitario de Posgrado en Infectología
3 Jefe del Servicio de Infectología. Adjunto del Curso Universitario de Posgrado en Infectología
Servicio de Infectología, Hospital General de México. SSA.

Correspondencia: Dr. Marco Isaac Banda Lara. Unidad 405 Dr. Balmis 148 Col. Doctores C.P. 06720 México D. F. Teléfono: 2789 2000. Extensión: 1365. *Correo electrónico:* bandamarco@prodigy.net.mx

0185-1063/$ - see front matter © 2011 Sociedad Médica del Hospital General de México. Publicado por Elsevier México. Todos los derechos reservados.

Abstract:
Introduction: *The A H1N1 influenza epidemic outbreak is associated with acute respiratory failure secondary to severe pneumonia.*
Objective: *To describe the characteristics of severe pneumonia associated with A H1N1 influenza.*
Methods: *A descriptive study of patients with acute respiratory failure, pneumonia and suspected H1N1 Influenza A in the Intensive Care Unit of Infectious Diseases at Hospital General of México from April through December 2009. Determined the severity scales APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), PSI (Pneumonia Severity Index), CURB65 (Confusion, Urea nitrogen, Respiratory rate, Blood pressure, 65 years) and ALI (Acute Lung Injury). Descriptive statistics were applied.*
Results: *20 patients, 75% were RT PCR positive for H1N1 influenza A and 25% negative. 70% were CURB65 of two or less, 70% were APACHE II of 14 points. 50% had PSI three or lower. 100% had ALI less than 190 representing acute lung injury and risk of acute respiratory distress syndrome.*
Conclusions: *The ALI was the index that was more associated with mechanical ventilation, need for amines and mortality; remaining scales were not adequate to predict the severity of pneumonia when it is associated with H1N1 influenza A.*

Keywords: Severity; Pneumonia; Influenza A H1N1; Mexico.

Introducción

Virus Influenza A H1N1: La pandemia de 2009 es el resultado de una nueva cepa de virus de Influenza A (cepa H1N1) que no se había identificado previamente en el humano. El CDC decidió referirse a esta pandemia como nueva infección por Influenza A H1N1, un término que refleja las características únicas genéticas del virus: una combinación de cepas porcina, humana y aviar; esta cepa presenta antígenos completamente nuevos limitando la capacidad del sistema inmune de reconocer y destruir al nuevo virus. Aunque una inmunidad limitada contribuyó al desarrollo de una pandemia nueva por H1N1, la investigación también sugiere que H1N1 porcina se replica más eficientemente que cepas humanas llevando a lesiones patológicas más severas en los pulmones incluyendo daño alveolar difuso.

Brote epidémico de Influenza A H1N1: A principios de abril de 2009, se destacó un aumento en los informes en México sobre enfermedad pulmonar aguda, similar a neumonía severa que afectaba a personas jóvenes previamente sanas. La infección fue identificada de manera subsecuente como Influenza A (subtipo nuevo H1N1); para mediados de abril la Secretaría de Salud de México dio la alerta, indicando que todos los casos sospechosos fueran informados. Para abril 21, había cinco casos confirmados de H1N1 en Estados Unidos. En abril 27, la Organización Mundial de la Salud (OMS) elevó la alerta de pandemia a nivel cuatro, indicando transmisión confirmada de humano a humano capaz de generar brotes comunitarios; dos días después se elevó la alerta a nivel cinco, señalando el riesgo de pandemia inminente. El seis de junio, la OMS declaró una pandemia nivel seis, el nivel más alto posible y la primera declaración de la misma en 41 años indicando brotes a nivel comunitario en al menos dos diferentes regiones. En México, de los 16 442 casos confirmados hasta el 31 de julio, la mayor parte correspondía a Chiapas, Yucatán, Distrito Federal, Jalisco, Tabasco, Veracruz y Guerrero. De ellos, la mitad fueron del sexo femenino; con 69.1% en el grupo de 20 a 54 años de edad. En nuestro país, la sintomatología de los 146 pacientes fallecidos hasta finales de julio, fue: fiebre en 84.9%, tos en 84.2%, insuficiencia respiratoria en 76%, expectoración en 53.4% y ataque al estado general en 47.9%.[1,2]

En nuestra institución, durante el periodo comprendido entre el 17 de abril y el nueve de junio de 2009 se atendieron 6780 pacientes con infección respiratoria aguda; de ellos, 127 pacientes se catalogaron como sospechosos de padecer influenza, de los que 67 fueron positivos a la prueba serológica rápida y 22 fueron confirmados mediante RT-PCR. Se internaron 55 de los 127 enfermos sospechosos. La evolución fue satisfactoria en 49, que egresaron en buenas

condiciones. Hubo seis defunciones confirmadas por virus de influenza A H1N1. Los seis enfermos fallecidos llegaron al HGM con insuficiencia respiratoria aguda grave que ameritó de intubación endotraqueal y respiración asistida; dos llegaron en estado agónico y fallecieron unos minutos después de haber ingresado al Servicio de Urgencias, a pesar de las medidas de reanimación.[3]

Patogénesis del Virus AH1N1: El virus se replica de manera local, provocando principalmente una traqueobronquitis transitoria, sin generar viremia, por lo que las manifestaciones clínicas dependen fundamentalmente de la liberación sistémica de mediadores con actividad proinflamatoria producido localmente, como la interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-α) y la IL-1.[4,5] De esta manera, la exagerada respuesta inflamatoria en el parénquima pulmonar es responsable de la letalidad asociada al virus de la influenza. Las cepas virales más patogénicas se caracterizan por una capacidad excepcional de inducción de una respuesta de producción de citocinas proinflamatorias por los macrófagos. La actividad de la enzima óxido nítrico sintetasa inducida también, contribuye al daño durante la infección. Uno de los mecanismos defensivos cruciales del hospedero frente a la infección lo constituyen los interferones tipo I alfa y beta.[6] La eficiencia de la proteína viral NS1 bloquea este mecanismo permitiendo que el virus evada la respuesta inmune. En la enfermedad complicada la replicación viral se extiende a las porciones inferiores del árbol respiratorio afectando bronquiolos y alvéolos, y provoca broquitis necrotizante y bronquiolitis, con inducción de apoptosis de las células epiteliales, trombosis capilar y de los pequeños vasos y daño de los neumocitos tipo I y tipo II. Estos fenómenos generan edema intersticial e infiltrado inflamatorio, se forma membrana hialina en el alvéolo y el *ductus* alveolar, y se compromete el intercambio de gases.[7] A nivel del bronquiolo y alvéolo, es más frecuente la presencia de residuos de ácido siálico unidos a galactosa por enlaces alfa 2,3. El virus A H1N1 tiene mayor afinidad por estos receptores, lo que en parte puede explicar la mayor frecuencia de complicación y letalidad del virus que afecta con mayor intensidad las porciones bajas del árbol respiratorio.[8]

Manifestaciones clínicas: Los pacientes con infección por H1N1 presentan síntomas de enfermedad respiratoria aguda incluyendo tos, dolor faríngeo, rinorrea y fiebre. Otras molestias incluyen cefalea, fatiga, dolor muscular, vómito y diarrea. La complicación pulmonar de la influenza más frecuente es la neumonía; se presenta en pacientes con comorbilidades asociadas, los que constituyen el grupo con mayor riesgo. La neumonía puede ser atribuida al virus, a sobreinfección bacteriana o a ambos. El virus de la influenza en estos casos compromete directamente el parénquima pulmonar produciendo un cuadro grave, caracterizado por disnea, cianosis y en ocasiones expectoración hemoptoica asociadas a un síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto. El virus de la influenza altera el epitelio traqueobronquial con disminución del tamaño de las células y pérdida de los cilios, condición que predispone a una sobreinfección bacteriana, especialmente por *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae* (tanto capsulados como no capsulados) *y Streptococcus pyogenes*. Esta complicación debe sospecharse cuando reaparecen la fiebre y los síntomas respiratorios después de una mejoría inicial, asociada a evidencia radiológica de infiltrados pulmonares de tipo consolidante. El compromiso mixto, viral y bacteriano, es la complicación pulmonar observada con mayor frecuencia durante los brotes epidémicos. Otras complicaciones pulmonares asociadas son descompensación de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma bronquial.[9]

Escalas de Severidad de la Neumonía: En la evaluación inicial de un paciente con neumonía el médico debe definir si el paciente puede manejarse ambulatoriamente o necesita hospitalización. De requerir hospitalización, es fundamental establecer si el paciente se puede manejar en UCI o en sala general. Un manejo rápido y adecuado, impacta en el pronóstico de la enfermedad. Una herramienta que permita evaluar la gravedad de la NAC, establecer un pronóstico y definir si el manejo será ambulatorio, en sala general o en UCI es fundamental. Para esto, se han propuesto muchos datos clínicos, paraclinicos o escalas con diversos resultados. Los intentos de validar escalas de severidad de la neumonía adquirida en la comunidad han generado resultados no generalizables a todas las poblaciones. Es por eso que la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) en conjunto con la Sociedad Americana del Tórax (ATS) emitieron pautas de manejo de la neumonía adquirida en comunidad de acuerdo a su severidad, publicadas en diciembre de 2007. De acuerdo con los parámetros establecidos en las guías ATS/IDSA, se definieron criterios para diagnóstico y manejo de la neumonía adquirida en comunidad y los determinantes de severidad, necesarios para seleccionar adecuadamente al paciente que

requiere manejo en Unidad de Cuidados Intensivos. Las escalas como la PSI o PORT (*Pneumonia Patient Outcomes Research Team)*, CURB65, han sido aprobadas por ATS e IDSA y son las empleadas con mayor frecuencia ya que ayudan en la predicción pronóstica y como una guía de ayuda en la toma de decisión sobre el lugar inicial del tratamiento de adultos con neumonía. De la misma manera la escala APACHE II se utiliza en pacientes críticamente enfermos para conocer su pronóstico y es aplicable a pacientes con neumonía adquirida en la comunidad; sin embargo, muchos de estos pacientes evaluados durante el periodo de la epidemia por influenza A H1N1 presentaban criterios inconsistentemente bajos que sugerían menor severidad del cuadro a pesar de desenlaces fatales.[10] Se ha observado que el índice ALI o de disfunción pulmonar es uno de los mejores determinantes de requerimiento de manejo de neumonía en la UCI.[11]

El objetivo de este estudio es describir las características clínicas, epidemiológicas, escala de severidad al ingreso y evolución de los pacientes, complicaciones desarrolladas asociadas a la enfermedad y tratamiento.

Métodos

Diseño: Estudio descriptivo, retrospectivo de casos.
Población: Pacientes con insuficiencia respiratoria aguda y diagnóstico de Influenza A H1N1 mediante RT-PCR atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Servicio de Infectología del Hospital General de México en el periodo de abril a diciembre de 2009.

Tamaño y tipo de muestreo: Muestreo no probabilístico de casos consecutivos encontrados en expedientes que cumplan criterios de inclusión.

Criterios de inclusión: Adultos mayores de 18 años con sospecha de Neumonía Severa asociada a Influenza A H1N1 que recibieron tratamiento con oseltamivir y requirieron internamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Criterios de exclusión: Expedientes de pacientes que no contaran con todos los datos necesarios para hacer la evaluación o que hubieran estado internados en otra Unidad de Cuidados Intensivos previamente. Se evaluaron: características demográficas, clínicas, bioquímicas, evolución ventilatoria, complicaciones asociadas al tratamiento y la infección, desenlace clínico de la infección y supervivencia global, específicamente se midieron escalas de severidad APACHE II (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*), PSI (*Pneumonia Severity Index*), CURB65 (*Confusion, Urea nitrogen, Respiratory rate, Blood pressure, 65 years*) y ALI (*Acute Lung Injury*).

Análisis estadístico: Se realizó estadística descriptiva, frecuencias simples y proporciones así como medidas de tendencia central y de dispersión.

Resultados

Se incluyeron 20 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad severa y sospecha de asociación con influenza A H1N1. Quince pacientes tuvieron RT PCR positiva para influenza A H1N1 (75%) y cinco negativa (25%), 13 hombres (65%). La media de edad fue 41.8 años (21 a 84). La media de estancia fue 6.35 días (1 a 30). Catorce (70%) pacientes tuvieron CURB65 de dos o menor, 14 (70%) APACHE II de 14 puntos. Diez pacientes (50%) presentaron PSI de tres o menor. Veinte pacientes (100%) presentaron ALI con índice menor de 190, representando daño pulmonar agudo y riesgo de síndrome de *distress* respiratorio agudo. La media de DHL (deshidrogenasa láctica) fue de 654 (135-1555). La media de (creatinfosfoquinasa) CPK fue de 684.35 (61-4417). Dieciocho (90%) de los pacientes tenían una imagen de neumonía de focos múltiples bilaterales algodonosos en radiografía de tórax y dos (10%) casos tuvieron patrón radiográfico intersticial bilateral. Quince pacientes (75%) requirieron ventilación mecánica y cinco (25%) solo requirieron oxígeno suplementario con mascarilla FiO2 60%. La media de tiempo de ventilación mecánica fue 5.3 días (1-30). Catorce (70%) pacientes requirieron apoyo con aminas vasoactivas. De los cultivos realizados (hemocultivos, urocultivo y cultivo de expectoración), 100% se reportaron sin desarrollo. Trece (65%) de los pacientes recibió tratamiento con meropenem más vancomicina, tres (15%) pacientes recibieron cefalosporinas (ceftriaxona-cefepime), tres (15%) pacientes recibieron piperacilina tazobactam más ciprofloxacina más linezolid más caspofungina; un paciente (5%), recibió moxifloxacina. Catroce pacientes (70%) fallecieron.

Discusión

Recomendaciones en Cuidados Intensivos: Hasta el momento existen pocas guías de manejo específico del paciente que requiere cuidados intensivos durante el brote epidemiológico por Influenza A H1N1, las recomendaciones propuestas por algunos países como

España, Chile y Argentina, coinciden en que los criterios de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) son los establecidos para Neumonía grave por la Sociedad Americana de Tórax (ATS) o la Sociedad Británica de Tórax o CURB-65 y aunque algunos pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica de otra naturaleza pueden ser manejados con Ventilación No Invasiva (VNI), los escasos pacientes sometidos a VNI con el brote actual han debido pasar a Ventilación Invasiva (VM) por falta de mejoría dentro las primeras una a tres horas de tratamiento. En los pacientes que requieren apoyo mecánico ventilatorio se sugiere intubación de secuencia rápida utilizando sedación adecuada (benzodiacepinas o propofol y opiáceos) y relajantes musculares de acción rápida (succinilcolina) a fin de minimizar la tos y el riesgo de dispersión de inóculos virales. Evitar el uso de dosis excesivas de drogas para la sedación a fin de minimizar la eventual depresión hemodinámica peri-intubación. La ventilación controlada por volumen es el modo ventilatorio sugerido para iniciar la ventilación mecánica, por cuanto puede evaluar rápidamente la mecánica ventilatoria del paciente y detectar problemas intercurrentes.

De nuestros pacientes incluidos en este trabajo, 15 (75%) requirieron ventilación mecánica, con una media de 5.3 días, y cinco pacientes requirieron únicamente oxigeno suplementario; quizá este comportamiento de evolución satisfactoria, probablemente esté relacionado con el inicio temprano de oseltamivir.

En cuanto al manejo hemodinámico, se menciona que hasta conocer mejor si hay un patrón hemodinámico característico y dado que hay pacientes con depresión miocárdica, es conveniente evaluar y manejar la reanimación hemodinámica con catéter de Swan-Ganz y/o Ecocardiodoppler. Se prescindirá de una restricción de volumen indebida y de inducir un balance negativo con diuréticos para minimizar los riegos de instalación de fallo renal agudo. En nuestra terapia ningún paciente se le aplicó cateter de Swan-Ganz.

Además del tratamiento antiviral específico el tratamiento antimicrobiano sugerido en neumonía grave es ceftriaxona 2 gr IV al día asociado a macrólido (eritromicina 500 mg cada seis horas IV) o fluoroquinolona (levofloxacino 750 mg al día IV o moxifloxacino 400 mg al día IV).

Nosotros iniciamos una terapia antimicrobiana de mayor espectro, con base en carbepenem y vancomicina, debido a la gravedad clínica del paciente y además a la falta de experiencia en el manejo de la influenza con estas complicaciones. Todos nuestros cultivos fueron negativos. Tampoco hubo alguna correlación entre el uso de antimicrobianos y la letalidad.

El uso de esteroides en dosis bajas (hidrocortisona 150 a 300 mg/día) no está recomendado de rutina. Su uso queda a criterio del equipo tratante, como se destaca en pacientes con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) que se sugiere el uso de dosis altas de metilprednisolona (1mg/kg cada 24 horas) que se mantendrá al menos cinco días y se reducirá progresivamente en función del SDRA.[12,13]

Complicaciones

Las muertes por influenza pueden resultar de neumonía (primaria o secundaria bacteriana) o por exacerbación de condiciones cardiopulmonares. La complicación más frecuente es la neumonía bacteriana secundaria con agentes causales como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, y otros bacilos gram negativos. Reportes recientes han destacado la emergencia de *S. aureus* resistente a oxacilina en neumonías bacterianas secundarias, aunque se menciona de manera poco común, la asociación creciente de éste microorganismo y la significativa morbimortalidad sugiere su cobertura antimicrobiana empírica con antimicrobianos apropiados como linezolid y vancomicina. Algunos cepas de *S. aureus* resistentes a oxacilina son positivas para leucocidina de Panton-Valentine, la cual crea poros líticos en las membranas de neutrófilos e induce liberación de factores quimiotácticos, para éstos casos pudiera existir una ventaja antimicrobiana para liezolid ya que inhibe la producción de dicha toxina aunque se carece de ensayos clínicos apropiados que apoyen su uso.[14]

La mayoría de los pacientes fue de género masculino de la cuarta década de la vida, se documentó la presencia del virus de influenza en tres cuartas partes de los pacientes aunque todos recibieron tratamiento con oseltamivir a doble dosis (150 mg cada 12 horas) por 10 días. Aunque la media del tiempo de estancia en la UCI fue corto en la mayoría de los casos fue por la mortalidad a corto plazo secundaria al distrés respiratorio. El índice ALI fue el que se asoció más con ventilación mecánica, necesidad de aminas y mortalidad, posteriormente PSI, CURB65 y APACHE II por lo que en nuestro estudio no fueron escalas adecuadas para predecir la severidad de la neumonía cuando ésta se asocia a influenza A H1N1. La falta de desarrollo en los cultivos se debe posiblemente al uso temprano de antimicrobianos amplio espectro previo

al internamiento en la UCI y en el seguimiento por la administración de los mismos en la unidad. En todos los pacientes se observó elevación importante de las enzimas DHL y CPK sin embargo la muestra tan pequeña de pacientes no permite establecer asociación entre los niveles de enzimas con las escalas de severidad o mortalidad.

Conclusión

Los pacientes con síndrome febril respiratorio por Influenza A H1N1 tienden a evolucionar rápidamente con falla respiratoria aguda, asociado a un síndrome de distrés respiratorio asociado o no a una complicación de origen bacteriano.

Esta evolución aparece dentro de las primeras 48 a 72 horas requiriendo un manejo agresivo con ventilación, en la mayoría de las veces de ventilación mecánica invasiva, por lo que es necesaria una evaluación inicial de las condiciones clínicas de la severidad de daño pulmonar que acompaña a este proceso respiratorio.

Consideramos que la escala de severidad de ALI (*Acute Lung Injury*) es la que tiene una medición estándar de evaluación de severidad aunque no esté relacionada directamente con mortalidad.

Debido a la alta morbi-letalidad de estos pacientes, establecer criterios pronósticos es necesario para prever un abordaje integral y en consecuencia una recuperación del paciente en un plazo de estancia menor.

Consideramos que deberá de realizarse un estudio prospectivo, valorando otros marcadores de severidad de la neumonía para darle un peso específico a estas escalas documentadas en este artículo.

Referencias

1. Barriga G. Influenza humana: A (H1N1). Nota de actualidad. Rev Mex Patol Clin 2009;56:77-82.
2. Secretaría de Salud. Estadísticas de influenza. Base de datos del InDRE. [Consultado 2009 julio 11]. Disponible en: http://portal.salud.gob.mx/contenidos/noticias/influenza/estadísticas.html.
3. Navarro F, Abdo M, Ibarra C. Sobre la epidemia de influenza tipo A (H1N1) en el Hospital General de México. Rev Med Hosp Gen Mex 2009;72:63-67.
4. de Jong, MD, Simmons CP, Thanh TT, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. Nat Med 2006;12:1203-7.
5. Kash JC, Goodman AG, Korth MJ, Katze MG. Hijacking of the host-cell response and translational control during influenza virus infection. Virus Res 2006;119:111-20.
6. McCarty MF. Practical strategies for targeting NF-kappaB and NADPH oxidase may improve survival during lethal influenza epidemics. Med Hypotheses 2009;74:18-20
7. Barnard DL. Animal models for the study of influenza pathogenesis and therapy antiviral. Research 2009;82:A11022.
8. van Riel D, Munster VJ, de Wit E, et al. H5N1 Virus attachment to lower respiratory tract. Science 2006;312:399.
9. Beading C, Slifka M. How do viral infections predispose patients to bacterial infections? Curr Opin Infect Dis 2004;17:185-91.
10. García E, Soto S, Hernández A. Estudio de una cohorte de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad de bajo riesgo ingresados en un hospital universitario. Emergencias 2010;22:275-281
11. Lara A, Ortiz G, Sotomayor L, Manrique C, Dueñas C. Factores predictores de severidad en pacientes con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad y su relación con el requerimiento de cuidado intensivo. Acta Colombiana de Cuidado Intensivo 2009;9:8-13.
12. Guía Clínica Neumonía Grave. Versión 2.1 23 de julio 2009. Ministerio de Salud. Subsecretaría de Salud Pública. División de Prevención y Control de Enfermedades. Chile.
13. Comité Asesor de Insuficiencia Respiratoria Aguda en la Neumonía por Gripe A (H1N1). Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona.
14. Schanzer DL, Tam TW, Langley JM, et al: Influenza-attributable deaths, Canada 1990 –1999. Epidemiol Infect 2007;135:1109–1116.