

Deshidrogenasa láctica como factor pronóstico en neumonías

García-Arroyo A¹, Rosas-Dossetti M², Santoyo-Sánchez A³, Salcedo-Roldán M¹, Ramos-Peñañiel CO^{1,3}

Resumen

ANTECEDENTES: la pandemia de influenza en 2009 renovó el interés por identificar oportunamente casos sospechosos de influenza mediante estudios de laboratorio rutinarios, uno de los más estudiados es la deshidrogenasa láctica (DHL).

OBJETIVO: determinar si los pacientes con neumonía por influenza A (H1N1) tienen alteraciones particulares en estudios rutinarios de laboratorio, particularmente en concentraciones de DHL y analizar la implicación pronóstica.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio de casos y controles de pacientes con diagnóstico confirmado de neumonía por influenza A (H1N1) [caso], y pacientes con neumonía bacteriana (control) atendidos de diciembre de 2013 a julio de 2014.

RESULTADOS: se analizaron 31 casos, 45% (n = 14) tenían diagnóstico de neumonía por el virus de la influenza A (H1N1), el 55% restante (n = 17) se consideró de causa bacteriana. La media de edad fue de 38 años (límites: 16-62). Las concentraciones de DHL al momento del diagnóstico fueron, en promedio, de 578.77 UI/L (límites: 191-1096), fue mayor en el grupo con neumonía por influenza A (H1N1) [573 vs 624.7 UI/L, p = 0.366]. En el análisis global las concentraciones de DHL > 350 UI/L al diagnóstico y fin del tratamiento repercutieron fuertemente de manera negativa en la mortalidad (OR: 84.0, IC95%: 4.4754-1576.6044 y OR: 154.0, 8.6261-2749.3255). La supervivencia general fue de 18 días, menor en el grupo de A (H1N1) [4 vs 25 días, p = 0.016].

CONCLUSIONES: las concentraciones de DHL > 350 UI/L pueden considerarse un biomarcador de gravedad y repercuten negativamente en la supervivencia de pacientes con neumonía, sin poder discriminar al posible agente etiológico.

PALABRAS CLAVE: L-lactato deshidrogenasa, análisis de supervivencia, subtipo H1N1 del virus de la influenza A, neumonía bacteriana, neumonía, pronóstico.

¹ Servicio de Medicina Interna.

² Departamento de Epidemiología. Hospital General de Cuautitlán, Instituto de Salud del Estado de México (ISEM), Estado de México.

³ Servicio de Hematología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Recibido: 15 de diciembre 2016

Aceptado: mayo 2017

Correspondencia

Dr. Christian Omar Ramos Peñañiel
leukemiaCHOP@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

García-Arroyo A, Rosas-Dossetti M, Santoyo-Sánchez A, Salcedo-Roldán M, Ramos-Peñañiel CO. Deshidrogenasa láctica como factor pronóstico en neumonías. Med Int Méx. 2017 sep;33(5):563-571. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i5.1042>

Med Int Méx. 2017 September;33(5):563-571.

Lactic dehydrogenase as a prognostic factor in pneumonias.

García-Arroyo A¹, Rosas-Dossetti M², Santoyo-Sánchez A³, Salcedo-Roldán M¹, Ramos-Peñañiel CO^{1,3}

Abstract

BACKGROUND: The 2009 influenza pandemic renewed interest in timely identification of suspected influenza cases through routine laboratory studies, the most studied is lactic dehydrogenase (DHL).

OBJECTIVE: To determine if patients with influenza A (H1N1) pneumonia present particular alterations inside routine laboratory studies, particularly in DHL levels and analyze the prognostic implication.

MATERIAL AND METHOD: A case-control study of patients with confirmed diagnosis of influenza A (H1N1) pneumonia (case), and patients with bacterial pneumonia (control) treated from December 2013 to July 2014.

RESULTS: Thirty-one cases were analyzed, 45% (n = 14) had a diagnosis of influenza A (H1N1) pneumonia, the remaining 55% (n = 17) was considered of bacterial etiology. The mean age was 38 (16-62) years old. The DHL level at diagnosis time was on average 578.77 IU/L (191-1096), higher in the group with influenza A (H1N1) pneumonia (573 IU/L vs 624.7 IU/L, p = 0.366). In the overall analysis, the levels of DHL > 350 IU/L at diagnosis time and at the end of treatment had a negative impact on mortality (OR: 84.0, 95%CI: 4.4754-1576.6044, and OR: 154.0, 8.6261-2749.3255). Overall survival was 18 days, lower in the A (H1N1) group (4 vs 25 days, p = 0.016).

CONCLUSIONS: DHL > 350 IU/L can be considered a severity biomarker, also has a negative impact on the survival of patients with pneumonia without being able to discriminate the possible etiological agent.

KEYWORDS: L-lactate dehydrogenase; survival analysis; influenza A virus; H1N1 subtype; pneumonia; bacterial; pneumonia; prognosis

¹ Servicio de Medicina Interna.

² Departamento de Epidemiología. Hospital General de Cuautitlán, Instituto de Salud del Estado de México (ISEM), Estado de México.

³ Servicio de Hematología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Correspondence

Dr. Christian Omar Ramos Peñañiel
leukemiaCHOP@hotmail.com

ANTECEDENTES

La deshidrogenasa láctica (DHL) es una enzima implicada en la vía metabólica glucolítica, especialmente en condiciones anaerobias, encargada

de la conversión de piruvato a lactato mediante la oxidación NADH a NAD⁺. En términos estructurales, se trata de un tetrámero compuesto por la combinación de dos subunidades activas (H y M), existiendo así cinco isoformas:

DHL₁ (HHHH), DHL₂ (HHHM) hasta DHL₅ (MMMM).^{1,2} Está presente en el citosol de prácticamente todas las células humanas, por lo que todos los tejidos muestran cantidades similares de DHL, aunque es importante notar que varía el porcentaje presente de cada isoforma, DHL₁ y DHL₂ se expresan primordialmente en el miocardio y los eritrocitos, mientras que en el hígado y el músculo se expresan DHL₄ y DHL₅, esta última también es la que predomina en células neoplásicas.²⁻⁴

La determinación sérica de DHL se usa para valorar daño tisular en pruebas de funcionamiento hepático, casos de pancreatitis y estudio de síndrome coronario agudo, por citar los ejemplos más comunes. Casi todos los laboratorios usan métodos colorimétricos (transformación de lactato a piruvato) para cuantificar la cantidad de DHL presente en la muestra, un reducido grupo de laboratorios usa técnica inversa (piruvato a lactato); la realización de electroforesis, única técnica para identificar con precisión la cantidad presente de cada isoforma de DHL, no se realiza de manera rutinaria y se reserva para estudios de investigación muy específicos.^{5,6}

Debido a la gran correlación entre las concentraciones de DHL y el nivel de daño tisular que implica la ruptura de membranas celulares, justo como sucede en las infecciones virales, en 1961 se planteó su utilidad para evaluar la tasa de éxito en la infección de huevos de gallina inoculados con virus de influenza.⁷ Prahoveanu y colaboradores experimentaron con modelos de infección en huevos, mismos a los que suplementaron ATP, y observaron que exhibían mayor incremento de DHL, específicamente de DHL₄ y DHL₅ a las pocas horas de iniciada la infección, con lo que concluyeron que DHL es, además, un indicador de las partículas energéticas en las células, mismas que se elevan durante infecciones virales a fin de cubrir la demanda para realizar la síntesis de las nuevas copias virales.⁸ En líneas celulares

humanas y con diferentes agentes virales se han hecho observaciones similares;⁹ sin embargo, se abandonó esta línea de investigación por un largo periodo hasta que se retomó y trasladó a la utilidad clínica, al identificarse las concentraciones séricas de DHL como predictor de mortalidad, especialmente en pacientes con infección por VIH/SIDA infectados por *Pneumocystis jirovecii*.¹⁰ Estas observaciones fueron validadas como predictor de severidad y en algunas series llegaron a utilizarse como herramienta diagnóstica.^{11,12}

Asimismo, posterior a la pandemia de influenza ocurrida en 2009 existió un cambio drástico en las políticas de salud de los diferentes países afectados. En México, durante el periodo de abril de 2009 a febrero de 2010 se registraron 754 muertes asociadas con la neumonía A (H1N1) [5.53 casos por 100,000 habitantes], pero posiblemente la mortalidad fue muchísimo mayor que la reportada oficialmente.¹³ A la par de esto, hasta agosto de 2010 se habían registrado en el mundo 18,500 muertes asociadas con el virus, pero al combinar las complicaciones respiratorias y cardiovasculares la mortalidad se incrementó 15 veces.¹⁴ Este evento catastrófico sirvió para renovar el interés por identificar oportunamente los casos que requerían atención médica más acuciosa, de preferencia haciendo uso únicamente de los estudios que se realizan de manera rutinaria en el estudio de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad.

El objetivo de esta investigación es determinar si los casos de neumonía debida a influenza A (H1N1) muestran alteraciones particulares en los estudios de laboratorio rutinarios, sobre todo en las concentraciones de DHL, y analizar la implicación pronóstica.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de casos y controles anidado en una cohorte de pacientes con diagnóstico confirmado

de neumonía por influenza A (H1N1) [caso], y pacientes con neumonía bacteriana (control) atendidos en el Hospital General de Cuautitlán del Instituto de Salud del Estado de México de diciembre de 2013 a julio de 2014. Todos los casos de neumonía por influenza A (H1N1) recibieron tratamiento con inhibidores de neuroaminidasa al momento de su ingreso.

Clasificación de la severidad

Para la identificación de la severidad se utilizó el índice PSI (*Pneumonia Severity Index*)¹⁵ estratificando a todos los pacientes en cuatro grupos diferentes: 1) edad menor o igual a 50 años, sin comorbilidades, alteraciones a la exploración física o de laboratorio; 2) puntaje PSI entre 51 y 70 puntos; 3) puntaje PSI entre 71 y 90; 4) puntaje PSI igual o mayor a 91, es decir, todos los pacientes que requerían ingreso hospitalario para su atención.

Análisis estadístico

Se utilizó el programa *IBM SPSS Statistics* para Windows versión 23 (Armonk, Nueva York, Estados Unidos) para ejecutar todos los análisis estadísticos. Las variables cuantitativas continuas se resumieron mediante medias y se compararon entre grupos mediante la prueba *t* de Student. El contraste de hipótesis se realizó mediante la prueba de χ^2 . Además, se obtuvieron las razones de momios para los principales factores de riesgo asociados. Para el análisis de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier, se consideraron significativas las diferencias que mediante la prueba log-Rank obtuvieran un valor de $p < 0.05$ a un intervalo de confianza de 95.

RESULTADOS

De los 73 casos estudiados, 31 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. La media de edad de toda la cohorte fue de 38 años (in-

tervalo: 16-62 años), con predominio del género masculino (61%, $n = 19$). De los 31 casos, 45% ($n = 14$) tenía diagnóstico de neumonía por influenza A (H1N1), el 55% restante ($n = 17$) se consideró con un proceso infeccioso de tipo bacteriano. Las características generales de la población, al igual que el tratamiento de soporte recibido, se describen en el **Cuadro 1**.

Diferencia de medias entre los estudios paraclínicos al momento del diagnóstico

Las concentraciones de DHL al momento del diagnóstico fueron, en promedio, de 578.77 UI/L (límites: 191-1096 UI/L), esta media aparentemente fue menor en el grupo con neumonía ocasionada por otros agentes diferentes a influenza A (H1N1) [573 vs 624.7 UI/L, $p = 0.366$]. En el resto de los estudios de laboratorio (química sanguínea, biometría hemática, tiempos de coagulación y gasometría arterial) no se logró establecer diferencias de medias de los valores al momento del diagnóstico entre los dos grupos ($p > 0.05$). Los resultados de estas comparaciones se detallan en el **Cuadro 2**.

Asociación entre las concentraciones séricas de lactato deshidrogenasa y mortalidad

La mayor parte de las defunciones se registraron en pacientes con concentraciones séricas mayores de 350 U/L [91% en neumonías bacterianas y 100% en neumonía por influenza A (H1N1)], por lo que esta cifra se fijó como punto de corte para la prueba de contraste de hipótesis respecto a mortalidad temprana, y resultó significativa la asociación al considerarse la totalidad de casos ($p = 0.050$, IC95%), aunque al subanalizarse por pacientes portadores de influenza A (H1N1) y neumonía bacteriana no se apreciaron diferencias ($p = 0.330$ y $p = 0.099$, IC95%).

Se analizó si existía diferencia de medias entre las concentraciones de DHL al momento del

Cuadro 1. Características generales de la cohorte retrospectiva compuesta por pacientes con diagnóstico de neumonía viral (caso) y bacteriana (control)

Característica	Neumonía A (H1N1) n = 14	Neumonía bacteriana n = 17	Total n = 31
Género			
Masculino [n (%)]	11 (79)	8 (47)	19 (61)
Femenino [n (%)]	3 (21)	9 (53)	12 (39)
Edad [años (límites)]	36.7 (16-62)	39.5 (16-58)	38 (16-62)
IMC [kg/m ² (límites)]	27.37 (17.35-41.32)	26.01 (20.13-33.3)	26.62 (17.3-41.3)
Factores asociados [n (% del total)]			
Hipertensión	1 (3)	3 (9)	4 (12)
Diabetes	1 (3)	0	1 (3)
Infección por VIH	0	1 (3)	1 (3)
Tabaquismo	7 (23)	7 (23)	14 (45)
Alcoholismo	4 (13)	3 (9)	7 (23)
Exposición a biomasa	0	1 (3)	1 (3)
Fiebre	10 (32)	12 (39)	22 (71)
Artralgias	8 (26)	5 (16)	13 (42)
Tos	12 (39)	15 (48)	27 (87)
Disnea	9 (29)	6 (19)	15 (48)
Terapia de apoyo [n (% del total)]			
Apoyo ventilatorio	1 (3)	7 (23)	8 (26)
Administración de aminos vasopresoras	1 (3)	1 (3)	2 (6.5)

diagnóstico y la determinación final en ambos grupos, sin apreciarse una diferencia significativa: no influenza A (H1N1): $p = 0.366$, influenza A (H1N1): $p = 0.443$.

Modelo de riesgo

Se calculó la razón de momios sobre el riesgo de muerte respecto a las variables analizadas de los pacientes. El índice de severidad, la administración de aminos vasopresoras o la ventilación mecánica fueron factores predictores de mortalidad, así como la elevación de DHL por encima de 350 UI/L al diagnóstico y durante el seguimiento (**Cuadro 3**).

Supervivencia

La media de supervivencia general fue de 18 días, notablemente menor en las neumonías que no eran debidas al virus de la influenza A (H1N1) con apenas 4 días contra los 25 días obtenidos en promedio para influenza A (H1N1) [$p = 0.016$]. **Figura 1**

Al estimarse la supervivencia acorde con el puntaje obtenido con el PSI, aunque no hubo diferencias significativas ($p = 0.347$), evidentemente los pacientes con PSI elevado (91-130 puntos) tuvieron media de supervivencia menor (4 días); sin embargo, los casos con PSI no ele-

Cuadro 2. Análisis comparativo del perfil bioquímico-hematológico entre pacientes con neumonía por influenza A (H1N1) y otro tipo de neumonía

Parámetro	Media general (%)	Neumonía A (H1N1), media (límites)	Neumonía bacteriana, media (límites)	Valor de p
Perfil bioquímico				
DHL (U/L)	578.7 (191-1096)	624.7 (91-1027)	575.3 (191-1096)	0.366
Glucosa (mg/dL)	151 (74-378)	154.1 (78-378)	157.2 (74-269)	0.969
BUN (mg/dL)	18 (6-51)	20.8 (8-33)	16.9 (6-51)	0.299
Urea (mg/dL)	38.7 (10-109)	42.2 (10-73)	36.5 (13-109)	0.453
Creatinina (mg/dL)	1.1 (0.4-4.1)	1.1 (0.8-1.7)	1.1 (0.4-4.1)	0.809
Albumina (g/dL)	2.6 (1.2-4.9)	2.7 (1.5-4.9)	2.4 (1.2-3.1)	0.642
Sodio (mEq/L)	136.8 (126-143)	136.7 (127-142)	137.3 (126-143)	0.926
Potasio (mEq/L)	4.1 (3.1-5.4)	4 (3.8-4.3)	4 (3.1-5.4)	0.828
Cloro (mEq/L)	100 (89-108)	100 (89-106)	100 (89-108)	0.952
Calcio (mEq/L)	8 (7-10)	8.2 (8-10)	7.9 (7-9)	0.229
Fósforo (mEq/L)	3.1 (1.8-4.9)	3.3 (2.1-4.9)	2.9 (1.8-4)	0.096
Magnesio (mEq/L)	1.9 (1.3-2.6)	1.9 (1.3-2.5)	1.9 (1.3-2.6)	0.859
Perfil hematológico				
Leucocitos (x10 ³ /μL)	7085.7 (3900-11900)	7340 (2300-28200)	7311.1 (3700-12500)	0.881
Neutrófilos (x10 ³ /μL)	8061.2 (2300-28200)	3970.9 (1573-9064)	6158.6 (2999-12112)	0.468
Linfocitos (x10 ³ /μL)	6071 (1573-25658)	743.1 (406-1692)	857.2 (259-1680)	0.601
Monocitos (x10 ³ /μL)	358.6 (0-1692)	358.3 (58-1692)	341.7 (0-792)	0.692
Eosinófilos (x10 ³ /μL)	51.2 (0-375)	32.8 (0-282)	75 (0-375)	0.789
Basófilos (x10 ³ /μL)	45.8 (0-375)	25.6 (0-47.3)	70.4 (2.2-375)	0.239
Hemoglobina (g/dL)	14.3 (7.8-18.5)	15.8 (13.8-18.5)	14.5 (12.8-17.1)	0.006
Hematócrito (%)	42.9 (23.2-54.8)	47.3 (41.8-54.8)	42.5 (34.1-50.7)	0.004
VCM (fL)	90.2 (78.2-104)	91 (78.2-104)	90.7 (79.6-96)	0.927
HCM (pg)	30.1(24.9-41.5)	29.6 (24.9-33.8)	31.4 (25.9-41.5)	0.265
CMHC (g/dL)	32.3 (13.8-43.4)	31.8 (13.8-33.8)	34.3 (32.5-43.4)	0.088
Plaquetas (x10 ³ /μL)	224.7 (108-488)	189.7 (108.383)	237.7 (129-488)	0.100
Tiempos de coagulación				
TP (seg)	12.8 (11.2-17.1)	13 (11.2-17.7)	11.6 (12.4-14.4)	0.571
INR	1.1 (1-1.5)	1.1 (1-1.5)	1.1 (1-1.3)	0.392
TPT (seg)	29.1 (21.8-47.2)	30 (22.5-47.2)	28 (21.8-38.8)	0.505
Gasometría arterial				
pH	7.4 (7.2-7.4)	7.4 (7.2-7.4)	7.4 (7.2-7.4)	0.839
pCO ₂ (mmHg)	28.5 (19-41)	28.7 (24-33)	27.8 (19-41)	0.594
pO ₂ (mmHg)	52.6 (32-78)	49 (32-72)	55.6 (36-78)	0.121
HCO ₃ (mmol/L)	17.8 (8.1-23.7)	17.7 (8.1-23.7)	17.8 (13-21.9)	0.915
EB (mEq/L)	-6.1 (-1.6-(-19.3))	-5.9 (-2.4-(-14.1))	-6.3 (-1.6-(-19.3))	0.786
Saturación (%)	85.2 (70-95)	83.7 (73-94)	86.5 (70-95)	0.324

BUN: nitrógeno ureico en sangre; CMHC: concentración media de hemoglobina corpuscular; HCM: hemoglobina corpuscular media; DHL: deshidrogenasa láctica; INR: *International normalized ratio*; TP: tiempo de protrombina; TPT: tiempo parcial de tromboplastina; VCM: volumen corpuscular medio.

Cuadro 3. Valores globales de la razón de momios de acuerdo con las variables de estudio

Variable	Razón de momios	Intervalos de confianza a 95 %
Neumonía A (H1N1)	0.2182	0.043-1.0054
Género masculino	2.7500	0.6095-12.4071
DHL > 350 UI/L	84.000	4.4754-1576.6044
DHL final > 350 UI/L	154.000	8.6261-2749.3255
Ventilación mecánica	37.4000	1.8957-736.29850
Administración de aminas vasopresoras	6.11111	0.2697-138.4575
Concentración de creatinina > 1.8 mg/dL	0.6667	0.0951-4.6736
Albúmina < 3.5 g/dL	3.2308	0.2973-35.1112
Cuenta de linfocitos < 1 x10 ³ /μL	10.8889	1.1403-103.9812
Saturación < 90%	3.5357	0.7797-16.0327
PSI (ambulatorio versus hospitalización)	0.0714	0.0115-0.4451
PSI en portadores de A (H1N1)	9.0000	0.5217-155.2503

vados no ameritaron ingreso hospitalario, por lo que el seguimiento fue deficiente y muchos casos fueron censurados (**Figura 2**).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Chowell y colaboradores detectaron que cerca de 50% de los casos lograron recibir medicación durante el pico de la pandemia de influenza, reduciendo significativamente el riesgo de muerte (OR = 0.52, IC95%: 0.30-0.90).¹⁶ Los factores identificados para el incremento de la mortalidad fueron la coexistencia de diabetes (OR = 1.6), administración de inmunosupresores (OR = 2.3) o que los síntomas se prolongaran más de dos días (OR = 2.7).¹⁷ Bonmarin y su grupo, en un estudio similar, describieron los principales factores de riesgo identificados en Francia posterior a la pandemias de influenza (H1N1); la edad mayor de 65 años, la severidad clínica y la obesidad fueron los principales factores asociados con la mortalidad.¹⁸

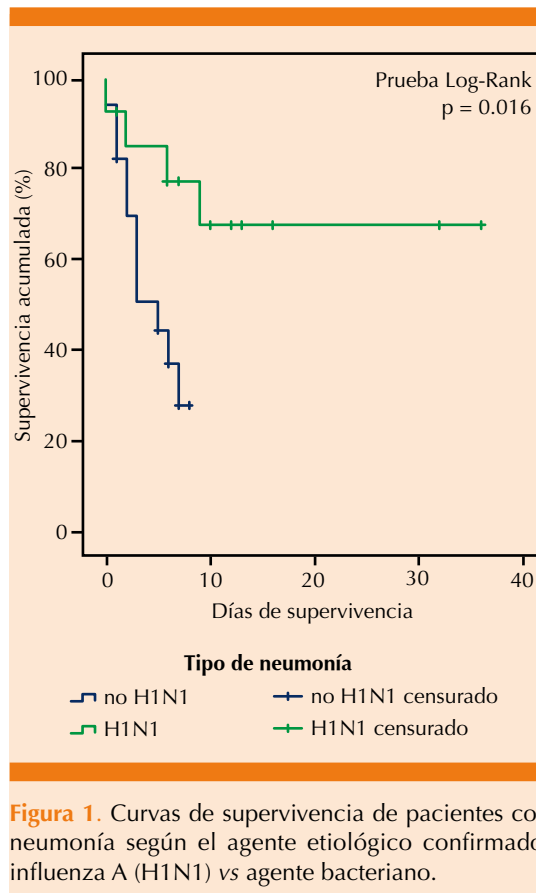


Figura 1. Curvas de supervivencia de pacientes con neumonía según el agente etiológico confirmado: influenza A (H1N1) vs agente bacteriano.

En nuestro estudio la mortalidad asociada con neumonía A (H1N1) fue menor en comparación con la neumonía bacteriana. Una de las posibles causas de esta diferencia es el tipo de tratamiento, acorde con el metanálisis presentado por Muthuri y colaboradores, la administración temprana de los inhibidores de neuroaminidasa repercute positivamente reduciendo la mortalidad y las necesidades de soporte ventilatorio.¹⁹ Otra de las posibilidades para explicar la mayor mortalidad en el grupo de las neumonías bacterianas es la infección concomitante, porque a pesar de que *Streptococcus pneumoniae* es el principal agente causal, es posible aislar también *Haemophilus influenzae*, especialmente en casos de neumonía severa.²⁰

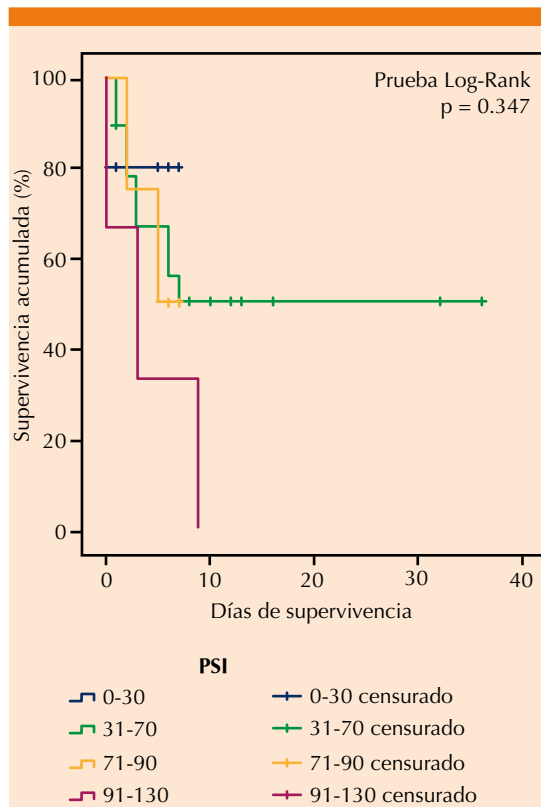


Figura 2. Curvas de supervivencia de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad según el puntaje PSI.

El grupo encabezado por Quist evaluó la utilidad clínica de la determinación de DHL en infecciones respiratorias, como neumonías bacterianas y tuberculosis, identificó que su elevación se relaciona principalmente con neumonías asociadas con *P. jirovecii* (547 ± 157 UI/L) o con tuberculosis diseminada (569 ± 338 UI/L), con diferencia de los casos con tuberculosis pulmonar (258 ± 66 UI/L) o neumonías bacterianas (331 ± 139 UI/L) donde las cifras no fueron tan elevadas.²¹ Hace poco Kawamata y colaboradores identificaron que las concentraciones de ferritina y DHL se asociaron con la severidad de la neumonía y son de utilidad para identificar a los pacientes que requieren el inicio temprano

de corticoesteroides.²² En infecciones virales, Wang y colaboradores describieron el perfil bioquímico y variables clínicas de pacientes hospitalizados con subtipos de influenza A H7N9, H5N1 y H1N1. Las concentraciones de DHL fueron significativamente mayores en las poblaciones con H7N9 y H5N1 ($498 [388-661]$ UI/L y $1025 [334.8-1832.5]$ UI/L) en comparación de los portadores del subtipo H1N1 ($307 [217-491]$ UI/L), aunque incluso 55% de los casos de H1N1 ($1617/2922$ casos) tuvieron cifras fuera del rango habitual.²³

En conclusión, consideramos que la DHL, más que apoyar el diagnóstico, debe considerarse un biomarcador de progresión, pero se necesitan más estudios para identificar apropiadamente su utilidad pronóstica acorde con el tipo de agente infeccioso en las vías respiratorias.

REFERENCIAS

- Rani R, Kumar V. Recent Update on human lactate dehydrogenase enzyme 5 (hLDH5) inhibitors: A promising approach for cancer chemotherapy. *J Med Chem* 2015;59(2):487-96.
- Lu R, Jiang M, Chen Z, Xu X, et al. Lactate dehydrogenase 5 expression in non-Hodgkin lymphoma is associated with the induced hypoxia regulated protein and poor prognosis. *PLoS One* 2013;8(9):e74853.
- Emery AE. The determination of lactate dehydrogenase isoenzymes in normal human muscle and other tissues. *Biochem J* 1967;105(2):599-604.
- Fountain JA, Parks ME, Dickey A, McKee RW. Lactate dehydrogenase isoenzymes in tissues of normal and Ehrlich-Létré ascites tumor-bearing Swiss mice. *Cancer Res* 1970;30(4):998-1002.
- Vanderlinde RE. Measurement of total lactate dehydrogenase activity. *Ann Clin Lab Sci* 1985;15(1):13-31.
- Buonocore R, Avanzini P, Aloe R, Lippi G. Analytical imprecision of lactate dehydrogenase in primary serum tubes. *Ann Clin Biochem* 2015;53(Pt 3):405-8.
- Kelly R, Greiff D. The level of lactic dehydrogenase activity as an indicator of the growth of influenza virus in the embryonate egg. *J Exp Med* 1961;113:125-9.
- Prahoveanu E, Petrescu A, Moisa I. The effect of ATP on lactic dehydrogenase (LDH) activity and influenza B virus multiplication. *Virologie* 1975;26(1):51-5.
- Mori S, Watanabe W, Shigeta S. A colorimetric LDH assay for the titration of infectivity and the evaluation of anti-viral

- activity against ortho- and paramyxoviruses. *Tohoku J Exp Med* 1995;177(4):315-25.
10. Lipman ML, Goldstein E. Serum lactic dehydrogenase predicts mortality in patients with AIDS and *Pneumocystis pneumonia*. *West J Med* 1988;149(4):486-7.
 11. Grover SA, Coupal L, Suissa S, Szentveri T, et al. The clinical utility of serum lactate dehydrogenase in diagnosing *pneumocystis carinii* pneumonia among hospitalized AIDS patients. *Clin Investig Med* 1992;15(4):309-17.
 12. Kroe DM, Kirsch CM, Jensen WA. Diagnostic strategies for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Semin Respir Infect* 1997;12(2):70-8.
 13. Perez-Flores E, Izquierdo-Puente JC, Castillo-Perez JJ, Ramírez-Rosales G, et al. Quantifying the mortality caused by the H1N1 influenza virus during the 2009 pandemic in Mexico. *J Infect Dev Ctries* 2014;8(6):742-8.
 14. Dawood FS, Iuliano AD, Reed C, Meltzer MI, Shay DK, Cheng P-Y, et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2012;12(9):687-95.
 15. Shah BA, Ahmed W, Dhobi GN, Shah NN, Khurshed SQ, Haq I. Validity of pneumonia severity index and CURB-65 severity scoring systems in community acquired pneumonia in an Indian setting. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2010;52(1):9-17.
 16. Chowell G, Viboud C, Simonsen L, Miller MA, et al. Impact of antiviral treatment and hospital admission delay on risk of death associated with 2009 A/H1N1 pandemic influenza in Mexico. *BMC Infect Dis* 2012;12:97.
 17. Chowell G, Echevarría-Zuno S, Viboud C, Simonsen L, et al. Epidemiological characteristics and underlying risk factors for mortality during the autumn 2009 pandemic wave in Mexico. *PLoS One* 2012;7(7):e41069.
 18. Bonmarin I, Belchior E, Bergounioux J, Brun-Buisson C, Mégarbane B, Chappert JL, et al. Intensive care unit surveillance of influenza infection in France: the 2009/10 pandemic and the three subsequent seasons. *Euro Surveill* 2015;20(46).
 19. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, et al. Impact of neuraminidase inhibitors on influenza A(H1N1) pdm09-related pneumonia: an IPD meta-analysis. *Influenza Other Respi Viruses* 2015;10(3):192-204.
 20. Kumagai S, Ishida T, Tachibana H, Ito A, Ito Y, Hashimoto T. Polybacterial aetiology and outcomes in patients with community-acquired pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016;20(1):129-35.
 21. Quist J, Hill AR. Serum lactate dehydrogenase (LDH) in *Pneumocystis carinii* pneumonia, tuberculosis, and bacterial pneumonia. *Chest* 1995;108(2):415-8.
 22. Kawamata R, Yokoyama K, Sato M, Goto M, et al. Utility of serum ferritin and lactate dehydrogenase as surrogate markers for steroid therapy for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *J Infect Chemother* 2015;21(11):783-9.
 23. Wang C, Yu H, Horby PW, Cao B, et al. Comparison of patients hospitalized with influenza A subtypes H7N9, H5N1, and 2009 pandemic H1N1. *Clin Infect Dis* 2014;58(8):1095-103.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.