

Descripción de características demográficas y clínicas de una cohorte pacientes fallecidos por infección respiratoria aguda en Colombia durante los años 2009 a 2013

Héctor Julio Amaya Santiago^{1,*}, Juliana Barbosa², Carlos Humberto Saavedra Trujillo³

Resumen

Objetivo: Describir las características clínicas, demográficas, aislamientos virales y hallazgos de histopatología de individuos que fallecieron por Infección Respiratoria Aguda (IRA) y que fueron notificados al Instituto Nacional de Salud (INS) entre los años 2009 y 2013.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, basado en la revisión de fichas epidemiológicas y reportes de estudios de virología e histopatología de muestras respiratorias de individuos fallecidos con diagnóstico de IRA

Resultados: De 1604 personas fallecidas se encontró que, 55% fueron hombres, 46,5% de los individuos tenía entre 20 y 59 años. La RT-PCR fue positiva en 18,3% de los casos, los virus más frecuentes fueron: influenza A(H1N1)pdm09 13,9%, A(H3N3) 1,9% e influenza B 0,5%. La letalidad de IRA fue mayor en los individuos que recibieron antiviral o antibiótico OR 2,80 (IC 95% 2,29 - 3,43) y 3,19 (IC 95% 2,63 - 3,86), respectivamente.

Conclusión: El virus influenza A(H1N1) pdm09 fue el principal agente identificado en los casos fatales de IRA confirmada por laboratorio durante los años 2009 a 2013, con mayor letalidad en individuos entre 20 y 59 años; 64,7% de los casos fatales presentaron neumonitis. Se debe aclarar si el inicio de antivirales afecta el pronóstico en los casos graves de IRA.

Palabras clave (DeCS): Vigilancia Epidemiológica, Infecciones del Sistema Respiratorio, Gripe Humana, Virus de la Influenza A, Neumonía, Neumonía Viral, Mortalidad.

Description of demographic and clinical characteristics of a cohort of patients with mortality due to acute respiratory infection in Colombia during the years 2009 to 2013

Abstract

Objective: To describe the clinical, demographic, viral isolates and histopathology findings of individuals who died of acute respiratory infection (ARI) and were reported to the National Institute of Health during the years 2009-2013.

Methods: Observational, descriptive, retrospective study based on the review of epidemiological records and virology and histopathology reports of respiratory samples from deceased individuals diagnosed with ARI, that were received at the Colombian National Institute Health's Virology Group.

Results: 1604 deaths, 55% were men, 46.5% of subjects were between 20 and 59 years, 13,5% received oseltamivir. RT-PCR was positive in 18,3% of cases, the most common viruses were: influenza A (H1N1)pdm09 13,9%, A(H3N3) 1.9% and influenza B 0,5 %. The lethality of ARI was higher in individuals who received antiviral or antibiotic OR 2,80 (95% CI 2,29 - 3,43) and 3.19 (95% CI 2,63 - 3,86), respectively.

Conclusion: Influenza A (H1N1) pdm09 virus was the main agent identified in fatal cases of laboratory-confirmed ARI during the years 2009 to 2013, with the highest lethality in individuals between 20 and 59 years; 64.7% of fatal cases had pneumonitis. It must be clarified if the initiation of antivirals affects the prognosis in severe cases of ARI.

Keywords (MeSH): Influenza A virus, Influenza, Human/epidemiology, Influenza, Human/mortality, Pneumonia, Viral, Respiratory Tract Infections/etiology, Sentinel Surveillance

1 Clínica FOSCAL Internacional, Floridablanca, Colombia

2 Grupo de virología, Instituto Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

3 Facultad de medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: infectologo2@fosc.com.co

Clinica FOSCAL Internacional, Oficina vigilancia epidemiológica, Torre F, Piso

8. Calle 157 número 20-95, Floridablanca, Santander, Colombia

Recibido: 08/04/2018; Recibido en forma revisada: 28/05/2018;

Aceptado: 11/08/2018

Cómo citar este artículo: H.J. Amaya Santiago, *et al.* Descripción de características demográficas y clínicas de una cohorte pacientes fallecidos por infección respiratoria aguda en Colombia durante los años 2009 a 2013. *Infectio* 2019; 23(2): 148-154

Introducción

La infección respiratoria aguda (IRA) incluye un amplio grupo de enfermedades causadas por virus o bacterias, de alta transmisibilidad y diseminación, se distribuye de manera universal, su incidencia es mayor en los países con patrones de desarrollo no convencional y causa hasta 4 millones de muertes anualmente a nivel mundial¹; es uno de los principales motivos de consulta en el país, constituyendo entre la primera y segunda causa de atención médica en los servicios ambulatorio, urgencias y hospitalización²; su espectro clínico varía desde el resfriado común, hasta la insuficiencia respiratoria. La principal causa de muerte está relacionada con compromiso del sistema respiratorio inferior, explicado por neumonía viral, incluido SDRA, usualmente por virus influenza A³. Los grupos etarios más afectados son los menores de 5 y mayores de 65 años, en los cuales, se aprecia la mayor tasa de letalidad⁴.

Durante el año 2017 en nuestro país se registraron 6.955.075 consultas en urgencias y consulta externa por IRA, representando 6,7% del total de consultas; la infección respiratoria aguda grave (IRAG) corresponde a 7,2% de todos los ingresos a hospitalización (244.143 casos) y 9,2 % de ingresos a UCI (20.628 casos), la letalidad de IRA en Colombia para el año 2017 corresponde a 4133 decesos, aportando 5,3% de todos los fallecimientos registrados en el país, la mayor letalidad se concentra en los casos IRAG inusitado, que asciende a 21%⁵.

Teniendo en cuenta que la mortalidad por IRA constituye un problema en salud pública, se planteó analizar una cohorte de individuos que fallecen cumpliendo criterios de IRA notificados al Instituto Nacional de Salud (INS) durante los años 2009 a 2013, con el objetivo de describir las características demográficas y clínicas de los individuos fallecidos, revisar los aislamientos virales y hallazgos histopatológicos de las muestras respiratorias y con la información obtenida generar conocimiento, que contribuya al manejo de la infección respiratoria aguda grave e inusitada en nuestro país.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, donde se revisaron las fichas epidemiológicas y reportes de estudios de virología e histopatología de muestras respiratorias de pacientes que fallecieron con diagnóstico de IRA recibidas en el Grupo de Virología del INS durante los años 2009 a 2013. Se incluyeron todos los individuos quienes fallecieron cumpliendo los criterios de definición operativa de caso de enfermedad similar a influenza (ESI), IRAG e IRAG inusitado⁶, que fueron notificados al INS y cuyas muestras respiratorias fueron analizadas en el Grupo de Virología del INS. Se excluyeron los casos con más de 14 días de evolución de los síntomas.

Recolección de datos

La información demográfica y clínica se obtuvo de las fichas de notificación epidemiológica, la detección de los virus respiratorios se llevó a cabo mediante una prueba de PCR para influenza en tiempo real (RT – PCR) (protocolo CDC referencia I-007-05) en las diferentes muestras respiratorias (hisopado faríngeo, aspirado nasofaríngeo, lavado broncoalveolar, muestras de tejido (pulmón, bronquio, tráquea)), teniendo en cuenta que para el año 2013 se comenzó a realizar la prueba de RT-PCR múltiple para otros virus respiratorios diferentes a virus influenza, no se tuvo en cuenta aquellas muestras positivas para virus diferentes a influenza; para la información de histopatología de las muestras recolectadas por viscerotomía enviadas al INS, se hizo una transcripción de los hallazgos encontrados en tráquea, bronquio y pulmón consignados en el reporte emitido por Patología, de cada informe se revisó la presencia de infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario, polimorfonuclear, mixto o no especificado, necrosis, hemorragia, trombosis, neumonitis y neumonía; en la Figura 1 se esquematizan los pasos para la obtención de la información.

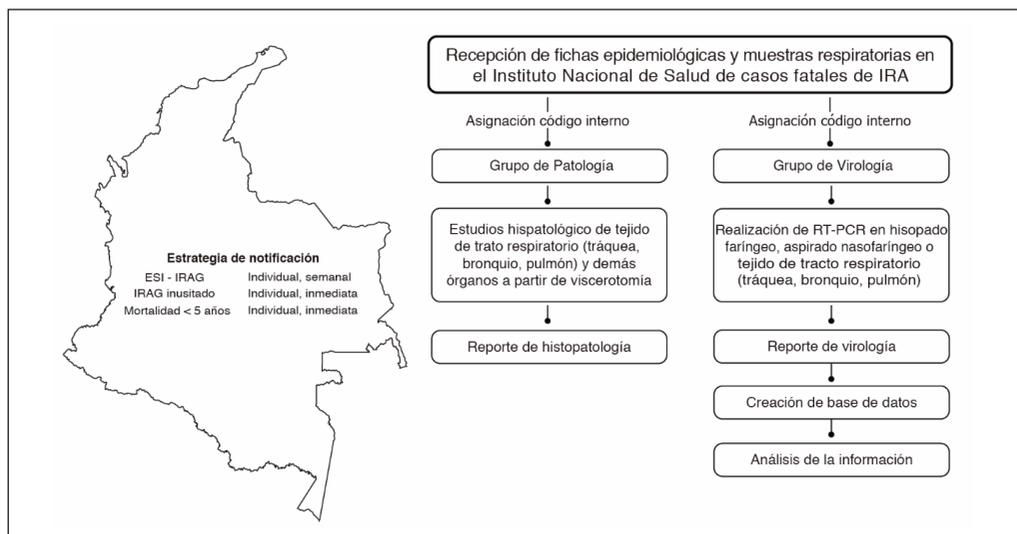


Figura 1. Flujograma para la obtención de la información

Análisis estadístico

Los datos recolectados a partir de las fichas de notificación obligatoria, resultados de virología y de histopatología de las muestras respiratorias provenientes de los individuos que fallecieron por IRA durante los años 2009 a 2013 se almacenaron en una base de datos diseñada en el programa Microsoft office Excel 2010 y posteriormente se analizó por medio del software IBM SPSS Statistics (versión 25), suscripción 502344110). Se realizó un análisis descriptivo utilizando medidas de tendencia central (media y mediana), de posición (cuartiles) y de dispersión (desviación estándar) para las variables cuantitativas y proporciones para variables categóricas (cualitativas).

Consideraciones éticas

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia (acta de evaluación número 117-14)

Resultados

Los casos notificados individualmente al INS de ESI – IRAG, IRAG inusitado, incluyendo las muertes en menores de 5 años durante el periodo de observación fueron 109.958; de éstos, se enviaron al Grupo de Virología del INS 50.762 muestras respiratorias al para estudio de biología molecular. Posterior a la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se conformó una muestra de 31.563 casos, con 1604 casos fatales, de los cuales 945 cuentan con muestras de tracto respiratorio para estudio de histopatología (Figura 2).

A lo largo de los 5 años, el mayor número de casos se presentaron en el año 2009, principalmente en los meses de septiembre y octubre de ese año y otro pico documentado a mitad de año de 2013; la letalidad de la enfermedad permanece constante, con mayor ocurrencia de fallecimientos

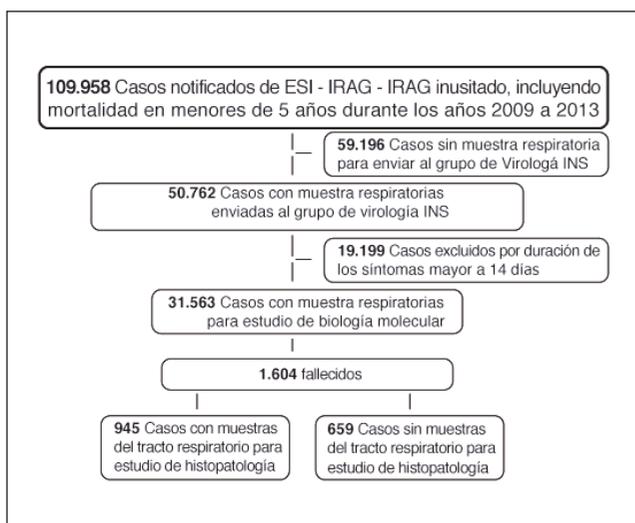


Figura 2. Casos fatales con estudio de biología molecular e histopatología en el INS durante los años 2009 a 2013

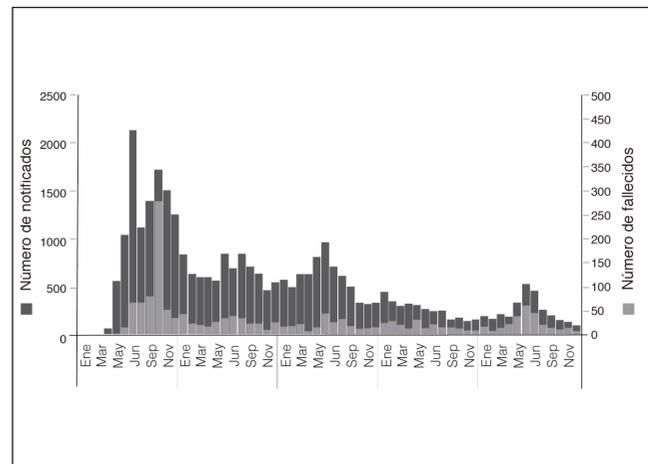


Figura 3. Número de casos notificados y casos fatales de ESI, IRAG e IRAG inusitado reportados al INS durante los años 2009 a 2013

durante los periodos epidémicos (Figura 3). La mayor letalidad de IRA se presentó en Amazonas, Vichada, Córdoba, La Guajira, Cundinamarca, Cesar, San Andrés y Norte de Santander; la letalidad se ve relacionada con el índice de competitividad departamental⁷, siendo mayor la letalidad en los departamentos con índices de competitividad bajos (Tabla 1). El promedio de edad de los individuos fallecidos fue 31 años; los individuos entre 20 y 59 años fueron el grupo más afectado, representando 46% de todos los casos fatales, seguidos de los niños de 1 año y menores; 55% eran hombres y 45% mujeres.

La información obtenida respecto a la formulación de anti-biótico o antiviral es limitada, se cuenta con menos de 50% en todos los casos; con la información disponible y teniendo en cuenta la administración de antiviral y antibiótico y el desenlace mortalidad, se aprecia que la letalidad es mucho mayor en los pacientes a quienes se les administró antiviral (OR: 2,80; IC 95% 2,29 – 3,43), administración de antibiótico (OR: 3,19; IC 95% 2,63 – 3,86) y administración de antiviral y antibiótico (OR: 4,62; IC 95% 3,65 – 5,83) (Tablas 2, 3 y 4).

Las muestras respiratorias para estudio de biología molecular de los casos fatales corresponden en su mayoría a hisopado nasofaríngeo (53,6%) y biopsias de tracto respiratorio (36,2%); en promedio el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la toma de las muestras fue 7 días, en el duodécimo día se presentó el mayor número de muestras positivas (Figura 4). La positividad de RT-PCR en las diferentes muestras respiratorias (hisopado faríngeo, aspirado nasofaríngeo, lavado bronco-alveolar y biopsias tejidos) fue 18,3%, se documentó un aislamiento viral en 17,6% y dos aislamientos virales en 0,7%. De los casos con RT-PCR positiva, el virus más frecuente fue influenza A H1N1-pdm09 (81,7%), seguido de influenza A H3N2 (13,9%) e influenza B (1,9%), la distribución de los aislamientos virales entre los diferentes grupos etarios se presenta en la Tabla 5, donde el virus influenza A H1N1-pdm09 sigue siendo el más frecuente en todas las edades.

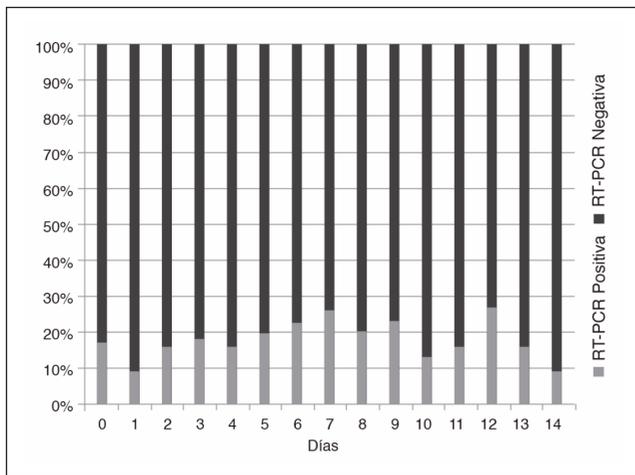


Figura 4. Positividad con la técnica de RT-PCR de acuerdo al día de inicio de síntomas

945 casos, que corresponden a 59% de todos los individuos fallecidos tenían estudio de histopatología de muestras del tracto respiratorio, 76% de las cuales estaban constituidas por tejidos de tráquea/pulmón y tráquea/bronquio/pulmón, los hallazgos en las diferentes muestras se describen en la tabla 6.

Discusión

La mortalidad por infección respiratoria aguda en Colombia para el periodo 2009 a 2013 fue más frecuente en la población económicamente activa, en nuestro estudio la población principalmente afectada fue la conformada por los individuos entre 20 y 59 años (46,5% de todos los fallecidos); expresión del cambio en el perfil epidemiológico de la letalidad de influenza posterior a la pandemia de 2009, pues los casos fatales previamente se centraban principalmente en los adultos mayores de 65 años⁸, durante el año 2009 y los años siguientes se aprecia mayor letalidad en los individuos más jóvenes⁹. De todos los casos fatales, 16,3% tenían RT-PCR positiva (13,9% influenza A H1N1-pdm09, 1,9% influenza A H3N2 y 0,5% influenza B). El porcentaje de muestras positivas en los estudios de vigilancia epidemiológica es variable, desde 7,7% como en Nigeria entre 2009-2010¹⁰ hasta 41,9%, como ocurrió en Portugal entre 2009-2011¹¹. El porcentaje de muestras positivas para virus influenza en nuestra cohorte es similar a países de otros continentes durante el mismo periodo de observación^{12,13}. Nuestros resultados se relacionan con lo documentado por Arango AE y colaboradores, en el Hospital Pablo Tobón Uribe en la ciudad de Medellín durante los años 2007 a 2012, donde detectaron virus influenza en 20,8% de los casos, aunque con la ventaja de emplear RT-PCR y cultivo viral¹⁴ y con dos estudios descriptivos con los mismos 5 años de observación (2009 a 2013), realizados en India¹⁵ y Níger¹⁶, donde influenza A(H1N1)pdm09 es el más frecuente de todos los virus influenza, seguido de A(H3N2) e influenza B. Nuestra positividad es baja comparada con lo descrito por Remolina YA y colaboradores, en casos de IRAG atendidos en 7 hospitales de tercer nivel en la ciudad de Bogotá durante el año 2012, donde documentaron infección viral en 69,2%,

y 30,8% de influenza, de los cuales influenza A correspondía a 75%¹⁷, aunque el diagnóstico molecular para este estudio se hizo mediante la técnica de micro matrices para detección de genoma viral, que puede llegar a tener una mayor sensibilidad que la RT-PCR¹⁸.

La mayor positividad de RT-PCR en nuestra estudio se encontró entre el sexto y noveno día de enfermedad, hallazgo relevante, pues, si bien es cierto, la RT-PCR puede mantenerse positiva hasta el octavo día¹⁹, la mayor sensibilidad se encuentra entre el segundo y tercer día de los síntomas²⁰, y conserva una relación inversamente proporcional con los días de evolución

Tabla 1: Procedencia casos notificados y fatales de ESI, IRAG e IRAG inusitado en Colombia durante los años 2009 a 2013 e índice de competitividad departamental

Departamento	Notificados	Fallecidos	Letalidad (%)	Índice competitividad departamental ¹⁷
Amazonas	114	33	28,00%	20,8
Vichada	18	3	16,7%	6,5
Córdoba	339	52	15,30%	36,9
La Guajira	146	19	13,00%	25,9
Cundinamarca	2089	262	12,50%	98,2
Cesar	509	63	12,40%	40,3
San Andrés	49	6	12,20%	45,1
Norte de Santander	688	83	12,10%	46,1
Caquetá	141	15	10,60%	31,4
Vaupés	57	6	10,50%	5,4
Casanare	220	21	9,50%	41,6
Cauca	540	51	9,40%	38,1
Quindío	307	28	9,10%	59,4
Magdalena	354	32	9,00%	40,1
Putumayo	194	14	7,20%	18
Valle del Cauca	1906	137	7,20%	66,2
Huila	756	53	7,00%	45,7
Risaralda	712	47	6,60%	67,3
Guainía	46	3	6,50%	5,9
Nariño	821	49	6,00%	39,3
Santander	2427	118	4,90%	67,8
Meta	3050	125	4,10%	49,6
Bolívar	598	24	4,00%	49,4
Antioquia	1308	47	3,60%	75
Atlántico	1136	41	3,60%	63,3
Boyacá	1037	37	3,60%	55,5
Tolima	2224	79	3,60%	48,1
Choco	34	1	2,90%	14,4
Caldas	3449	73	2,10%	70,7
Guaviare	1423	25	1,70%	13,3
Sucre	1842	23	1,60%	37,3
Arauca	3029	34	1,10%	24,4
Total	31563	1604	5,10%	-

Tabla 2: Administración de antibiótico y/o antiviral en los casos fatales y no fatales

Terapia administrada	Fallecidos (n=1604)		Vivos (n=29959)	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Administración de antibiótico	217	13,5%	4022	13,4%
Administración de antiviral	11	0,7%	482	1,6%
Administración de antibiótico y antiviral	140	8,7%	1332	4,4%
No administración de antibiótico o antiviral	178	11,1%	7834	26,2%
Administración de antiviral - antibiótico y letalidad OR: 4,62 (IC 95% 3,65 – 5,83)				

de la enfermedad²¹; existe la plausibilidad biológica para tener RT-PCR positiva después del octavo día de enfermedad, debido a que la excreción viral puede llegar a 10 días en los pacientes hospitalizados y hasta 18 días en los pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos, tiempo que se acorta si se administra antiviral tempranamente²².

En nuestra investigación, la administración de antiviral no disminuyó la letalidad en IRA (OR: 2,80 IC 95% 2,29 – 3,43); hallazgos que difieren de las observaciones hechas por Jonathan Hsu y colaboradores donde se reportó una disminución de la letalidad con el uso de antiviral en 77% (OR: 0,23; IC 95% 0,13 – 0,43)²³ y Muthuri SG y colaboradores, donde se registró disminución de la letalidad desde 20% con la administración de inhibidores de neuroaminidasa (OR 0,81; IC 95% 0,7 – 0,81) y hasta 50% si el antiviral se administra dentro de las 48 horas de iniciados los síntomas (OR: 0,50; IC 95% 0,67)²⁴; sin embargo, recientemente se ha discutido el real beneficio de la administración de oseltamivir, la información deriva de estudios observacionales retrospectivos donde no se evidencia reducción de la mortalidad con el uso de antivirales²⁵, recientemente Ramirez J y colaboradores publicaron un ensayo clínico aleatorizado prospectivo donde no se encontró disminución de la mortalidad en los individuos hospitalizados que recibieron oseltamivir²⁶, aunque este estudio tiene debilidades, debido al bajo número de pacientes con infección por influenza confirmada por laboratorio (45 en el grupo de cuidado estándar y 29 en el grupo de terapia con oseltamivir), adicionalmente en promedio los individuos tenían 5 días de síntomas respiratorios al momento del ingreso, es decir, que no se puede generalizar estos resultados en pacientes con menos de 5 días de enfermedad; nuestra observación también es retrospectiva, con diferentes sesgos, sesgo de reclutamiento dado que solo se tiene información de los casos más graves y no se incluyeron todos los pacientes con IRAG o IRAG inusitado, quienes hubieran podido responder favorablemente a la terapia temprana, la administración de oseltamivir podría estar relacionada con la gravedad de la enfermedad, es decir, administrar el antiviral a los pacientes más graves, lo que podría explicar la mayor mortalidad en los que se administró oseltamivir; también tenemos sesgo de observación, dado que se tiene información de administración de medicamentos en muy escaso número del total de pacientes evaluados, por lo que no se puede concluir el no beneficio del uso de oseltamivir.

De los casos fatales con RT-PCR positiva, se destaca el compromiso de la vía aérea superior, donde 66,1% tenía traqueítis y 67,5% bronquitis, relacionada con la descripción de autopsias de casos de influenza donde se documenta traqueítis y bronquitis entre 66% y 100%, respectivamente^{27,28}; dentro de las alteraciones en el parénquima pulmonar en los casos con RT-PCR positivas, se encontró neumonitis en 53,1% y neumonitis y neumonía en 18,3%, es decir, hasta 64,7% de nuestros casos presentó neumonitis que se correlaciona con los hallazgos ya descritos en las series de casos fatales de influenza, donde se espera que en los casos fatales por influenza confirmados por laboratorio presenten algún hallazgo del espectro de daño alveolar como edema (63-86%), membranas hialinas (59%), descamación de neumocitos tipo II (30-46%) e infiltrado inflamatorio linfocitario (48-100%) (27, 28); se evidenció neumonía bacteriana confirmada por la presencia de bacterias o abscesos en 11,6%.

Tabla 3: Administración de antiviral en casos fatales y no fatales.

Administración de antiviral	Fallecidos	Vivos	Total
Si	160 (8%)	1814 (92%)	1974
No	318 (3%)	10115 (97%)	10433
Administración de antiviral y letalidad OR: 2,80 (IC 95% 2,29 - 3,43)			

Tabla 4. Administración de antibiótico en casos fatales y no fatales.

Administración de antibiótico	Fallecidos	Vivos	Total
Si	357 (6.3%)	5354 (93,7%)	5711
No	164 (2%)	7849 (98%)	8013
Administración de antibiótico y letalidad OR: 3,19 (IC 95% 2,63 - 3,86)			

Tabla 5. Distribución de los virus influenza por grupos etarios.

Grupo etario con RT-PCR positiva	A(H1N1) pmd09	A(H3N2)	Influenza B
1 año y menores (n=29)	48%	6%	3%
2 a 4 años (n=5)	40%	20%	-
5 a 19 años (n=42)	83%	10%	-
20 a 39 años (n=96)	82%	7%	3%
40 a 59 años (n=89)	80%	12%	2%
60 años y mayores (n= 21)	57%	15%	10%

Tabla 6. Hallazgos microscópicos en tráquea, bronquio y pulmón en muestras positivas para virus influenza.

Tejido	Hallazgo microscópico	n (porcentaje)
Tráquea (n=139)	Infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario	14 (10,1%)
	Infiltrado inflamatorio polimorfonuclear	1 (0,7%)
	Infiltrado inflamatorio mixto	3 (2,2%)
	Infiltrado inflamatorio no especificado	75 (53,1%)
	Necrosis	21 (15%)
Bronquio (n=65)	Infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario	6 (9,2%)
	Infiltrado inflamatorio polimorfonuclear	-
	Infiltrado inflamatorio mixto	3 (4,6%)
	Infiltrado inflamatorio no especificado	35 (53,8%)
	Necrosis	12 (18,5%)
Pulmón (n=147)	Neumonitis	78 (53,1%)
	Neumonía	49 (33,3%)
	Neumonitis/neumonía	27 (18,3%)
	Neumonía/colonias bacterianas/abscesos	17 (11,6%)
	Colonias bacterianas/abscesos	18 (12,2%)
	Hemorragia	52 (35,4%)
	Trombosis	8 (5,4%)
	Necrosis	2 (1,4%)

En nuestra observación se demuestra que la letalidad de IRA es mayor en los departamentos de desarrollo no usual y menor índice de competitividad, presentándose principalmente en los individuos entre 20 y 59 años, generando un mayor impacto por tratarse de la población económicamente activa; el principal agente responsable de los casos fatales de IRA confirmada por laboratorio durante los años 2009 a 2013 fue el virus influenza A, subtipo A(H1N1)pdm09, la frecuencia de RT-PCR positivas fue baja, y de los casos con RT-PCR positiva se destaca la presencia de neumonitis, en nuestra observación la administración de oseltamivir no disminuyó la letalidad en IRA, sin embargo, debido a los sesgos del estudio no se puede concluir que no hay beneficio de la terapia antiviral; teniendo en cuenta que la mortalidad de los casos avanzados sigue siendo muy alta se deben mantener las recomendaciones del inicio temprano de la terapia con oseltamivir descritas en el protocolo de atención y manejo de casos de infección por virus pandémico AH1N1/09²⁹, adicionalmente se debe incentivar la vacunación contra influenza no solo en los grupos de riesgo, sino en la población adulta joven donde la letalidad como se evidenció en nuestro estudio es mucho mayor.

La alta frecuencia de datos faltantes fue la principal debilidad de nuestro estudio, limitando el análisis de todas las variables incluidas, no se logró realizar una aproximación clínica de los pacientes, la ausencia del antecedente de vacunación no permitió evaluar el impacto de la vacunación con la mortalidad por influenza; solo se tuvieron en cuenta los aislamientos de virus influenza, dado que solo hasta el año 2013 se hizo RT-PCR múltiple para 17 virus respiratorios en todas las muestras respiratorias, motivo por el cual la positividad para virus diferentes a influenza fue muy baja; por otro lado, por la naturaleza retrospectiva del estudio, no se contó con una lectura protocolizada y estandarizada de los hallazgos de histopatología de las muestras respiratorias, solo se tomaron los hallazgos microscópicos, y no se lograron clasificar todos los casos de neumonía como viral o bacteriana.

Los resultados obtenidos en nuestra investigación se constituyen en el primer acercamiento a los casos fatales de IRA en Colombia durante 5 años de observación y que incluye la revisión de hallazgos histopatológicos en el tracto respiratorio, el presente trabajo es la base inicial para futuras investigaciones, que permitan hacer una descripción más completa de los individuos que fallecen por IRA en nuestro país, en los que se logre establecer la asociación entre la administración de antibiótico y antiviral y disminución de la letalidad, además de ampliar la evaluación de los hallazgos de histopatología y dilucidar la frecuencia de neumonía bacteriana en los pacientes que fallecen con IRA con RT PCR positiva para virus respiratorios.

Agradecimiento

A Colciencias en el marco del proyecto 757-2013 y al Grupo de Patología del Instituto Nacional de Salud.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Autoría. Todos los autores participaron en el diseño del estudio, adquisición, análisis e interpretación de resultados, así como en la redacción del manuscrito y aprobaron la versión final del mismo.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes

Declaración de conflicto de intereses. Los autores no tienen ningún interés financiero o de propiedad intelectual que represente un conflicto de intereses en relación con el manuscrito

Financiación. Colciencias proyecto Contrato 757-2013.

Referencias

1. Feikin DR, Njenga MK, Bigogo G, Aura B, Aol G, Audi A, et al. Etiology and Incidence of viral and bacterial acute respiratory illness among older children and adults in rural western Kenya, 2007-2010. *PLoS one*. 2012;7(8):e43656.
2. Análisis de Situación de Salud de Poblaciones Diferenciales Relevantes. Ministerio de Salud y Protección Social. Dirección de Epidemiología y Demografía. Colombia. 2013.
3. Ji H, Gu Q, Chen LL, Xu K, Ling X, Bao CJ, et al. Epidemiological and clinical characteristics and risk factors for death of patients with avian influenza A H7N9 virus infection from Jiangsu Province, Eastern China. *PLoS one*. 2014;9(3):e89581.
4. Wang H, Fu C, Li K, Lu J, Chen Y, Lu E, et al. Influenza associated mortality in Southern China, 2010-2012. *Vaccine*. 2014;32(8):973-8.
5. Malo DC, Pulido PA, Barbosa J. Informe final del evento infección respiratoria aguda, hasta el periodo epidemiológico XIII, Colombia, 2017. Instituto Nacional de Salud. Colombia. 2017. p. 1-63
6. Grupo de Vigilancia y Control de Enfermedades Transmisibles. Protocolo de Vigilancia de Infección Respiratoria aguda. Instituto Nacional de Salud. Colombia. 13 de agosto de 2010. p. 1-48.
7. La carrera de las regiones. *Semana*. octubre 11, 2015:42-6.
8. Qandelacy TM, Viboud C, Charu V, Lipsitch M, Goldstein E. Age- and sex-related risk factors for influenza-associated mortality in the United States between 1997-2007. *American journal of epidemiology*. 2014;179(2):156-67.
9. Gran JM, Kacelnik O, Grijbovski AM, Aavitsland P, Iversen BG. Counting pandemic deaths: comparing reported numbers of deaths from influenza A(H1N1)pdm09 with estimated excess mortality. *Influenza and other respiratory viruses*. 2013;7(6):1370-9.
10. Dalhatu IT, Medina-Marino A, Olsen SJ, Hwang I, Gubio AB, Ekanem EE, et al. Influenza viruses in Nigeria, 2009-2010: results from the first 17 months of a national influenza sentinel surveillance system. *The Journal of infectious diseases*. 2012;206 Suppl 1:S121-8.
11. Portuguese Laboratory Network for the Diagnosis of Influenza I. Contribution of the Portuguese Laboratory Network for the Diagnosis of Influenza A(H1N1)pdm09 infection during the 2009/10 and 2010/11 influenza seasons. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2012;17(27).
12. Meerhoff TJ, Simaku A, Ulqinaku D, Torosyan L, Gribkova N, Shimanovich V, et al. Surveillance for severe acute respiratory infections (SARI) in hospitals in the WHO European region - an exploratory analysis of risk factors for a severe outcome in influenza-positive SARI cases. *BMC infectious diseases*. 2015;15:1.
13. Fu Y, Pan L, Sun Q, Zhu W, Zhu L, Ye C, et al. The clinical and etiological characteristics of influenza-like illness (ILI) in outpatients in Shanghai, China, 2011 to 2013. *PLoS one*. 2015;10(3):e0119513.
14. Arango AE, Jaramillo S, Perez J, Ampuero JS, Espinal D, Donado J, et al. Influenza-like illness sentinel surveillance in one hospital in Medellin, Colombia, 2007-2012. *Influenza and other respiratory viruses*. 2015;9(1):1-13.
15. Nandhini G, Sujatha S. Epidemiology of influenza viruses from 2009 to 2013 - A sentinel surveillance report from Union territory of Puducherry, India. *Asian Pacific journal of tropical medicine*. 2015;8(9):718-23.
16. Mainassara HB, Lagare A, Tempia S, Sidiki A, Issaka B, Abdou Sidikou B, et al. Influenza Sentinel Surveillance among Patients with Influenza-Like-Illness and Severe Acute Respiratory Illness within the Framework of the National Reference Laboratory, Niger, 2009-2013. *PLoS one*. 2015;10(7):e0133178.
17. Remolina YA, Ulloa MM, Vargas H, Diaz L, Gomez SL, Saavedra A, et al. Viral Infection in Adults with Severe Acute Respiratory Infection in Colombia. *PLoS one*. 2015;10(11):e0143152.
18. Sultankulova KT, Chervyakova OV, Kozhabergenov NS, Shorayeva KA, Strochkov VM, Orynbayev MB, et al. Comparative evaluation of effectiveness of IAVchip DNA microarray in influenza A diagnosis. *TheScientificWorldJournal*. 2014;2014:620580.
19. Suess T, Remschmidt C, Schink SB, Schweiger B, Heider A, Milde J, et al. Comparison of shedding characteristics of seasonal influenza virus (sub) types and influenza A(H1N1)pdm09; Germany, 2007-2011. *PLoS one*. 2012;7(12):e51653.
20. Lau LL, Cowling BJ, Fang VJ, Chan KH, Lau EH, Lipsitch M, et al. Viral shedding and clinical illness in naturally acquired influenza virus infections. *The Journal of infectious diseases*. 2010;201(10):1509-16.
21. Zitterkopf NL, Leekha S, Espy MJ, Wood CM, Sampathkumar P, Smith TF. Relevance of influenza A virus detection by PCR, shell vial assay, and tube cell culture to rapid reporting procedures. *Journal of clinical microbiology*. 2006;44(9):3366-7.
22. Fielding JE, Kelly HA, Mercer GN, Glass K. Systematic review of influenza A(H1N1)pdm09 virus shedding: duration is affected by severity, but not age. *Influenza and other respiratory viruses*. 2014;8(2):142-50.
23. Hsu J, Santesso N, Mustafa R, Brozek J, Chen YL, Hopkins JP et al. Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2012;156(7):512-24
24. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TS, Al Mamun A, et al. Effectiveness of neuroaminidase inhibitor in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. 2014;2(5):395-404
25. Heneghan CJ, Onakpoya I, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, et al. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. *Health Technol Assess*. 2016;20(42):1-242.
26. Ramirez J, Peyrani P, Wiemken T, Chaves SS, Fry AM. A Randomized Study Evaluating the Effectiveness of Oseltamivir Initiated at the Time of Hospital Admission in Adults Hospitalized With Influenza - Associated Lower Respiratory Tract Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2018; XX(00):1-7
27. Shieh WJ, Blau DM, Denison AM, DeLeon-Carnes M, Adem P, Bhatnagar J, et al. 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *The American journal of pathology*. 2010;177(1):166-75.
28. Nakajima N, Sato Y, Katano H, Hasegawa H, Kumasaka T, Hata S, et al. Histopathological and immunohistochemical findings of 20 autopsy cases with 2009 H1N1 virus infection. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2012;25(1):1-13.
29. Ministerio de la Protección Social, República de Colombia. Protocolo de atención y manejo de casos de infección por virus pandémico AH1N1/09 y sus contactos. Octubre de 2009. p. 1-57.