

Elisabet Lerma Chippirraz¹,
Lluisa Sorlí¹,
Milagro Montero¹,
Virgina Mas²,
Eduardo López Granados²,
Carles Vilaplana³,
Francisco Álvarez-Lerma⁴,
Hernando Knobel¹,
Juan Pablo Horcajada¹

Factores predictivos de neumonía en pacientes infectados por el nuevo virus de la gripe A (H1N1) pandémica

¹Servicio de Medicina Interna-Infeciosas. Hospital del Mar. Barcelona

²Servicio de Inmunología. Hospital del Mar. Barcelona

³Laboratori de Referència de Catalunya.

⁴Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital del Mar. Barcelona

RESUMEN

Introducción: en abril de 2009 se identificó un nuevo virus de la gripe A H1N1 con mayor incidencia de casos graves en pacientes jóvenes, con afectación pulmonar en forma de neumonía en la mayoría de ellos. El objetivo de este estudio fue identificar los factores predictivos de neumonía en pacientes infectados por el nuevo virus de la gripe A (H1N1).

Métodos: estudio de cohortes prospectivo de casos de infección por el virus de la gripe A (H1N1), en adultos, de junio de 2009 a enero de 2010, en un hospital universitario. Se definió neumonía como la presencia de infiltrado de cualquier tipo y distribución en la radiografía de tórax, sin otra causa evidente. Se realizó un análisis comparativo con pacientes con gripe A (H1N1) sin neumonía.

Resultados: Se atendieron 281 pacientes adultos con gripe A (H1N1). De ellos 30 (10.6%) tenían neumonía. y 11 (3.9%) precisaron cuidados intensivos. La mortalidad global fue del 0,7%. Para el análisis comparativo se analizaron 42 pacientes con gripe A H1N1 sin neumonía (20 ingresados y 22 ambulatorios). En el análisis multivariado se identificaron como factores de riesgo de neumonía un IMC >30 (OR: 3,8; IC 95%: 0,99-15,0), los días transcurridos desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario (OR 1,34; IC 95% 1,04-1,72), los niveles de PCR (OR:1,10; IC 95%: 0,98-1,24) y de IgG subtipo 2 (OR: 1,08; IC 95%: 1,0- 1,01).

Conclusiones: la obesidad, el retraso en la atención sanitaria, y unos niveles elevados de PCR e IgGsub2 fueron factores predictivos de neumonía en pacientes adultos con gripe A H1N1.

Predictive factors for pneumonia in adults infected with the new pandemic A (H1N1) influenza virus

ABSTRACT

Background: On April 2009 a new A (H1N1) influenza virus was identified with a higher incidence of severe outcome in younger people, most of them with pneumonia.

The objective of our study was to identify the predictive risk factors of pneumonia in patients with the new A (H1N1) influenza virus infection.

Methods: Prospective cohort study of adults infected with the new A (H1N1) influenza virus, admitted in a university hospital, from June 2009 to January 2010. Pneumonia was defined as the presence of any pulmonary infiltrate of any distribution with no other evident cause, in the chest radiography. A comparative analysis was made with patients with A (H1N1) influenza without pneumonia.

Results: 281 patients with influenza A (H1N1) were treated. Thirty of them (10.6%) had pneumonia and 11 (3.9%) required intensive care. The global mortality was 0.7%. For the comparative analysis, 42 patients with influenza A (H1N1) without pneumonia were analysed (20 hospitalized and 22 non-hospitalised). In the multivariate analysis, obesity (BMI>30), (OR: 3.8; IC 95%: 0.99-15.0), time since symptom onset until hospital admission (OR 1.34; IC 95% 1.04-1.72), serum C reactive protein levels (OR:1.10; IC 95%: 0.98-1.24) and serum IgG2 levels (OR:1.08; IC 95%: 1.0- 1.01), were identified as independent risk factors for pneumonia.

Conclusion: Obesity, delay in medical care and higher levels of C reactive protein and IgG2 were predictive factors for pneumonia in adult patients with A (H1N1) influenza infection.

Correspondencia:
Juan Pablo Horcajada,
Servicio de Medicina Interna-Enfermedades
Infecciosas, Hospital del Mar.
Paseo Marítimo 25-29. 08003 Barcelona
Teléfono: +34 93 248 32 51
Fax: +34 93 248 32 57

E-mail:
jhorcajada@hospitaldelmar.cat

INTRODUCCIÓN

El 23 de abril de 2009 la Organización Panamericana de la Salud comunicó la existencia de varios casos confirmados de una nueva gripe causada por el virus de la gripe A (H1N1) de origen porcino. El 11 de junio de 2009, se identificó una transmisión sostenida a nivel mundial declarándose una nueva pandemia por virus de la gripe¹.

La característica principal de la nueva gripe A H1N1, que la diferencia de la estacional, es la posibilidad de una forma de presentación más grave en jóvenes y adultos menores de 60 años². Uno de los factores de mayor gravedad de esta gripe es la presencia de neumonía. Ésta puede ser de origen vírico (neumonía viral primaria) o bacteriano (co-infección)³, y se presenta con infiltrados únicos o bilaterales, con un curso rápidamente progresivo en algunos casos, con la aparición de insuficiencia respiratoria y distress⁴. En la mayoría de países la neumonía fue la principal causa de ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos de pacientes con gripe A H1N1. En la mayor parte de estudios, los pacientes con diagnóstico de neumonía fueron pacientes jóvenes, identificándose, como factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones graves, la presencia de comorbilidades^{4,5} tales como patología cardiopulmonar, metabólica, la gestación y la obesidad^{6,7}. Analíticamente se objetivaron en estos pacientes valores elevados de CK⁸, transaminasas, LDH, urea, creatinina, dímero D, trastornos de la coagulación⁹ y elevación de proteína C reactiva (PCR)¹⁰. Como factores asociados a una mayor mortalidad se identificaron el retraso en el ingreso hospitalario y en el inicio de tratamiento, el tabaquismo y un mayor score de gravedad al ingreso (APACHE)¹¹.

En un intento por optimizar el manejo clínico inicial de los pacientes con gripe A H1N1, el objetivo de este estudio fue identificar los factores clínicos y analíticos predictivos de la presencia de neumonía en pacientes con gripe A H1N1 confirmada, en una cohorte de un hospital terciario de Barcelona.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio prospectivo de cohortes que incluyó pacientes mayores de 18 años, con gripe A confirmada por PCR de frotis nasofaríngeo que acudieron a un hospital terciario universitario de 420 camas de junio de 2009 a enero de 2010. En este período se identificaron 281 casos confirmados de Gripe A H1N1, de los que se excluyeron 62 casos por ser menores de 14 años y 5 mujeres embarazadas, al no poder disponer de radiografía. De los 53 (18,8%) pacientes que requirieron ingreso hospitalario, (se eliminaron 3 pacientes al no acu-

Tabla 1

Antecedentes de los pacientes con gripe A H1N1 estudiados.

	Neumonía (n = 30)	No neumonía (n = 42)	p
Sexo varón, n (%)	22 (73,3)	28 (66,7)	0,611
Edad, años (media, DE)	44,4 (14,4)	38,7 (16,2)	0,126
Tabaquismo, n (%)	12 (41,4)	13 (31)	0,451
EPOC, n (%)	2 (6,7)	6 (14,3)	0,455
Asma, n (%)	5 (16,7)	14 (33,3)	0,175
Enfermedad coronaria, n (%)	1 (3,3)	3 (7,1)	0,636
Insuficiencia cardíaca, n (%)	0 (0)	2 (4,8)	0,507
Hepatopatía leve, n (%)	3 (10)	3 (7,1)	0,688
Hepatopatía severa, n (%)	3 (10)	0 (0)	0,068
Nefropatía crónica, n (%)	1 (3,3)	3 (7,1)	0,636
Diabetes Mellitus, n (%)	1 (3,3)	2 (4,8)	1
VIH, n (%)	3 (10)	9 (21,4)	0,336
IMC>30, n (%)	8 (26,7)	3 (7,1)	0,043
Vacuna gripe estacional, n (%)	4 (13,8)	9 (21,4)	0,538
Ant.epidemiológicos, n (%)*	7 (23,3)	14 (33,3)	0,436

dir a los controles posteriores) se incluyeron 50 pacientes en el estudio (30 con neumonía y 20 sin neumonía). Se seleccionaron al azar 22 pacientes ambulatorios con diagnóstico de gripe A confirmada sin neumonía, que se sumaron a los 20 pacientes ingresados con gripe A sin neumonía para formar un grupo control. La muestra utilizada para detección del virus gripal fue el frotis nasofaríngeo y la técnica empleada fue una RT-PCR: Roche® RealTime ready InfluenzaA/H1N1 DetectionSet. Esta prueba se realizó a aquellos pacientes que acudían a Urgencias con clínica sugestiva de gripe. Se hizo una primera recogida de datos en el momento de ingreso y/o de ser atendidos en Urgencias y se repitieron sendos controles a los 5 y a los 30 días desde el inicio de los síntomas. Todos los pacientes que ingresaron recibieron tratamiento con oseltamivir y en los casos en los que se identificaron imágenes radiológicas compatibles con neumonía se añadió también antibioticoterapia (levofloxacino o ceftriaxona o la combinación de ambas en casos de UCI).

La recogida de datos de los pacientes, se realizó mediante entrevista clínica con un médico del servicio de Medicina Interna-Infecciosas del Hospital del Mar y a partir de los datos de la historia clínica. Se recogieron variables socio-demográficas, epidemiológicas, clínicas, analíticas, radiológicas y terapéuticas.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital del Mar. Se obtuvo consentimiento informado de los pacientes.

Definiciones. Se definió como neumonía la presencia de condensación o infiltrado de cualquier tipo y distribución en la radiografía de tórax sin otra causa evidente. Se definió obesidad como un índice de masa corporal (IMC) por encima de 30. Se diagnosticó como coinfección bacteriana concomitante o

Tabla 2	Características clínicas en la primera visita médica.		
	Neumonía (n = 30)	No neumonía (n=42)	p
Fiebre, n (%)	28 (93,3)	44 (100)	0,170
Tos, n (%)	27 (90)	36 (85)	0,726
Artromialgias n (%)	18 (60)	27 (64,3)	0,807
Cefalea n (%)	8 (26,7)	20 (47,6)	0,089
Disnea n (%)	13 (43,3)	14 (33,3)	0,462
Odinofagia n (%)	4 (13,3)	11 (26,2)	0,245
Vómitos n (%)	8 (26,7)	5 (11,9)	0,130
Diarrea n (%)	5 (16,7)	5 (11,9)	0,732
Rinorrea n (%)	3 (10)	14 (33,3)	0,026
Hemoptisis n (%)	2 (6,7)	0 (0)	0,170
Ventilación invasiva n (%)	3 (10)	1 (2,4)	0,301
Ventilación no invasiva n (%)	4 (13,3)	1 (2,4)	0,153
Apache II Media (DE)	6,2 (4,7)	4,3 (3,6)	0,074
Días hasta ingreso Media (DE)	4,5 (3,8)	2,5 (2,1)	0,015

secundaria la existencia de uno o más cultivos positivos de esputo, sangre y/o antígeno de neumococo en orina. Se definió mortalidad como muerte de cualquier causa durante la hospitalización.

Análisis estadístico. Las variables cuantitativas se describieron mediante la media y la desviación estándar y se compararon mediante el test de T de Student. Las variables cualitativas se describieron en porcentajes y se compararon mediante el test de Chi cuadrado. El análisis multivariado se realizó mediante regresión logística, introduciendo en un modelo inicial variables clínicas y analíticas que tuvieron una $p < 0,1$ en el análisis univariado. En un segundo modelo se excluyeron del análisis univariado las variables analíticas para estudiar solamente las variables clínicas.

RESULTADOS

De los 281 pacientes atendidos, 30 (10,6%) presentaron neumonía. Éstos se compararon con los pacientes 20 ingresados sin neumonía y 22 pacientes ambulatorios sin neumonía. Las características de los pacientes incluidos en el estudio se muestran en la tabla 1. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a sexo (con un predominio de varones en ambos), edad, ni raza. En cuanto a patología de base, hubo una mayor incidencia de neumonía en pacientes con $IMC > 30$ ($p = 0,043$), sin encontrarse diferencias significativas en el resto de enfermedades de base.

Clínicamente (tabla 2) el síntoma predominante fue la fiebre (97,2%), sin diferencias en los dos grupos. De los pacientes ingresados, un total de 10 (13,9%), precisaron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos de los cuales 6 requirieron ven-

tilación mecánica invasiva (VMI) y 3 de ventilación mecánica no invasiva (VMNI). Dos pacientes fallecieron. Uno de ellos, de 79 años de edad, presentaba como patología de base una cirrosis hepática descompensada con hemorragia digestiva alta. En el momento de ingreso estaba séptico, con signos clínicos y radiológicos de neumonía basal derecha, APACHE de 19 y SOFA de 13. Evolucionó de forma progresiva al fallo multiorgánico siendo exitus tras 9 días de ingreso en UCI. El otro caso se trataba de una paciente de 63 años de edad, con una miocardiopatía dilatada biventricular en fase terminal que fue trasladada de otro centro intubada y ventilada. A su ingreso presentaba signos clínicos y radiológicos de neumonía derecha con un APACHE II de 27 y un SOFA de 9. Evolucionó de forma rápida sin respuesta al tratamiento siendo exitus el tercer día de ingreso en UCI.

Se cursaron 34 hemocultivos, (de ellos 21 en pacientes con neumonía) siendo uno de ellos positivo para *Streptococcus viridans*, que se consideró como probable contaminación y otro para *Enterococcus faecium* (este último se consideró infección, en el contexto de sepsis y fallo multiorgánico en uno de los éxitus). Los cultivos de esputo fueron todos negativos, salvo uno positivo para *Aspergillus* spp, que resultó colonización y un segundo esputo positivo para *Pseudomonas aeruginosa* en un paciente ingresado en UCI. Hubo 4 aspirados bronquiales, todos negativos y 35 antígenos de neumococo de los cuales 24 (80%) se cursaron en pacientes con neumonía y de ellos resultaron positivos 8 (33%).

De los pacientes con gripe A y neumonía, 21 (70%) presentaron infiltrados unilaterales en la radiografía de tórax (11 (52,4%) en pulmón derecho y 10 (47,6%) en izquierdo) y 9 (30%) infiltrados bilaterales. Hubo un predominio de infiltrados alveolares en el 80% de los pacientes (24 de las 30 neumonías) y sólo 6 pacientes presentaron un patrón radiológico intersticial (20%).

Los valores analíticos se muestran en la tabla 3. Los pacientes con neumonía presentaron mayores valores de GOT, GPT, CPK, LDH, PCR e IgGsub2, sin que se identificaran diferencias significativas en cuanto al resto de parámetros analíticos. Los pacientes de UCI, presentaron cifras de IgG total significativamente más bajas (876 (199) mg/dl) que los pacientes que no precisaron cuidados intensivos (1150 (366) mg/dl) ($p = 0,004$).

En el análisis de regresión logística los factores predictivos de neumonía, en un primer modelo en el que se incluyeron datos clínicos y analíticos fueron: la PCR (OR:1,108; IC 95%: 0,986-1,246) y la IgG2 (OR: 1,008; IC 95%: 1,001- 1,014). En un segundo modelo en el que se excluyeron los parámetros analí-

Tabla 3	Datos analíticos de los pacientes estudiados.		
	Neumonía (n = 30)	No neumonía (n = 42)	p
PaO ₂ (mmHg)	71,9 (20,1)	73,5 (10,9)	0,737
PaO ₂ /FiO ₂ Media (DE)	310 (78)	324 (102)	0,656
GOT (UI/l) Media, (DE)	65,2 (91,6)	26 (9,7)	0,027
GPT (UI/l) Media, (DE)	41,9 (41)	22,1 (10,8)	0,015
FA (UI/l) Media, (DE)	78,9 (53,8)	70,6 (24)	0,449
CPK (UI/l) Media, (DE)	374 (513)	126 (54)	0,035
LDH (UI/l) Media, (DE)	590 (339)	416 (128)	0,019
PCR (mg/dl) Media,(DE)	9,1 (10,1)	4,7 (4,1)	0,035
Leucocitos (10 ³ /UI) Media, (DE)	8.252 (4.792)	7.880 (3.723)	0,725
Neutrófilos (10 ³ /UI) Media, (DE)	6.754 (4.823)	6.270 (3.746)	0,649
Linfocitos (10 ³ /UI) Media, (DE)	989 (592)	1.024 (479)	0,791
CD4 (10 ³ /UI) Media(DE)	461 (301)	47 (483)	0,795
CD8 (10 ³ /UI) Media(DE)	321 (248)	327 (253)	0,926
IgG (mg/dl) Media, (DE)	1.117,0 (386,6)	1.134,4 (343,1)	0,864
IgG1 (mg/dl) Media (DE)	852,1 (355,1)	787,7 (435,5)	0,554
IgG2 (mg/dl) Media (DE)	382,4 (166,2)	292,1 (146,3)	0,046
IgG3 (mg/dl) Media (DE)	54,5 (28,1)	64,1 (57,1)	0,418
IgG4(mg/dl) Media (DE)	84,2 (58,4)	91,3 (103,2)	0,735
IgA (mg/dl) Media, (DE)	311,5 (334,1)	206,9 (85,1)	0,146
IgM (mg/dl) Media, (DE)	115,6 (56,6)	97,3 (46,4)	0,200
C3 (mg/dl) Media (DE)	135,92 (41,33)	145,15 (34,92)	0,377
C4 (mg/dl) Media (DE)	30,6 (9,2)	33 (11,3)	0,393

tos, los factores clínicos asociados a un mayor riesgo de desarrollo de neumonía fueron: los días transcurridos desde el inicio de los síntomas hasta la atención sanitaria (OR: 1,32; IC 95%: 1,0-1,6) y un IMC >30 (OR: 3,8; IC 95%: 0,99-15,0).

DISCUSIÓN

Es conocido que la existencia de ciertas comorbilidades y la gestación se ha asociado a un mayor número de complicaciones en los pacientes con gripe A. En nuestro estudio se observó que los factores de riesgo para el desarrollo de neumonía fueron el retraso en la atención sanitaria, la obesidad (IMC>30), los valores elevados de PCR y de IgGsub2. En este estudio no se pudo realizar un análisis del grupo de gestantes al quedar excluidas por no disponer de iconografía. En ambos grupos de pacientes, con y sin neumonía, se identificó la existencia de patologías de base con una distribución similar, destacando el predominio de neumatopatía (asma 26,4% y EPOC 11,1%) e infección por VIH (16,7%). Asimismo se identificaron pacientes con comorbilidades cardíacas, renales, hepáticas y metabólicas. Estos hallazgos también se han descrito en otras series^{11,12} pero a diferencia de otros estudios, en nuestra serie

no hubo casos asociados a demencia ni a procesos onco-hematológicos¹³. Llama la atención la menor frecuencia de neumonía en pacientes asmáticos, EPOC y VIH, aunque sin significación estadística. Esto se atribuye a que estos pacientes ingresaron más durante la pandemia para observación clínica, a pesar de no tener datos de gravedad, por tratarse de grupos de riesgo reconocidos. Por tanto podría existir un sesgo de inclusión de pacientes más leves que justificaría esos hallazgos. En la mayoría de estudios se ha identificado la obesidad como factor de riesgo para un peor pronóstico en relación a la nueva gripe, pero, independientemente de la gripe A, la obesidad también se ha relacionado en otros estudios, con una mayor predisposición de los pacientes obesos a infecciones tanto adquiridas en la comunidad, como postoperatorias y nosocomiales, lo que podría explicar la evolución más tórpida de los pacientes con IMC>30 y gripe A¹⁴. A su vez la obesidad comporta una serie de situaciones mórbidas que pueden encontrarse entre los factores de riesgo descritos en la gripe A¹⁵.

También resultó significativo el retraso en la atención sanitaria en el grupo con gripe A y neumonía, que se correlacionó con la existencia de cuadros clínicos más evolucionados y con un retraso en el inicio de tratamiento con oseltamivir. En algunos estudios se ha definido el inicio

precoz de tratamiento con oseltamivir como factor protector^{4,16}. En la primera serie de casos de México, el retraso en la asistencia sanitaria fue uno de los factores a los que se atribuyó una mayor gravedad^{17,18,19}.

En todos los pacientes que ingresaron en nuestro centro con diagnóstico de gripe A y neumonía se hizo biterapia con oseltamivir y antibióticos. Se documentó coinfección bacteriana por *Streptococcus pneumoniae* en 8 pacientes (26,6%), mediante determinación de antígeno de neumococo en orina, siendo éste uno de los gérmenes que más se ha correlacionado con coinfección en pacientes con gripe A. La coinfección bacteriana se ha definido como factor de riesgo asociado a peor pronóstico. Muy probablemente, tanto en nuestro estudio como en otros, la tasa de coinfección fue infravalorada por la dificultad técnica que conlleva documentar dichas coinfecciones²⁰.

Análiticamente en nuestro estudio los pacientes con neumonía presentaron mayores valores de transaminasas, CPK, LDH, PCR e IgGsub2. Sin embargo los valores de IgG total fueron significativamente más bajos en los pacientes de UCI. Los valores de IgG2 mayores en los pacientes con neumonía y gripe A, se interpretaron como una respuesta inmunológica ade-

cuada en pacientes menos graves que los de las series publicadas²¹. En un estudio en el que se comparó la respuesta inmunológica en ratones con vacunas de virus enteros versus virus fragmentados se observó que el tiempo de respuesta inmunológica fue la misma en ambos tipos de vacunas pero difirieron en la magnitud de respuesta, presentando títulos más altos de IgM e IgG, especialmente IgG2, en las vacunas con virus enteros. Las IgGsub2 activan el perfil de respuesta Th1 asociado a una cascada de citoquinas que reclutan linfocitos T citotóxicos, macrófagos y células NK, que es la respuesta normal a la infección viral. En el caso de las vacunas, la conclusión de este tipo de respuesta, es que la generación de células citotóxicas favorece una recuperación más temprana de la infección²². Asimismo en otro estudio en el que se comparó la respuesta inmune local versus sistémica inducida por el virus de la gripe A, se objetivó que la mayoría de anticuerpos detectados en el suero eran IgG2 y que se mantuvieron elevados durante todo el periodo de respuesta. También los anticuerpos presentes en el pulmón y los ganglios de drenaje del mismo, eran IgG2, lo que hace pensar que estos anticuerpos se producen cerca del lugar de la infección y esto orienta a una diferente regulación en la respuesta anticuerpo-virus específico sistémica y local²³.

La limitación de este estudio radica en que se trata de una muestra pequeña y de que los casos ambulatorios se eligieron al azar. Sin embargo, se trata de un estudio prospectivo que incluyó todos los pacientes ingresados en nuestro centro seguidos de forma exhaustiva.

Los pacientes con la nueva gripe A H1N1 obesos, y aquellos que retrasaron la asistencia a servicios sanitarios fueron los que presentaron más riesgo de presentar neumonía. Una PCR y una IgGsub2 elevadas también fueron datos a favor de este hallazgo.

BIBLIOGRAFÍA

- Lindsey R, Baden LR, Drazin JM, Kritek PA, Curfman GD, Morrissey S, et al. H1N1 Influenza A disease-Information for Health Professionals. *N Engl J Med* 2009; 360: 2666-7.
- Dawood FS, Jain S, Firelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. *N Engl J Med* 2009 360; 2605-15.
- Gómez-Gómez A, Martínez-Martínez R, Gotway MB. Organizing pneumonia associated with swine-origin influenza A H1N1 2009 viral infection. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: 103-4.
- Navarro-Mari JM, Mayoral JM, Pérez-Ruiz M, Rodríguez-Baño J, Carratalá J, Gallardo-García V. Infección en humanos por virus de la gripe A(H1N1): revisión al 30 de octubre de 2009. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28: 446-52.
- Viasus D, Paño-Pardo JR, Padrón J, Campins A, López-Medrano F, Fariñas MC. Factors associated with severe disease in hospitalized adults with pandemic (H1N1) 2009 in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2011;17: 738-46.
- Tomizuka T, Takayama Y, Shabayashi T, Fukushima Y, Suzuki Y. Underlying medical conditions and hospitalization for pandemic (H1N1) 2009. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 1646-7.
- Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Bieggerstaff MS. H1N1 2009 Influenza virus Infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009; 347:451-8.
- Zarychansky R, et al. Correlates of severe disease in patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361:1935-44.
- Kato Y. Pneumonia and acute respiratory distress syndrome due to pandemic influenza H1N1 2009. *Nippon Rinsho* 2010; 68:1666-70.
- Tutuncu EE, Ozturk B, Gurbuz Y, Haykir A, Sencan I, Kuscu F. Clinical characteristics of 74 pandemic H1N1 influenza patients from Turkey. Risk factors for fatality. *Saudi Med J* 2010 ; 31: 993-8.
- Nguyen-Van-Tam JS, Openshaw PJ, Hashim A, Gadd EM, Lim WS, Semple MG. Risk factors for hospitalisation and poor outcome with pandemic A/H1N1 influenza: United Kingdom first wave (May-September 2009). *Thorax* 2010; 65: 645-51.
- Bai L, Gu L, Cao B, Zhai XL, Lu M, Lu Y. Clinical Features of Pneumonia Caused by Influenza A (H1N1) Virus in Beijing, China. 2011; 139: 1156-64.
- Redelman-Sidi G, Sepkowitz KA, Huang CK, Park S, Stiles J, Eagan J. 2009 H1N1 influenza infection in cancer patients and hematopoietic stem cell transplant recipients. 2010; 60: 257-63.
- Díaz E, Rodríguez A, Martín-Loeches I, Lorente L, del Mar Martín M, Pozo JC. Impact of obesity in patients infected with new influenza A (H1N1). 2010; 139: 382-6.
- Huttunen R, Syrjänen J. Obesity and the outcome of infection. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 442-3.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection - Michigan, June 2009. 2009 Jul 17; 58: 749-52.
- Yu H, Liao Q, Yuan Y, Zhou L, Xiang N, Huai Y. Effectiveness of oseltamivir on disease progression and viral RNA shedding in patients with mild pandemic 2009 influenza A H1N1: opportunistic retrospective study of medical charts in China. 2010 Sep 28; 28;341:c4779. doi: 10.1136/bmj.c4779.
- Zepeda-Lopez HM, Perea-Araujo, Miliar-García A, Domínguez-López A, Xoconostle-Cázar B, Lara-Padilla E. Inside the Outbreak of the 2009 Influenza A (H1N1)v Virus in Mexico. 2010; 5: e13256.
- Fajardo-Dolci G, Gutierrez-Vega R, Arboleyo-Casanova H, Villalobos A, Wilson KS, García SG. Clinical characteristics of fatalities due to influenza A (H1N1) virus in Mexico, 2010; 5: 505-9.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1)-United States, May-August 2009..*MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:1071-4.
- Gordon CL, Johnson PD, Permezel M, Holmes NE, Gutteridge G, McDonald CF. Association between severe pandemic 2009 influenza H1N1 virus infection and immunoglobulin G2 subclass deficiency. *Crit Care* 2010 ; 14: R167.
- Hovden AO, Cox RJ, Haaheim LR. Whole influenza virus vaccine is more immunogenic than split influenza virus vaccine and induces primarily an IgG2a response in BALB/c mice. *Scand J Immunol* 2005; 62:36-44.
- Bermejo-Martin JF, Martín-Loeches I, Jello J, Antón A, Almansa R, Xu L. *Crit Care* 2010; 14: R167.