

ARTICULO ORIGINAL

Factores asociados a mortalidad en la pandemia de influenza H1N1 2009 en Paraguay**Factors associated to mortality in the influenza H1N1 pandemic in Paraguay in 2009*****Cabello A^{1,2}, von Horoch M¹, Ojeda A¹, Troche G¹, Morel G¹, Samudio M^{1,2}, Allende I¹**¹Dirección General de Vigilancia de la Salud (DGVS), Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Asunción-Paraguay²Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de Asunción. Asunción-Paraguay**RESUMEN**

La presencia de condiciones médicas pre-existentes se ha asociado con la mortalidad relacionada al virus de influenza A (H1N1). El objetivo de este estudio fue determinar los factores asociados a mortalidad en personas con sospecha de infección con influenza A (H1N1) en Paraguay. Los datos clínicos y epidemiológicos fueron obtenidos a través del sistema de vigilancia para la infección por influenza A(H1N1) establecido en el país por el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social a partir del 28 de abril de 2009. Hasta el 30 de enero de 2010, fueron notificados a la Dirección General de Vigilancia de la Salud, 8303 casos con sospecha de Influenza A (H1N1). Tanto el análisis bivariado como el multivariado identificaron los siguientes factores de riesgo de mortalidad: obesidad ($p=0,022$; OR:13,5), embarazo ($p<0,001$; OR:11,0), Diabetes mellitus ($p= 0,006$; OR:5,7), enfermedad cardiovascular ($p=0,002$; OR: 4,6), sexo masculino ($p <0,0001$, OR: 3,0), edad mayor a 60 años ($p =0,008$; OR: 2,9) y no haber sido vacunado contra el virus de influenza estacional en el periodo 2009 ($p<0,023$; OR: 2,6). El embarazo como factor de riesgo de mortalidad ya había sido observado en las otras pandemias; no así la obesidad, la cual recién en la última pandemia, ha sido relacionada, por varios países, con complicaciones graves de infección por el virus A (H1N1). Esta asociación amerita el desarrollo de investigaciones que permitan un mejor abordaje promocional, preventivo y terapéutico de las personas con obesidad.

Palabras claves: factores de riesgo, influenza H1N1, mortalidad, pandemia.**ABSTRACT**

The presence of pre-existing medical conditions has been associated with mortality related to influenza A virus (H1N1). Our objective was to determine the risk factors associated to mortality in suspected cases of influenza A (H1N1) in Paraguay. Clinical and epidemiological data were obtained through the surveillance system of influenza A (H1N1) established in the country by the Ministry of Public Health and Social Welfare on April 28, 2009. Up to January 30, 2010, 8,303 suspected cases of influenza A (H1N1) were reported to the *Dirección General de Vigilancia de la Salud*. Bivariate as well as the multivariate analyses identified the following mortality risk factors: obesity ($p<0.022$, OR:13.5), pregnancy ($p <0.001$, OR: 11.0), diabetes mellitus ($p= 0.006$; OR:5.7); cardiovascular disease ($p = 0.002$; OR:4.6), male sex ($p<0.0001$, OR:3.0); age older

*Autor Correspondiente: **Dra. Agueda Cabello**. Dirección General de Vigilancia de la Salud (DGVS).

Manuel Domínguez c/ Brasil. Tel: 59521204743

Email: aguedacabello@yahoo.com. Fecha de recepción: Noviembre 2010, Fecha de aceptación: Abril 2011.

than 60 years ($p < 0.008$, OR:2.9), not been vaccinated against seasonal influenza virus during 2009 ($p < 0.023$; OR:2.6). Pregnancy as a mortality risk factor for viral influenza infections was seen in other influenza pandemics, but no obesity, which has been reported by several countries as a risk factor for severe complication of A (H1N1) virus infection in the last pandemic. This association deserves the development of research studies that allow a better promotional, preventive and therapeutical approach of obese people.

Keywords: risk factors, influenza H1N1, mortality, pandemic.

INTRODUCCIÓN

La influenza es una enfermedad respiratoria aguda causada por el virus de la influenza que pertenece a la familia *Orthomixoviridae* y se clasifican en tres tipos (A, B y C), según las diferencias inmunológicas de las nucleoproteínas. El virus influenza A es el principal causante de las epidemias invernales de influenza, mientras que el virus influenza B se presenta generalmente en brotes epidémicos más localizados y el virus influenza C se relaciona con la aparición de casos esporádicos. La afección se transmite con rapidez durante las epidemias estacionales afectando de 10 a 20% de la población (1).

A intervalos impredecibles, nuevos virus de la influenza emergen con un antígeno de superficie correspondiente a un subtipo distinto de las cepas que circularon el año anterior. Los antígenos de superficie que resultan de particular interés en la inmunidad y la epidemiología son aquellos que residen en diferentes subunidades proteicas de la envoltura vírica como la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N). Las variaciones de los antígenos H y N son las causas de los cambios de la epidemiología de la influenza; si estos virus poseen el potencial de transmitirse con facilidad de una persona a otra, se puede producir una amplia propagación y una grave epidemia. Se ha observado que las pandemias han aparecido a intervalos regulares de 10 a 20 años; esto se debe a la aparición de nuevos subtipos generados por la recombinación de regiones completas de genes y el reordenamiento genético que induce cambios antigénicos mayores (2,3).

Por lo regular, la influenza es una enfermedad autolimitada, la mayoría de las personas que contraen la infección se restablece en una o dos semanas. Sin embargo en ciertos grupos de riesgo como los mayores de 65 años, niños muy pequeños y personas con problemas crónicos de salud, la enfermedad puede complicarse o llevar a la neumonía, o ambas cosas, siendo la morbilidad y mortalidad en este grupo particularmente altas (4).

Los virus de la influenza que ocurren cada año durante el invierno se vinculan con un aumento en las tasas de hospitalización y mortalidad (5), lo cual depende de varios factores incluyendo la cepa de virus de influenza circulante (6).

Las pandemias de influenza han ocasionado elevadas tasas de mortalidad en seres humanos. Existen notorias diferencias entre ellas, pero tienen como característica común su rápida difusión. A lo largo del siglo XX se produjeron grandes pandemias de influenza, todas ellas por el virus del tipo A, correspondientes a la aparición de los subtipos H1N1 (1918-1919, España), H2N2 (1957-1958, Asia) y H3N3 (1968-1969, Hong Kong)(7). La actual pandemia causada por H1N1 se inició en México en abril de 2009(8,9,10,11), la OMS en junio de 2009, elevó la pandemia al nivel 6(12). Esta cepa es una combinación de los virus porcinos, aviar y humano, es un nuevo virus que no ha sido visto previamente en humanos o en animales (9).

Desde el inicio de la pandemia de influenza A(H1N1), ha habido mucha preocupación para comprender rápidamente la severidad e impacto de este nuevo virus. Los primeros trabajos en varias configuraciones han demostrado que el caso fatalidad es generalmente bajo(13,14,15), con factores de riesgo para enfermedad severa similar a la influenza estacional, sin embargo, para esta pandemia individuos obesos y embarazadas fueron identificados específicamente con alto riesgo para desarrollar enfermedad severa(16-18).

Entre el 28 de abril del 2009 a 30 de enero del 2010 fueron notificadas a la Dirección General de Vigilancia de Salud (DGVS), 8303 casos con sospecha de Influenza A (H1N1). El objetivo del presente reporte es determinar los factores asociados a mortalidad en personas con sospecha de influenza A (H1N1) en Paraguay en este periodo, basado en los datos clínicos y epidemiológicos obtenidos a través del sistema de vigilancia.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio es observacional descriptivo con componentes analíticos, incluyéndose todos los casos sospechosos de infección por influenza A (H1N1) que fueron notificados a la Dirección General de Vigilancia de la Salud (DGVS) a través del sistema de vigilancia establecido en el país por el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social a partir del 28 de abril de 2009 para la infección por influenza A (H1N1) hasta el 30 de enero del 2010. Los centros notificadores fueron públicos y privados.

Los casos fueron notificados como casos de enfermedad tipo influenza (ETI) o como infección respiratoria aguda grave (IRAG).

La definición de caso utilizada para ETI fue: *toda persona con historia de aparición súbita de fiebre (temperatura axilar igual o mayor a 37,5°C) y tos o dolor de garganta; con ausencia de otros diagnósticos.*

Infección respiratoria aguda grave (IRAG): Toda persona que sea hospitalizada y que presente o haya presentado aparición súbita de fiebre (temperatura axilar superior a 37,5°C), tos o dolor de garganta y dificultad para respirar (disnea).

Para la recolección de los datos se contaba con una ficha clínico- epidemiológica que incluía las siguientes variables: edad, sexo, procedencia, signos y síntomas, comorbilidades, evolución clínica, antecedentes de vacunación para influenza estacional, resultado laboratorial para influenza A (H1N1).

No se contaron con todos los datos para todas las variables, motivo por el cual para cada una se indica el número de individuos incluidos en el análisis.

El análisis de los datos se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS 11.5 (Science, Chicago, IL). Se compararon la frecuencia de los factores de riesgo de mortalidad reportados por la literatura: edad < 5 años, edad > 60 años, embarazo, obesidad, cardiopatía, diabetes, asma, no estar vacunado contra el virus de influenza estacional y confirmación laboratorial de infección por virus de la influenza A (H1N1). En primer lugar, se realizó el análisis bivariado (prueba de χ^2) y posteriormente el análisis multivariado por regresión logística a un nivel de significancia de 0,05. Fueron incluidos en el modelo todos los factores del análisis bivariado, excepto la confirmación laboratorial de infección por virus de la influenza A (H1N1) porque constituyeron solo el 12% de los datos.

Los datos utilizados en este trabajo fueron codificados y preservados en su confidencialidad.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, fueron notificados a la DGVS 8303 casos con sospecha de influenza A (H1N1), el 50,9% de los casos fue notificado en Julio del 2009. El 57,5% de los casos notificados era del sexo femenino, el 33,6% tenía entre 20 a 39 años, y el 62,8% provenía del departamento Central y Asunción (tabla 1).

Tabla 1. Asociación entre las características generales y óbito de los casos notificados a la DGVS. Periodo Marzo a Enero 2010.

Características generales	Óbito (n=282)	Valor p	
Sexo (n=8302)			
F	137/ 4771 (2,9)	0,037	
M	145/3531 (4,1)		
Grupo etario (años) (n=8196)			
<1	17/ 500 (3,4)	0,0001	
1 a 4	15/ 1024 (1,5)		
5 a 14	16/ 1421 (1,1)		
15 a 19	10/ 707 (0,9)		
20 a 39	70/ 2761 (2,6)		
40 a 49	35/ 711 (4,9)		
50 a 59	40/ 602 (5,5)		
≥60	75/ 500 (14,7)		
Región Sanitaria (n=8088)			
Concepción	5/ 47 (10,6)		0,0001
San Pedro	12/ 74 (16,2)		
Cordillera	13/ 184 (4,3)		
Guairá	3/ 70 (1,4)		
Caaguazú	13/ 228 (16,7)		
Caazapá	3/ 18 (12,5)		
Itapúa	20/ 536 (3,7)		
Misiones	7/ 236 (2,9)		
Paraguarí	11/ 304 (3,6)		
Alto Paraná	13/ 736 (1,8)		
Central	105/ 2930 (3,6)		
Ñeembucú	2/ 123 (1,6)		
Amambay	2/ 246 (0,8)		
Canindeyú	4/ 19 (21,1)		
Presidente Hayes	6/ 90 (6,7)		
Alto Paraguay	0/ 1 (0,0)		
Boquerón	1/ 88 (1,1)		
Asunción	60/ 2149 (2,8)		
Exterior	1/ 9 (11,1)		
Mes (n=8258)			
Marzo/2009	0/1 (0)	0,001	
Abril	0/4 (0)		
Mayo	1/93 (1,1)		
Junio	35/1630 (2,1)		
Julio	75/4203 (1,8)		
Agosto	21/1697 (1,2)		
Setiembre	5/352 (1,4)		
Octubre	0/122 (0)		
Noviembre	2/85 (2,4)		
Diciembre	0/41 (0)		
Enero/2010	2/30 (6,7)		

Nota: El número de pacientes incluidos para cada análisis es diferente debido a falta de datos

La frecuencia de IRAG fue de 2178/7729 (28%) y de ETI 5551/7729 (72%). La mortalidad debida a IRAG fue de 3,4% (282/8303), la edad mediana en el grupo de fallecidos fue de 35 años. El 37% requirió hospitalización y el 33% de los casos presentaba por lo menos un factor de riesgo (tabla 2).

Tabla 2. Características clínicas de los casos notificados

Características clínicas	Frecuencia	%
Situación del paciente (n=6999)		
Ambulatorio	4383	63
Internado	2616	37
Factor de riesgo de morbi-mortalidad (n=7612)		
Presente	2517	33
Ausente	5095	67
Mortalidad (n=8303)		
Óbito	282	3,4
Sobrevivida	8021	96,6

Nota: El número de pacientes incluidos para cada análisis es diferente debido a falta de datos.

Los factores de riesgo más frecuentemente identificados en los casos notificados fueron: edad menor a 5 años: 18,8%, edad mayor a 60 años: 6,2%, asma: 5,2%, embarazo: 3,4%, enfermedad cardiovascular: 3,9%, diabetes: 1,3% y obesidad: 0,7%, no haber sido vacunado contra el virus de influenza estacional 58,8%. La infección por H1N1 se confirmó por laboratorio en el 12,3% de los casos.

Según el análisis bivariado los factores que estuvieron significativamente asociados a la mortalidad fueron: tener un factor de riesgo por lo menos ($p < 0,0001$; RR 3,74), edad mayor a 60 años ($p < 0,0001$; RR 11,3), diabetes mellitus ($p < 0,001$; RR 7,6), obesidad ($p < 0,0001$; RR 6.9), enfermedad cardiovascular ($p=0.0001$; RR 8,0); embarazo ($p < 0,0001$; RR 3.5), sexo masculino ($p = 0,0021$; RR 1,43) (tabla 3).

Tabla 3. Análisis bivariado de los factores de riesgo de mortalidad

Factores de riesgo	Total	Óbito		RR IC95%	Valor p
		n	%		
Con algún factor	2517	179	7,1	3,74 (2,93-4,76)	<0,0001
Sin factor	4998	97	1,9		
Con obesidad	28	6	21,4	12,03 (5,29-27,36)	<0,0001
Sin obesidad	3714	115	3,1		
>60 años	510	75	14,7	11,30 (8,49-15,04)	<0,0001
≤ 60 años	7684	100	2,7		
Cardiovascular	146	33	22,6	7,96 (5,58-11,36)	0,001
Sin cardiovascular	3627	103	2,8		
Con diabetes	48	11	22,9	7,62 (4,40-13,21)	0,000001
Sin diabetes	3692	111	3,0		
Embarazo	205	29	14,1	3,49 (2,44-5,01)	<0,0001
No embarazo	5753	233	4,1		
No vacunado	4880	95	1,9	3,04 (1,54-6,00)	0,0007
Vacunado	1405	9	0,6		
A(H1N1) confirmado	1023	46	4,5	2,83 (1,29-6,23)	0,006
Negativo	441	7	1,6		
Sexo masculino	3531	145	4,1	1,43 (1,14-1,80)	0,0021
Sexo femenino	4771	137	2,9		
< 5 años	1524	32	2,1	0,54 (0,38-0,78)	0,001
≥ 5 años	6422	248	3,7		
Con asma	195	4	2,1		0,34
Sin asma	3589	115	3,2		

Nota: El número de pacientes incluidos para cada análisis es diferente debido a falta de datos.

Con el análisis multivariado se identificaron los mismos factores de riesgo asociados a mortalidad: obesidad ($p=0.022$, OR 13,5), embarazo ($p < 0.001$, OR 11,0), diabetes mellitus ($p=0.006$; OR 5,7), enfermedad cardiovascular ($p=0.002$; OR 4.6), sexo masculino ($p < 0.0001$, OR 3.0), edad mayor a 60 años ($p = 0.008$, OR 2.9) y no haber sido vacunado contra el virus de influenza estacional ($p < 0.023$; OR 2.6)(tabla 4).

Tabla 4. Análisis multivariado de los factores de riesgo de mortalidad

Factores de riesgo	Valor p	OR
Obesidad	0,022	13,5
Embarazo	<0,001	11,0
Diabetes	0,006	5,7
Cardiovascular	0,002	4,6
Sexo masculino	<0,0001	3,0
Mayor a 60 años	0,008	2,9
No vacunado contra VI estacional	0,023	2,6

DISCUSIÓN

En las últimas décadas, la gripe ha recibido gran atención por su gran potencial de convertirse en una pandemia (19,20). La OMS ha estimado que, anualmente, 5-15% de la población mundial se infecta por el virus de la gripe tipo A; de estos, entre 3 y 5 millones de personas desarrollan cuadros graves que conducen a cifras de 250.000 a 500.000 muertes al año.

Hasta el 18 de Junio de 2010, más de 214 países habían reportado casos confirmados laboratorialmente de la influenza pandémica H1N1, y más de 18.172 muertes (21). En México, país de inicio de la actual pandemia, hasta el 24 de Mayo del 2010 se reportaron 72.538 casos confirmados y 1235 defunciones, y en Paraguay hasta el 30 de Enero del 2010 el número de muertes reportado ascendía a 282, de los cuales 47 fueron confirmados laboratorialmente para influenza H1N1. El 28% de las notificaciones presentaba IRAG, el 37% de los casos notificados requirió hospitalización.

Se han identificado varios factores de riesgo en las pandemias anteriores, como ser mayor de 65 años, niños muy pequeños y personas con problemas crónicos de salud, en quienes la enfermedad puede complicarse o conducir a la neumonía, o a ambas cosas. En la actual pandemia, en México, se encontró que el 70,2% de las personas que fallecieron eran jóvenes con edades entre 20 a 54 años. De los fallecidos, 32,2% tenía historia de enfermedad metabólica como obesidad y diabetes mellitus, 23% era fumador y 16% tenía enfermedad cardiovascular (angina, hipertensión arterial) (22).

En nuestro estudio, en forma similar a otros reportes, los factores de riesgo de mortalidad en pacientes con sospecha de infección con influenza A (H1N1) fueron embarazo, diabetes mellitus, obesidad, enfermedad cardiovascular, edad mayor a 60 años y, no estar vacunado contra el virus de influenza estacional en el año 2009. Los casos confirmados laboratorialmente para influenza A (H1N1) presentaron significativamente mayor porcentaje de óbito comparado con los que tuvieron resultado negativo, a pesar de que solo el 12% de los casos fue confirmado laboratorialmente debido a la falta de toma de muestra para la confirmación laboratorial. La estimación de riesgo para los casos graves de influenza A (H1N1) deberá ser analizada con mayor precisión.

Desde hace muchos años se reconoce que el embarazo constituye un factor que aumenta la morbilidad y mortalidad en personas con infecciones por virus de influenza, especialmente en el tercer trimestre. Esto ya se observó en la pandemia de influenza del año 1918 y es consistente con el aumento de la mortalidad observada durante las otras pandemias del siglo 20 (23,24). Este incremento del riesgo de complicaciones se relacionaría con los diversos cambios fisiológicos que ocurren durante el embarazo,

incluyendo alteraciones en los aparatos cardiovascular, respiratorio y en el sistema inmune (25-28).

Llama la atención la elevada mortalidad de los pacientes obesos. No están muy claras las razones por las cuales la obesidad es un factor de riesgo para la aparición de complicaciones graves por la infección por el virus A (H1N1), no había sido identificada anteriormente como un factor de riesgo para complicaciones severas de la influenza estacional. Sin embargo, ha sido reportado en estudios experimentales que una dieta que produce obesidad en ratones induce mayor mortalidad cuando los animales son infectados con virus de la influenza estacional (29). Además, los pacientes extremadamente obesos tienen mayor prevalencia de condiciones de co-morbilidad que les confiere mayor riesgo para las complicaciones por influenza, incluyendo enfermedades cardiovasculares, pulmonar, hepática, y metabólicas. En un estudio de pacientes admitidos a UTI se encontró que la obesidad fue un factor de riesgo independiente para mortalidad (30). Una meta análisis concluyó que la duración prolongada de ventilación mecánica y más días de estadía en UTI, pero no mortalidad, están asociados con obesidad (31). Otro estudio reportó que los obesos extremos de UTI tienen mayor tasa de mortalidad, mayor probabilidad de ser admitido en un hogar de adultos, y de presentar complicaciones en UTI comparados con pacientes moderadamente obesos (32). Esta asociación amerita el desarrollo de investigaciones que permitan un mejor abordaje promocional, preventivo y terapéutico de las personas con obesidad.

Existen algunas limitaciones a nuestras estimaciones; para nuestro análisis, hemos incluido a casos confirmados y sin confirmar para influenza H1N1, lo que significa que no está condicionado a infección por influenza H1N1; como control fueron considerados todos los casos notificados. Debido a que las características de los controles no se pudieron establecer con suficiente detalle, los factores de riesgo puede ser que no sean independientes, debido que no se hicieron ajustes precisos.

Sin embargo, nuestros datos apoyan las estrategias de vacunación y las recomendaciones del uso de antivirales. Los médicos deberían considerar a la influenza, incluyendo el virus pandémico H1N1, en el diagnóstico diferencial para pacientes con fiebre, enfermedad respiratoria o neumonía. El tratamiento antiviral preventivo para pacientes hospitalizados con sospecha de infección con influenza o neumonía y para pacientes ambulatorios con condiciones médicas de base o embarazadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Gripe. España 2005. Disponible en: <http://www.msc.es/enfermedadeslesiones/enftransmisi/planpandemiagripeespañol.pdf>.
2. Manjarrez ZM, Arenas LG. Virus influenza: enigma del pasado y del presente. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 1999; 12(4):290-99.
3. Vilma L. Plan de preparación para la epidemia de influenza. El rol de la Organización Mundial de la Salud y Guías para la planificación Nacional y Regional. Ginebra, Suiza 1999. Disponible en: <http://www.who.int/csr/resources/publication/influenza/whoplanspanish.pdf>.
4. Hak E, Verheij TJ, van Essen GA, Lafeber AB, Grobbee DE, Hoes AW. Prognostic factors for influenza-associated hospitalization and death during an epidemic. *Epidemiol Infect.* 2001; 126(2):261-8.
5. Kuznierz GF, Imaz MS, Zerbini EV, Savy V, Knez V, Sequeira MD. Effect of influenza epidemics on mortality in Santa Fe, Argentina, during 1992-1999. *Rev Panam Salud Publica* 2002;12(1):26-36.
6. Rizzo C, Bella A, Viboud C, Simonsen L, Miller MA, Rota MC et al. Trends for influenza-related deaths during pandemic and epidemic seasons, Italy, 1969-2001. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(5):694-9.
7. Barriga AG, Arumir EC, Mercado GF. Influenza aviaria ¿la primera pandemia del siglo XXI?. *Rev Mex Patol Clin* 2004;51(1):16-23.
8. CDC. A (H1N1) infection in two children — Southern California, March–April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:400-2.

9. Update: infections with a swine-origin influenza A (H1N1) virus — United States and other countries, April 28, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:431-3.
10. Update: swine influenza A (H1N1) infections — California and Texas, April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:435-7.
11. 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.
12. Influenza A (H1N1) — update 14. Geneva: World Health Organization, 2009. http://www.who.int/csr/don/2009_05_04a/en/index.html.
13. Donaldson LJ, Rutter PD, Ellis BM, Greaves FE, Mytton OT, Pebody RG et al. Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study. *BMJ*. 2009; 339:b5213.
14. Kamigaki T, Oshitani H. Epidemiological characteristics and low case fatality rate of pandemic (H1N1) 2009 in Japan. *PLoS Curr Influenza*. 2009; RRN1139.
15. Presanis A, Lipsitch M, Daniela De Angelis, Swine Flu Investigation Team New York City Department Of Health And Mental Hygiene, Hagy A, Reed C et al. The severity of pandemic H1N1 influenza in the United States, April - July 2009. *PLoS Curr Influenza*. 2009;RRN1042.
16. Vaillant L, La Ruche G, Tarantola A, Barboza P. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. *Euro Surveill*. 2009; 14 (33). pii=19309. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/viewarticle.aspx?articleid=19309>
17. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*. 2009; 374(9688):451-8.
18. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med*. 2010; 362(1):27-35.
19. Gooskens J, Jonges M, Eric CJ. Morbidity and Mortality Associated with Nosocomial Transmission of Oseltamivir-resistant Gripe A (H1N1) Virus. *JAMA* 2009;301:1042-6.
20. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Cauchemez S, Leach S, Valleron A-J. Times Lines of Infection and Disease in Human Gripe: A Review of Volunteer Challenge Studies. *Am J Epidemiol* 2008;167:775-85.
21. Pandemic (H1N1) 2009 - update 105. Geneva: World Health Organization, 2009. http://www.who.int/csr/don/2010_06_18/en/index.html
22. Mexico Secretary of Health (2010). Situación Actual de la Epidemia. Available: http://portal.salud.gob.mx/descargas/pdf/influenza/situacion_actual_epidemia_240510.pdf.
23. Harris JW. Influenza occurring in pregnant women: a statistical study of thirteen hundred and fifty cases. *JAMA* 1919;72:978-80.
24. Freeman DW, Barno A. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1959;78:1172-5.
25. Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging infections and pregnancy. *Emerg Infect Dis* 2006;12: 1638-43.
26. Gonzales J, Ofori E, Burf I. Maternal mortality from systemic illness: unravelling the contribution of the immune response. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:430.e1-8.
27. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998; 148:1094-102.
28. Dodds L, McNeil SA, Fell DB, Allen VM, Coombs A, Scott J, et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ* 2007;176:463-8.
29. Smith AG, Sheridan PA, Harp JB, Beck MA. Diet-induced obese mice have increased mortality and altered immune responses when infected with influenza virus. *J Nutr* 2007;137:1236-43.
30. Bercault N, Boulain R, Kuteifan K, Wolf M, Runge I, Fleury JC et al. Obesity-related excess mortality rate in an adult intensive care unit: a risk-adjusted matched cohort study. *Crit Care Med* 2004;32:998--1003.
31. Akinnusi ME, Pineda LA, El Solh AA. Effect of obesity on intensive care morbidity and mortality: a meta analysis. *Crit Care Med* 2008; 36:151-8.
32. Yaegashi M, Jean R, Zuriqat M, Noack S, Homel P. Outcome of morbid obesity in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2005;20:147-54.