

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARÍA DE SALUD
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN NEUMOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.**



T E S I S

**“ASPECTOS RADIOLÓGICOS INICIALES COMO FACTOR PRONÓSTICO EN
PACIENTES CON INFLUENZA A H₁N₁**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA**

DRA. ARACELI CARRILLO MUÑOZ

**TUTORES:
DR. CICERO SABIDO RAÚL
DR. SÁNCHEZ VELÁZQUEZ LUIS DAVID**

**ASESOR METODOLÓGICO:
DR. ROSBEL TOLEDO ORTIZ**

MÉXICO, D.F.

Julio

2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

Página frontal	1
Contenido	2
Glosario	3
Firmas de autorización	4
Dedicatoria	5
Agradecimientos de la especialidad	6
Resumen	7
Marco teórico	8
Justificación y planteamiento del problema	38
Objetivos	38
Material y métodos	40
Diseño del estudio	44
Criterios de selección	44
Variables de estudio	41
Análisis estadístico	42
Resultados	43
Discusión	48
Conclusiones	53
Tablas	53
Imágenes	62
Referencias	67

Glosario

ADN	Acido ribonucleico
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ALT	Alanina aminotransferasa
CDC	Center for Disease Control
CFR	Capacidad residual funcional
CID	Cuadrante inferior derecho
CII	Cuadrante inferior izquierdo
CPK	Creatininfosfokinasa
CSD	Cuadrante superior derecho
CSI	Cuadrante superior izquierdo
DHL	Deshidrogenasa láctica
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
HAS	Hipertensión arterial sistémica
IMC	Índice de masa corporal
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Proteína C reactiva
TACAR	Tomografía de alta resolución
TGO	Aspartato aminotransferasa
UCIR	Unidad ad de Cuidados Intensivos Respiratorios
VIA H	Virus influenza A Humano

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

DR. ALFREDO PÉREZ ROMO

Profesor Titular del Curso de Especialización en Neumología
Jefe del Servicio de Neumología

TUTOR:

DR. CICERO SABIDO RAÚL
DR. SÁNCHEZ VELÁZQUEZ LUIS DAVID

DR. ROSBEL TOLEDO ORTIZ

Asesor metodológico

DEDICATORIA

A MIS PADRES

Por su apoyo incondicional en todo momento de mi vida,
sus enseñanzas, consejos y eterna paciencia,
siempre a mi lado en los eventos difíciles de esta prolongada carrera.

A MIS HERMANOS

Por formar parte de mi vida, en la distancia pero en mi pensamiento.

A MIS AMIGOS

Que son las personas que han estado más cerca de mí en todos estos años,
apoyándome y haciéndome pasar momentos inolvidables.

AGRADECIMIENTOS GENERALES DE LA ESPECIALIDAD

A la Universidad Nacional Autónoma de México por ser la cuna de mi conocimiento.

Al Hospital General de México, O.D. por la nobleza de sus principios, por haberme alojado todo este tiempo y dado la oportunidad de aprender de esta gran institución.

A mis Tutores y Maestros:
Por motivarme a ser un mejor médico cada día.

A todos mis Profesores:
Por haber incorporado a mi formación lo mejor de la suya,
por demostrar compromiso y darme herramientas clínicas,
científicas y prácticas para la mejor atención de los pacientes.

A los Pacientes y a los Trabajadores,
Que me permitieron aprender de ellos mientras ejercían su derecho a la atención.

RESUMEN

El siguiente trabajo se realizó en el Hospital General de México de mayo del 2009 a enero del 2011 con el objetivo de estudio: determinar si los hallazgos radiológicos iniciales en 26 pacientes con influenza A H1N1 tenían algún impacto en el desenlace de los pacientes. Para ello, se utilizaron variables demográficas (edad, sexo), clínicas [comorbilidades, sintomatología, hallazgos positivos a la exploración, puntuación obtenida por APACHE II al ingreso a la unidad de cuidados intensivos respiratorios (UCIR), puntuación obtenida por escala de Bruselas, índice de masa corporal (IMC)] y paraclínicas [creatinina de ingreso, reacción de polimerasa en cadena (PCR) para influenza A H₁N₁, radiografía de tórax de ingreso, exudado faríngeo, lavado bronquial].

MARCO TEÓRICO

INFLUENZA.

Antecedentes.

El término influenza fue introducido en el siglo XV y se le atribuye al Papa Benedicto XIV para describir epidemias atribuidas a las influencias astrales. Derivando de la palabra latina "*influentia*", aunque también se sostiene que otro posible origen es la expresión "*influenza di freddo*", o sea, por la influencia del frío. Este término fue adoptado por los ingleses en el siglo XVIII y durante el mismo periodo los franceses denominaron la enfermedad como "*la grippe*".¹

La primera pandemia registrada se originó en Asia en 1580. En los siguientes siglos, se reportaron importantes pandemias de influenza en los años 1729, 1789, 1830 y 1898. Así, la etiología de la influenza permanecería desconocida hasta 1930 -1933, en que se logró aislar por primera vez el agente etiológico, primero en cerdos por Richard Schöpe y luego en humanos por un grupo de investigación dirigido por Patrick Laidlaw y el Medical Research Council del Reino Unido. En el siglo XX ocurrieron 3 pandemias, la de 1918 denominada, durante la Primera Guerra Mundial, como "gripe o influenza española" causada por el virus de influenza A H₁N₁, que produjo 3 notables olas pandémicas, la primera, en los meses de mayo-junio, la segunda, de elevada letalidad, en septiembre-diciembre y la tercera, en febrero-abril de 1919, y ocasionó la muerte de unos 50 millones de personas. La segunda fue la pandemia de 1957 denominada "gripe o influenza asiática" causada por el virus A H₂N₂, que produjo 2 olas, una en los meses de septiembre-noviembre y otra en enero-febrero de 1958; la primera tuvo una expresión clínica leve y la segunda mayor gravedad aunque sin llegar a la de 1918; produjo la muerte de 4-5 millones de personas. La tercera fue la pandemia de 1968 denominada "gripe o influenza de Hong Kong" por el subtipo H₃N₂, que evolucionó según 2 olas de afectación moderada: la primera en los meses de febrero-marzo y la segunda en diciembre-enero de 1969; produjo la muerte de 1 millón de personas.^{2,3}

En 1983, una infección del Virus de influenza A aviar H5N2 apareció en pollos y pavos en el estado de Pensilvania y se convirtió en altamente patógeno para las aves de corral.

Comportamiento de la pandemia 2009.

El 15 y el 17 de abril del 2009 el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) detectó un nuevo virus el cual tiene las características moleculares de la influenza porcina, aviar y humana capaz de infectar a humanos y confirma los primeros dos casos de infección humana en los Estados Unidos.⁴ Este virus fue denominado nuevo virus de la influenza A H₁N₁, que no es más que un subtipo reordenado que ha pasado a ser parte del linaje humano. Es este virus el que ha desencadenado el terror pandémico de la influenza sobre la humanidad, y es en este contexto en donde la realidad y la historia han sido distorsionadas pues si bien el virus tiene cuatro componentes porcinos, el mismo muestra un reordenamiento en el que también participaron subtipos virales de virus de influenza A y virus de influenza humano, por lo que su denominación de virus de la influenza porcina ha sido incorrecta.⁵ El 25 de abril del 2009 la Organización Mundial de la Salud (OMS) informa sobre la epidemia causada por el virus de influenza A H₁N₁ de origen porcino, notificado primero por Estados Unidos en dos niños al sur de California el 28 y 30 de marzo⁶ y casi paralelamente por México, calificándolo de “emergencia de salud pública de importancia internacional” bajo el reglamento sanitario internacional.⁷

Tomaremos ciertos conceptos estandarizados para la nueva influenza A H₁N₁ que es necesario tener en cuenta en este acápite de transmisibilidad.

Contacto cercano: El que ha cuidado, convivido o tenido contacto directo con secreciones respiratorias o secreciones de un caso sospechoso, probable o confirmado de la nueva influenza A H₁N₁. También ha sido definido como la interacción a menos de 1 metro con una persona que es un caso confirmado o probable de infección durante el periodo infeccioso desde un día antes, hasta 7 días después del inicio de los síntomas. Recomendación provisional para el tratamiento con antivirales de los pacientes confirmados o sospechosos de estar infectados por el nuevo subtipo del virus influenza A H₁N₁. 30 de abril 2009. Se ha sugerido un distanciamiento Social mínimo de 2 metros.

Caso sospechoso: Persona con fiebre mayor de 38 °C acompañada de al menos uno de los siguientes signos o síntomas: rinorrea, tos, o dolor de garganta y que, estuvo en los 7 días previos al inicio de su enfermedad, en una zona con casos confirmados de infección por influenza A H₁N₁, o en contacto cercano con un caso confirmado de infección con el virus Influenza A H₁N₁.

Caso probable: Cualquier caso sospechoso con prueba positiva para influenza A, pero no subtipificado por los reactivos comúnmente utilizados para detectar la infección por el virus de la influenza estacional, o persona que murió a causa de una infección respiratoria aguda inexplicada y con nexo epidemiológico con un caso probable o un caso confirmado.

Caso confirmado: Persona con una prueba de laboratorio confirmatoria de infección con el virus influenza A H₁N₁ que permita su subtipificación confirmatoria y que sea realizada en los establecimientos autorizados. En este caso el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (**InDRE**).

Las actividades de prevención y control frente a la influenza pandémica requieren que los países planifiquen con anterioridad todas las acciones pertinentes y que una vez que se inicia una nueva pandemia requiere de gran capacidad de organización y conducción de las medidas de Salud Pública. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha exhortado a los países a tener un plan de preparación y respuesta frente a una eventual pandemia de Influenza, considerando las diferentes actividades a realizar durante los periodos y fases de la evolución de la pandemia:

Período interpandémico

Fase 1: Durante esta fase no se ha detectado la circulación de un nuevo subtipo del virus de influenza en humanos. En animales puede estar presente un subtipo de virus de influenza que ha ocasionado infección en humanos o un nuevo virus que se considera tiene bajo riesgo de producir enfermedad en humanos.

Fase 2: No se han detectado nuevos subtipos del virus de influenza en humanos. Sin embargo, un subtipo del virus de influenza animal identificado es considerado una amenaza de producir enfermedad humana.

Período de alerta de pandemia

Fase 3: Se detectan casos de infección humana por un nuevo subtipo, sin contagio de persona a persona, o algunos casos aislados de contagio de persona a persona en contacto cercano.

Fase 4: Se detecta uno o varios grupos pequeños donde se ha producido transmisión limitada de persona a persona y con una distribución geográfica muy localizada, lo cual indica que el virus aun no está bien adaptado a los seres humanos.

Fase 5: Se detecta uno o varios grupos más grandes pero la diseminación de persona a persona sigue siendo localizada, lo que sugiere que el virus mejora progresivamente su adaptación a los seres humanos, pero tal vez no es completamente transmisible aún (riesgo de pandemia considerable).

Periodo pandémico

Fase 6: Fase pandémica: Durante esta fase, la transmisión esta incrementada y permanente en la población general. La OMS declara esta fase cuando se demuestra transmisión sostenida en al menos 2 continentes (Dos regiones diferentes de la OMS).⁸

El 27 de abril, el nivel de alerta pandémica se eleva a fase 4 y el 29 de abril a fase 5, después de encontrar evidencias de transmisión sostenida a nivel de comunidad en al menos dos países de la misma región de OMS, indicio claro de la inminencia de una pandemia. Finalmente, la OMS decreta la fase 6 o fase pandémica un 11 de junio del 2009 con 46,737 infectados por el virus en todo el mundo y 74 países afectados con 141 fallecidos. Esta última fase se caracteriza por los criterios que definen la fase 5, acompañados de la aparición de brotes comunitarios en al menos un tercer país de una región distinta, al 29 de mayo del 2009.

La pandemia, hasta el momento actual, ha producido 2 ondas epidémicas. La primera se desarrolló desde mediados de abril hasta mediados de agosto, y afectó en primer a lugar a México, Estados Unidos y luego a España, Reino Unido, Japón y otros países del hemisferio norte. Unas semanas después, coincidiendo con el inicio de la estación gripal, la pandemia afectó a los países del hemisferio sur, en especial Argentina, Chile, Australia y Nueva Zelanda, en alguno de los cuales concluyó a finales de septiembre y en otros a finales de octubre (Figura 1). La segunda ola se ha desarrollado en el hemisferio norte, iniciándose a comienzos de septiembre en Estados Unidos y México, y unas semanas más tarde en los países europeos. A mediados de diciembre se ha dado por concluida en la mayor parte de países, aunque la actividad gripal prosigue en algunos. Esta segunda ola ha sido mucho más intensa que la primera.⁹



Figura 1. Flujos de diseminación internacional del virus pandémico A H₁N₁ de abril a julio de 2009 y número acumulado de casos confirmados. J. Vaqué Rafart. Arch Bronconeumol 2010;46(supl 2):3-12.

Referente a los casos confirmados en México, se observó que en las 2 primeras fases o curvas iniciales de la figura, correspondientes a la primera ola, la notificación de casos/día que mucho menor que en la segunda ola. México (Figura 2).¹⁰

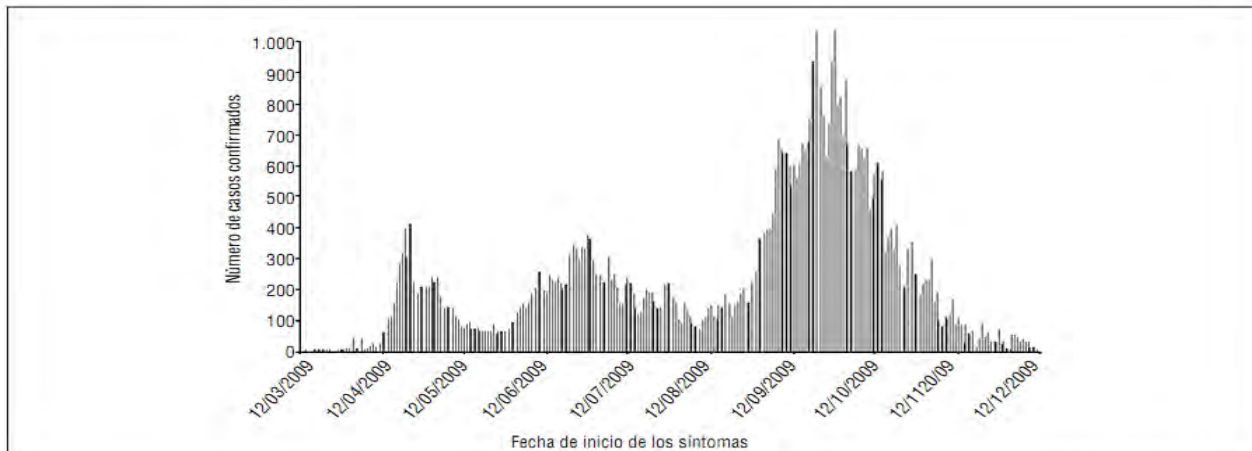


Figura 2. México. Curva epidémica de los casos confirmados por el laboratorio de infecciones por el nuevo virus de influenza A H1N1, según la fecha del inicio de los síntomas. Total 67,221 casos confirmados. De 12 de marzo a 12 de diciembre de 2009. (Semanas epidemiológicas 10-49 (fuente: Secretaría de Salud México)

Datos generales del virus de la influenza A H1N1

La influenza es una enfermedad respiratoria, febril y muy contagiosa, provocada por un virus perteneciente a la familia *Orthomixoviridae*. Existen 3 tipos de virus de la influenza; A, B y C. Son partículas virales de aproximadamente 80-120 nm de diámetro, de forma esférica o pleomórfica. El genoma es un RNA envuelto, de cadena única de sentido negativo, contiene aproximadamente 13,500 bases o nucleótidos distribuidos en ocho segmentos con tamaños en un intervalo de 890-2,340 nucleótidos y cada segmento codifica para una o dos proteínas, su genoma es único entre los virus ya que es segmentado y esto contribuye a la capacidad de variación del virus. El tipo A se subclasifica según sus proteínas de superficie, la hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N), de la cual depende su capacidad para provocar formas graves del padecimiento; (Figura 3) puede presentarse hasta 144 combinaciones, desde H1N1 hasta H16N9, se han detectado 16 H y 9 N. El virus de la influenza A H₁N₁ es antigénicamente distinto de otros virus estacionales preexistentes de influenza A, pero

muestra una antigenicidad y secuencia genómica similar con el virus de la influenza porcina. El análisis filogenético demostró que la neuramidasa y segmentos genómicos de la proteína matriz tenían su origen en virus de influenza eurasiática semejantes A H₁N₁. Los otros seis segmentos genómicos se derivan de una triple combinación norteamericana H1N1/H1N2/H3N2. Lo anterior significa que esta nueva cepa viral se deriva de la combinación de dos diferentes que circulan en continentes distintos.¹¹ Una de las características es la aparición frecuente de nuevas variantes antigénicas que genera cambios sutiles en sus H y N y otros componentes de sus estructuras. Este es el origen de las influencias estacionales o epidémicas, que afectan entre el 5 y el 20% de la población mundial. Estas epidemias condicionan una gran morbi-mortalidad global, estimándose de uno a tres millones de casos graves y entre 250,000 y 500,000 la cifra de muertos anuales, concentrándose la letalidad principalmente en los extremos etarios de la población. Por lo general, es una enfermedad autolimitada, pero puede ser grave e incluso fatal.¹²

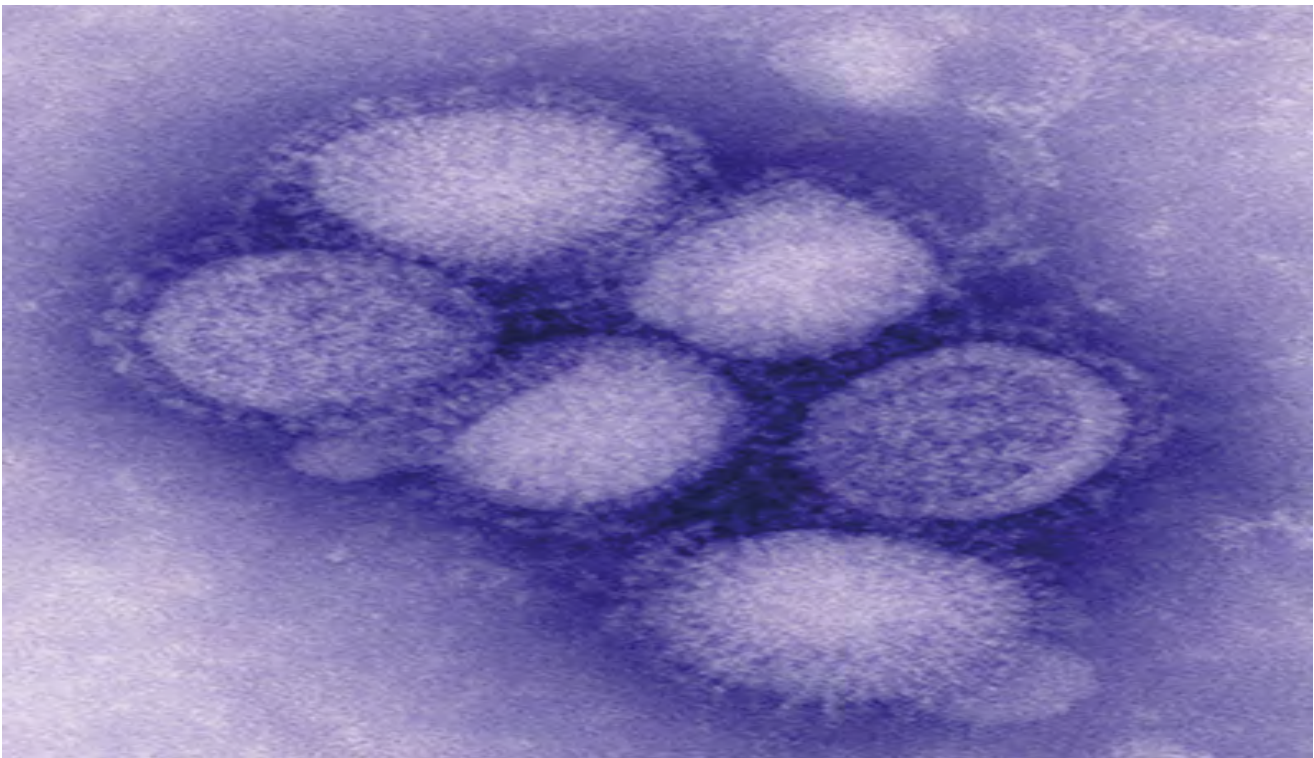
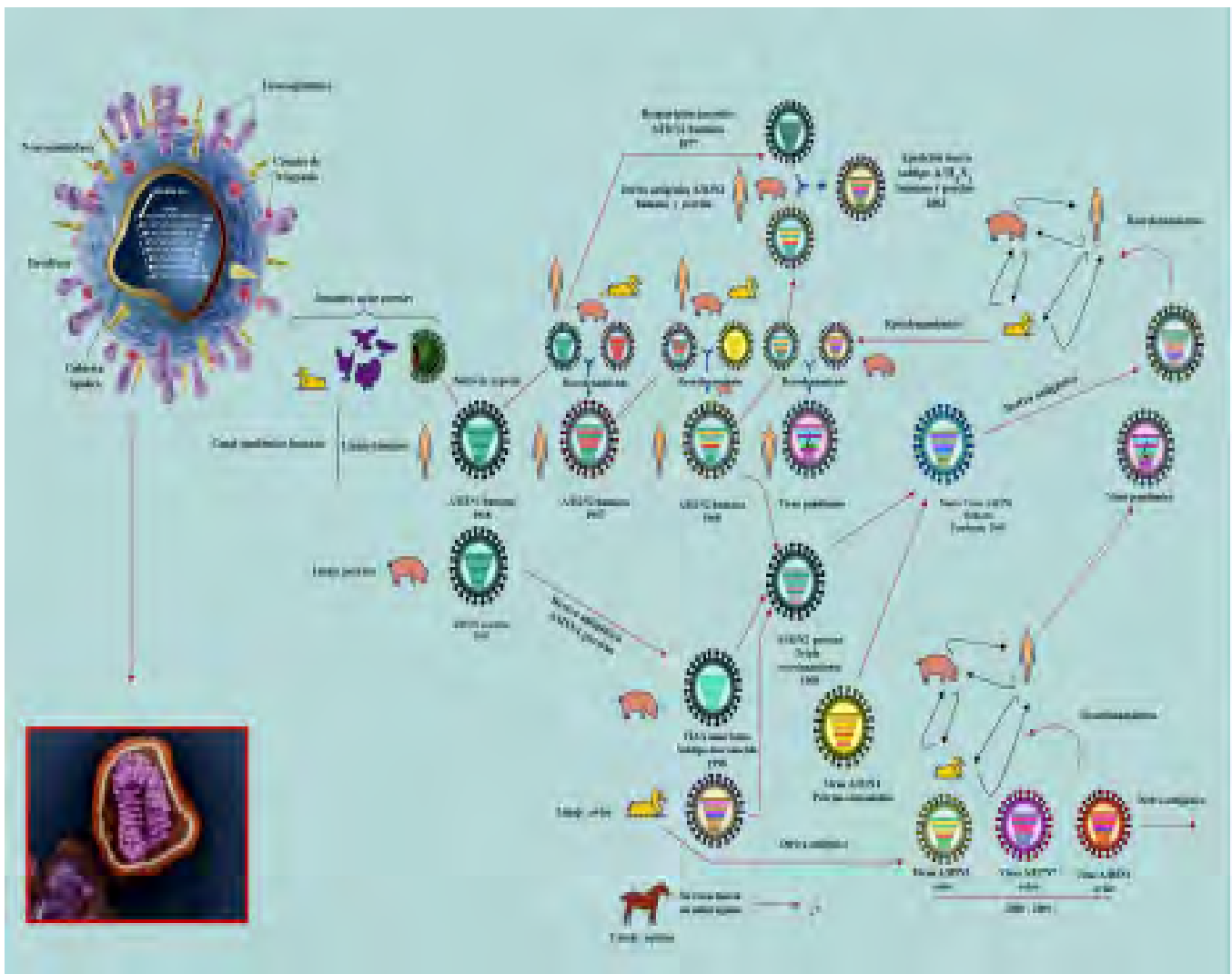


Figura 3. Virus *Influenza* A H1N1. Se observan partículas ovales o esféricas con espículas correspondientes a la expresión en su superficie de moléculas de hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA). Fuente: *Centers for Disease Control and Prevention*, EE.UU. (CDC).

Cómo se genera el virus A H₁N₁

s reservorios de los virus de influenza A del linaje humano, aviar y porcino, interactúan en un ecosistema o medioambiente común. En estas condiciones los virus de influenza A, siguen caminos de derivas antigénicas o cambios antigénicos menores, así como de reordenamientos o cambios antigénicos mayores. En el caso de los reordenamientos de los virus de influenza A, el cerdo posee receptores para los virus de influenza A aviar y virus de influenza A humano por consiguiente puede infectarse simultáneamente con ambos



linajes y el suyo mismo sirviendo de una coctelera antigénica. En ciertas oportunidades los virus de influenza A pueden saltar directamente de una especie a otra como lo observado con el virus de influenza A H₅N₁ (Figura 4-5).

Figura 5. Origen de Virus de influenza A H1N1

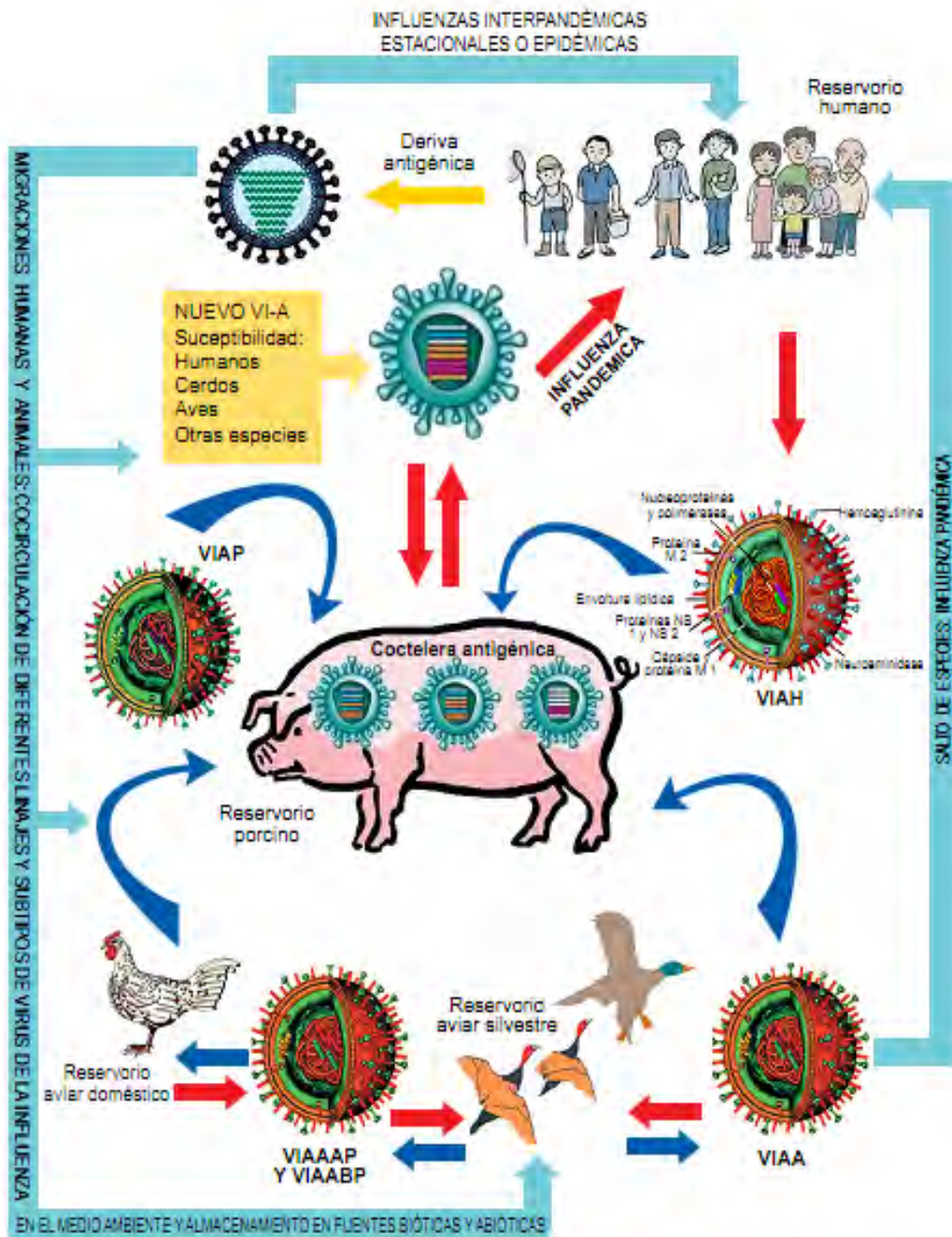


Figura 4. Los reservorios de los virus de influenza A del linaje humano, aviar y porcino, interactúan en un ecosistema o medioambiente común. Osorio et al. Acta Med Per 2009;26: pg 100.

PATOGENIA

Reservorio.

Las aves, especialmente las acuáticas, son reservorios naturales de virus de influenza A aviar, que conforman el linaje aviar, existen dos tipos de virus de influenza aviar: la altamente patógena (VIAAAP) y los de baja patogenicidad (VIAABP), constituyendo un reservorio permanente para su perpetuación, debido a que en ellas la infección suele ser asintomática. La transmisión de los virus de influenza A entre aves ocurre primariamente por la vía fecal-oral, el virus infecta con avidez las células del tracto intestinal de las aves, en especial, patos, gansos y cisnes, por lo que el virus es excretado en altas concentraciones en las deyecciones de estas aves. Los virus son depositados en las rutas de migración de las aves, diversos mamíferos pueden infectarse por el contacto directo con las deyecciones aviares depositadas en sus trayectos migratorios, especialmente en fuentes hídricas como lagos, humedales pantanales, consumo directo de aves o huevos infectados por depredadores naturales. Después de ser excretados los virus pueden permanecer viables en fuentes de agua dulce, sedimentos y excretas húmedas por períodos prolongados de tiempo. Pudiendo sobrevivir un rango de 4 hasta más de 30 días en temperaturas que oscilan entre 37°C y 0°C y su persistencia es inversamente proporcional al pH, temperatura y salinidad del medio acuoso.¹³⁻⁸

Periodo de incubación, transmisibilidad, virulencia y supervivencia.

La transmisibilidad del virus de la influenza A H₁N₁ en los seres humanos se produce de manera semejante a la forma estacional por tres vías: Exposición por contacto, gotas infecciosas de Flüge de 5 µm o menor tamaño en conjuntiva y mucosa respiratoria a partir del estornudo o tos del individuo infectado, (saliva, secreción bronquial) e inhalación de partículas infecciosas del aire ambiente. La proximidad a menos de 1.8 metros, es importante para la diseminación a un nuevo huésped de las partículas infectantes. La transmisión depende de factores ambientales como temperatura y humedad. Es importante tomar en cuenta que también se transmite de manera indirecta por fomites o superficies de contacto. Los virus de influenza A humano pueden sobrevivir durante 24-48 horas en superficies no porosas y 8-12 horas en tela, papel y tejidos, también se ha demostrado que es transferible a partir de superficies no porosas a las manos durante 24 horas y de tejido a mano por 15

minutos. La sobrevivencia del virus en la mano no es mayor a 5 minutos luego de la transferencia viral. Las células blancas son las células epiteliales secretoras de moco y las células ciliadas. La H se une al receptor del ácido siálico que se encuentra sobre la membrana de la célula epitelial del huésped. El período de incubación es de 1 a 7 días, después de este caso el virus se multiplica apresuradamente y trasciende a células contiguas. Este virus es citopático, destruye y causa necrosis celular, con elevada descamación de células ciliadas, con lo que altera la actividad ciliar con aumento de la secreción de moco, para salir e infectar a otras células la N reduce la viscosidad de la película de moco al romper los residuos del ácido siálico. La descamación del epitelio origina los síntomas y signos respiratorios, implica a la respuesta natural del tracto y favorece la incorporación bacteriana. Otros daños ocasionados es el edema submucoso, que a su vez puede llevar a enfermedad de la membrana hialina, enfisema alveolar y necrosis. El proceso de inflamación puede irrumpir bronquios, bronquiolos y regiones alveolares. Todos estos eventos originan los síntomas iniciales característicos de la infección, como fiebre, escalofríos, dolores generalizados, particularmente musculares, cefalea, anorexia y postración. La fisiopatogenia de la enfermedad es secundaria al efecto citopático del virus y a su capacidad de activar a la inmunidad innata. Este último evento condiciona una tormenta de citocinas que es la causante no sólo de la grave inflamación pulmonar, sino también de la evolución a síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y choque séptico.¹⁴⁻¹¹

El virus induce una respuesta humoral efectiva que es importante en la recuperación, pero hay que considerar que la respuesta de anticuerpos es específica para cada variante del virus, mientras que la de linfocitos T y macrófagos es general y, dependiendo del daño y de la condición del hospedero, la reparación del epitelio puede tardarse hasta un mes. En el inicio el virus infecta vías respiratorias superiores, pero puede alcanzar vías bajas, causando bronquitis, bronquiolitis y neumonía. Los enfermos infectados inician la diseminación del virus 1 día antes de iniciar los síntomas, lo que persiste hasta que se resuelve la enfermedad. Estudios recientes han demostrado que el 80% de los enfermos diseminan el virus a los 5 días, 40% a los 7 días y el 10% a los 10 días, período que puede alargarse en niños, adultos, jóvenes e inmunosuprimidos.¹⁵

FACTORES DE RIESGO PARA COMPLICACIONES POR INFLUENZA A H₁N₁

En la actual pandemia de influenza, los pacientes que requirieron intubación tuvieron una edad promedio de 37 años, mientras que quienes no la requirieron tenían en promedio 26 años de edad. En cuanto a la distribución por género, poco más del 50% de los casos son de sexo femenino, sin observarse diferencias en la letalidad o proporción de hospitalizados de acuerdo a ésta variable. La mayor parte de los países reportó que la presencia de comorbilidades se asocia con un mayor riesgo de tener complicaciones o fallecer por influenza A H₁N₁. En series de casos de pacientes con influenza A H₁N₁ que fueron reportadas hospitalizados, se encontraron asociaciones con comorbilidades de 44.4% en México, 50% en España, 65.5% en Argentina y en Estados Unidos alcanzó hasta 73%. Entre las condiciones asociadas a complicaciones se han mencionado enfermedades crónicas como diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, obesidad y embarazo sobre todo en el último trimestre. De los 165,920 pacientes registrados al 16 de octubre del 2009, 47,478 (29%) tuvieron al menos uno de ellos. En los mayores de 34 años 13, 630 (34%) presentaron una de estas comorbilidades. De las comorbilidades propuestas, la diabetes mellitus e hipertensión fueron las más frecuentes.¹⁶

OBESIDAD mórbida (índice de masa corporal, IMC>40)

La obesidad es un factor de riesgo de enfermedad y muerte que no se había reportado en pandemias anteriores y que se puede explicar por una alteración en la función pulmonar. Se ha descrito que los sujetos con obesidad mórbida tienen una fisiología respiratoria restrictiva. Las funciones pulmonar y respiratoria son bajas por un bajo volumen pulmonar.¹⁷ Asimismo, la presencia de tejido adiposo alrededor de la caja torácica, el abdomen y en la cavidad visceral sobrecarga la pared del tórax y reducen la capacidad funcional residual (CFR). Estos efectos en la obesidad sobre la función pulmonar pueden reducir la respiración normal, aún en ausencia de una enfermedad respiratoria específica y pueden exacerbar los efectos de una enfermedad de vías aéreas. En la mayor parte de los reportes de series de casos en diferentes países, la obesidad fue el factor de riesgo más frecuentemente reportado. En México fue de 36%.^{18,19}

TABAQUISMO

MECANISMOS POR LOS QUE EL TABAQUISMO PUEDE PROPICIAR INFECCION POR INFLUENZA:

El tabaquismo puede facilitar la infección por influenza a través de cuando menos dos mecanismos:

1. Daño a la estructura e integridad de la anatomía respiratoria.
2. Trastornos de la respuesta inmune.

1. Daño a la estructura e integridad de la anatomía respiratoria: El humo de cigarro contiene más de 4,000 sustancias diferentes que pueden causar daño directo al epitelio respiratorio superior e inferior. Entre los componentes más importantes están: acetaldehídos, formaldehidos, radicales libres, acroleína, óxido nítrico que, en forma conjunta o individual favorecen un ambiente inflamatorio y de estrés oxidativo que daña la estructura epitelial respiratoria.²⁰ Se asume que por cada inhalación se forman 10^{14} radicales libres que dañan las células epiteliales del tracto respiratorio y proporcionan un ambiente inflamatorio intenso que trasciende a las paredes del tracto respiratorio y afecta las fibras elásticas del pulmón. Este daño hace más lábil a la barrera epitelial.²¹

2. Trastorno de la respuesta inmune. El cigarro afecta tanto a la respuesta inmune innata como adaptativa.²² La respuesta inmune innata está constituida por la organización ciliar, barrera epitelial y la capa de moco que ofrecen una defensa primaria al ataque y a la repuesta inflamatoria que se origina ante un agresor interno. Todos estos componentes están íntimamente ligados a la integridad tanto funcional como anatómica del tracto respiratorio. La forma como el cigarro afecta la respuesta innata es por incremento en la producción de moco, reducción de la depuración mucociliar y daño directo sobre la barrera epitelial.²³ Además, estimula la migración de células inflamatorias como polimorfonucleares, macrófagos, linfocitos T (CD4, CD8) y B, células dendríticas y células asesinas hacia el tejido lesionado por el mismo cigarro. Un sello particular de esta respuesta inflamatoria es la presencia de la célula dendrítica conocida como centinela paradigma de la respuesta inmune. La respuesta inmune adaptativa, depende de que los intermediarios de la

información células presentadoras de antígenos (macrófagos y células dendríticas) lleven correctamente la información a los linfocitos T para organizar una respuesta inflamatoria adaptativa en contra de algún invasor.²⁴

ASPECTOS CLINICOS DE LA INFECCION POR INFLUENZA EN FUMADORES.

El riesgo para desarrollar neumonía bacteriana se encuentra incrementado en fumadores, se conoce poco acerca del riesgo que tienen los fumadores para desarrollar infección por influenza. Posiblemente, el primer informe bien documentado de este riesgo es el descrito por Kark y cols. en 1982 en un brote epidémico en militares israelitas. Lo relevante de este estudio fue que de 327 jóvenes infectados por influenza, el 56% de ellos tenían el antecedente de ser fumadores. En un estudio de pacientes con neumonía por influenza A H1N1, de los factores relacionados a mal pronóstico el antecedente de tabaquismo se asoció significativamente con linfopenia, aumento de la deshidrogenasa láctica e insuficiencia renal, marcadores que a su vez se asociaron con mal pronóstico. De lo anterior se deduce que el consumo de tabaco parece modificar desde varias aristas, la respuesta inmune.

Estas alteraciones son evidentes tanto en la respuesta inmune innata como adaptativa y, en especial, en las células dendríticas. El tabaquismo pudiera contribuir al incremento en la morbi-mortalidad que se observó en esta pandemia.^{25,26}

DIABETES MELLITUS

En la serie de casos de México 16.7% presentaron diabetes mellitus tipo 2. En un estudio que incluyó a 193 muertes en las cuales fue posible documentar la comorbilidades, el 29.5% reportaron tener una enfermedad metabólica.²⁷

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR E HIPERTENSIÓN

La prevalencia de enfermedades cardiovasculares fue similar en varios estudios de diferentes países; hipertensión en México 16.7%, en el estudio de defunciones a nivel global, la frecuencia de enfermedad cardiaca fue de 18.7%. Finalmente, entre los 272 pacientes hospitalizados en Estados Unidos la prevalencia de enfermedad cardiovascular fue del 13%.²⁷

ASMA

La prevalencia de asma entre los pacientes hospitalizados con neumonía por influenza A H₁N₁ fue de 11.1% en México, 15.6% en España, 28% en los Estados Unidos.

EPOC

En la serie de casos de López Padilla y cols., de casos con neumonía grave con sospecha de influenza A H₁N₁, no se observó ningún paciente con EPOC,²⁸ En España la prevalencia de EPOC fue de 12.5 % y en Estado Unidos del 8%.²⁹

EMBARAZO

Durante la pandemia de influenza de 1918 y 1957, se observó un incremento en la mortalidad de las mujeres embarazadas, y este grupo se considera de riesgo en las epidemias anuales de influenza estacional.³⁰

CUADRO CLINICO

El cuadro clínico de la influenza A H₁N₁ es similar a la influenza estacional y en el contexto epidemiológico de la pandemia de 2009 cualquier persona que inicie con un cuadro agudo de fiebre mayor a 38°C acompañado de alguno de los siguientes síntomas: tos, dolor de garganta, cefalea, artralgias/mialgias y ataque al estado general, es sospechoso de tener influenza A H₁N₁. El espectro de la enfermedad es muy amplio e incluye desde casos con signos y síntomas muy leves con síntomas de la vía aérea superior, que en la mayoría se autolimitan en tres a cuatro días, hasta los casos complicados que evolucionan a insuficiencia respiratoria progresiva, falla multiorgánica y muerte.³¹

INICIO DE LA ENFERMEDAD.

La influenza es una enfermedad de inicio agudo, el período de incubación del virus es de dos a tres días y podría prolongarse hasta siete días. La mediana de duración de los síntomas antes de requerir atención médica varía conforme a la población siendo en países desarrollados de 2 a cuatro días y en México de 7, y cabe señalar que el retraso es en el diagnóstico y son tratados inicialmente con antibióticos.

ENFERMEDAD AUTOLIMITADA

Más de la mitad de los pacientes presentan enfermedad autolimitada sin requerir tratamiento médico. En los casos complicados la sintomatología debe mejorar dentro de la primera 72 horas de iniciado en tratamiento, de lo contrario se deberá manejar de acuerdo a las recomendaciones de enfermedad progresiva.

SINTOMAS RESPIRATORIOS

Debido a que la ruta de transmisión es la respiratoria causando daño epitelial respiratorio directo por el virus, la afección puede involucrar todo el aparato respiratorio, sin embargo, los síntomas varían de acuerdo al sitio afectado, (la mayoría de los casos la vía aérea superior) los principales síntomas son tos seca, si la afección se extiende a bronquios y parénquima pulmonar generará neumonía haciéndose presente expectoración, disnea y cianosis.³²

SINTOMAS SISTÉMICOS.

Los síntomas sistémicos son provocados por daño indirecto por el virus mediado por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) interferón gamma (IFN) e interleucina 6 (IL-6), los principales síntomas sistémicos son:

Fiebre: Principal síntoma sistémico, la frecuencia es mayor conforme incrementa la enfermedad y su inicio y duración se relaciona con la tasa de excreción viral. Es de inicio súbito, mayor a 38°C.

Mialgias y artralgias: las grandes series reportan entre 40 y 72%, afecta principalmente músculos de los miembros inferiores, no está asociado con elevación de enzimas musculares.

Cefalea: se describe entre 22 a 88% de los casos, es más frecuente durante los primeros dos días, es de tipo universal, la refieren con mayor frecuencia pacientes ambulatorios

Síntomas gastrointestinales: son más frecuentes en influenza tipo B,³³ en influenza A H₁N₁ se ha informado entre 10 y 30% y es más frecuente en niños.

Diarrea. Presente en 20 a 38% de los casos, en pacientes críticamente enfermos su presencia es alta.

Náusea y vómito: guardan una temporalidad con el inicio de la diarrea, se ha visto en 30% de los casos.³⁴

DIAGNOSTICO

El diagnóstico se hace en base al cuadro clínico, las imágenes radiográficas y estudios de laboratorio, aunque ninguno es sugestivo de la misma, dentro de estos destacan:

Alteraciones en la biometría hemática

a) Anemia. Jain y cols encontraron anemia en 37% de los pacientes hospitalizados sin representar implicaciones en la morbi-mortalidad.

b) Leucocitos: (leucocitos $>11,000/\mu\text{L}$). Se ha registrado en 18% de los pacientes, aunque su presencia orienta hacia confección bacteriana.

c) Linfopenia (linfocitos $< 1,000/\mu\text{L}$) la presencia de linfopenia se asoció con incremento de la mortalidad hospitalaria.

d) Trombocitopenia: ($<150,000/\mu\text{L}$) presente en 14 a 24.8% de los pacientes hospitalizados, su disminución se asocia con incremento en la mortalidad.³⁵

ALTERACIONES EN LAS PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO.

a) Alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) se encuentran elevadas en 45% de los hospitalizados, en influenza complicada se elevó hasta 61%.

b) Deshidrogenasa láctica (DHL): se encontró elevada en más de 50% de los casos de los pacientes hospitalizados por neumonía grave. En estudios realizados en el INER determinaron que niveles superiores a 1,100 UI/L se asocio con riesgo 160% mayor de mortalidad, esto asociado a que los niveles de DHL son un reflejo del daño pulmonar.

Creatinina: En los pacientes críticamente enfermos se encontró elevada hasta en un 25%, se caracterizo por ser un factor asociado a mortalidad en sujetos hospitalizados, sobre todo en la unidad de cuidados intensivos (UCI), el incremento en los valores tanto de creatinina como urea fueron multifactoriales; dentro de estos se mencionan como mas frecuentes hipoperfusión tisular y uso de medicamentos nefrotóxicos, en menor medida rabdomiolisis y efecto citopático viral.

Creatinin-cinasa (CK): Domínguez-Cherit y cols,¹⁸ encontraron elevación de los niveles de CK en más de 50% de los pacientes, se asocio a incremento en la mortalidad en pacientes en UCI.

Alteraciones gasométricas: se encontró que el grado de hipoxemia guarda relación con la gravedad. En el estudio de Pérez Padilla et al⁴⁰ se encontró que el índice de oxigenación (paO_2/fiO_2) en los enfermos que sobrevivieron fue de 231 con Pao_2 promedio de 55mmHg, mientras que en los que fallecieron el índice de oxigenación fue de 197 y PaO_2 promedio de 41mmHg. El incremento en el gradiente alvéolo-arterial de oxígeno ($DA-aO_2$) es la alteración más frecuente durante esta fase de esta enfermedad observándose hasta en 75% de los casos. En general hay 4 mecanismos responsables de la hipoxemia: 1) hipoventilación, 2) alteraciones en la difusión, 3) cortocircuitos, 4) alteraciones en la ventilación-perfusión (V/Q). A nivel de bronquiolo terminal y alvéolo se han descrito tres cambios característicos que se relacionan con las alteraciones tempranas del intercambio gaseoso: 1) trombosis capilar, 2) necrosis de la pared alveolar 3) formación de membranas hialinas.³⁶

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS ESPECÍFICAS

El diagnostico virológico se centra en dos objetivos fundamentales:

- a) Asistencial: representa el diagnóstico de casos graves que requieren de hospitalización y de los grupos de riesgo especiales infectados con este virus.
- b) Epidemiológico: requerido para el estudio de brotes epidemiológicos con el propósito de contener la enfermedad. Adicionalmente se emplea para vigilancia centinela, para identificar cambios genéticos, antigénicos o funcionales que pueden emerger con el virus.

La organización mundial de la salud (OMS), define como caso confirmado de influenza A H1N1 cuando cualquiera de las siguientes pruebas diagnósticas es positiva:

Métodos basados en RT-PCR, cultivo de virus o una elevación cuatro veces mayor en el título de anticuerpos neutralizantes.

Existen diversas pruebas diagnósticas para detectar el virus de la influenza en muestras respiratorias. Estas pruebas difieren en su sensibilidad y especificidad, tiempo de procesamiento y habilidad para distinguir diferentes tipos de virus influenza (A versus B) y subtipos de virus (virus estacional versus H1N1 2009 pandémico). Cualquier prueba diagnóstica es altamente dependiente de la calidad de la muestra. Una muestra inadecuada o su transporte incorrecto afectan de manera indirecta el resultado.

Recomendaciones para la toma de muestras

Las muestras más apropiadas son del tracto respiratorio superior, tomarse de los orificios nasales profundos (hisopo nasal), nasofaringe (hisopo nasofaríngeo), aspirado nasofaríngeo, garganta o aspirado bronquial.

Las muestras ideales para la detección de virus H1N1 2009 son: aspirado nasofaríngeo; aspirado, lavado o exudado nasal; aspirado endotraqueal y lavado broncoalveolar. En pacientes quienes están intubados o requieren broncoscopía, las muestras del tracto respiratorio inferior tienen un mejor rendimiento diagnóstico debido a que el virus rápidamente se disemina al tracto respiratorio inferior. Es importante mencionar que durante la recolección de la muestra debe tenerse cuidado en la higiene de manos antes y después del procedimiento y de manera particular, utilizar las medidas de protección de barrera durante el proceso de toma de la muestra.

Las muestras del tracto respiratorio superior deben recolectarse con hisopos de punta de dacrón o poliéster y mango de plástico o aluminio, colocadas en el medio de transporte viral, transportarse en hielo o en su defecto almacenarse a 4°C por un período no mayor a 72 horas, si por alguna razón no pueden procesarse o requieren almacenarse por más de 72 horas, deberán almacenarse a -70 °C. Aún no se sabe qué muestra clínica proporciona el mejor rendimiento en el diagnóstico.

PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO INICIAL

MÉTODOS UTILIZADOS EN EL DIAGNÓSTICO DE INFLUENZA				
Prueba de influenza	Método diagnóstico	Tiempo de proceso	Sensibilidad para influenza a H1N1 2009	Distingue influenza A de otros virus influenza
Pruebas rápidas	Detección de antígeno	0.5 horas	10-70%	No
Inmunofluorescencia	Detección de antígeno	2-4 horas	47-93%	No
Cultivo viral	Aislamiento viral	2-10 días	--	Si
Amplificación de ácidos nucleicos	Detección de ARN	48-96 horas	86-100%	Si

a) Prueba rápida

Disponibles y utilizadas en consultorios y departamentos de emergencia por su facilidad para realizarla e interpretarla. La mayoría detectan el virus de influenza en muestras respiratorias por inmunocromatografía de flujo lateral, en el cual las muestras son aplicadas a una prueba cromatográfica impregnada con anticuerpos monoclonales contra el virus de la influenza A y B.

La sensibilidad para las pruebas rápidas para la detección de la ribonucleoproteína viral es del 10 al 70%. Su positividad depende de la carga viral, una prueba negativa no descarta la enfermedad, pacientes con enfermedad tipo influenza y prueba rápida negativa deben ser evaluados con pruebas moleculares, si se requiere establecer el diagnóstico con mayor certeza. Sin embargo, una prueba positiva permite el diagnóstico presuntivo de influenza pandémica y permitirá aplicar las medidas de control de infección, tratamiento y profilaxis, según sea el caso, aquellos enfermos con enfermedad tipo influenza y prueba negativa deben ser evaluados con pruebas moleculares si se requiere establecer el diagnóstico con mayor certeza.³⁷

b) Inmunofluorescencia

La técnica de inmunofluorescencia directa (detección de antígeno) utiliza secreción respiratoria para la detección del virus de influenza. El procedimiento consiste en colocar la muestra del paciente en un portaobjetos; se añade un suero con anticuerpos específicos, contra el virus de la influenza, marcados con fluoresceína. Si el virus se encuentra presente en la muestra, la unión del antígeno y anticuerpo genera fluorescencia que se detecta mediante un microscopio de fluorescencia. La sensibilidad de esta prueba contra el virus de la influenza A H₁N₁ no se conoce, una prueba positiva no discrimina entre virus pandémico y virus de influenza estacional. (Figura 6)



Figura 6. Prueba rápida de inmunofluorescencia de antígeno. Ensayo realizado en las células de la nariz combinado y frotis de garganta, que muestra típica nuclear y citoplasmática "manzana verde" de fluorescencia después de la tinción con anticuerpos monoclonales específicos para la influenza A.

c) Métodos moleculares

Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR)

Procedimiento con mayor sensibilidad actualmente disponible (83.3%) para la detección de virus de influenza pandémica, estandarizada por la OMS y el CDC, considerado procedimiento diagnóstico estándar actualmente. 500 veces más sensible que el cultivo viral y el límite de detección es aproximadamente 5,000 copias por muestra.

La infección con el virus de influenza se caracteriza por replicación viral extensa lo que favorece la presencia de mutación viral que potencialmente puede alterar los sitios blanco de detección de la prueba, la verdadera prevalencia de esta mutación en el virus de influenza A H₁N₁ es desconocida.

La RT-PCR utiliza la tecnología de hidrólisis de sondas fluorogénicas (TaqMan) para la detección del virus influenza A y la detección diferencial del virus de influenza A H₁N₁ en muestras respiratorias. La prueba se compone principalmente de dos pasos: 1) extracción de ARN de las muestras de pacientes, 2) transcripción reversa (generación de ARN a partir de ARN), y amplificación de PCR con cebadores y sonda específicos para influenza A estacional e influenza A H₁N₁, utilizando como blanco la región conservada del gen matriz del virus y dos regiones separadas del gen de la hemaglutinina.

La clave en la PCR en tiempo real es la posibilidad de detectar la cantidad de ARN o ARN que está siendo amplificado.³⁸

d) Cultivo celular.

Método estándar que no está disponible de forma rutinaria. Utiliza muestra de tracto respiratorio superior (hisopo nasal, aspirado nasofaríngeo o bronquial), no está claro cual muestra proporciona mejor rendimiento diagnóstico. La identificación del virus se realiza mediante anticuerpos monoclonales específicos o bien por hemaglutinación y análisis antigénico por inhibición de la hemaglutinación, utilizando antisueros de referencia. El cultivo puede dar resultados positivos en 24 horas o más después de la inoculación; se requieren hasta dos semanas para considerar negativo un cultivo.

En conclusión los abordajes basados en ácidos nucleicos son claramente superiores a las pruebas no moleculares (inmunofluorescencia, prueba rápida, cultivo), las pruebas rápidas son poco sensibles y no diferencian entre los subtipos de influenza.

IMAGENOLOGÍA EN NEUMONÍA POR INFLUENZA A H1N1

ESTUDIOS DE IMÁGEN

Dentro de los estudios de imagen la radiografía de tórax es el primer examen de imagen realizada para la evaluación de síntomas respiratorios agudos, suelen utilizarse sus dos variantes, radiografía de tórax y telerradiografía de tórax. Técnicamente una telerradiografía de tórax es la que se toma a 1.80 metros de distancia del paciente con alto kilovoltaje, de 90-120 y bajo miliamperaje (mA) 2.5 a 4 y en inspiración forzada. Desde 1984 los miembros de la Sociedad Fleischner han publicado un glosario con los términos apropiados para la descripción de los hallazgos de la radiología del tórax. El uso de la terminología precisa en la descripción de los hallazgos de la Radiología del tórax, permite uniformar conceptos de tal manera que se facilita la comunicación entre especialistas, se logra uniformidad en los criterios, se evita la imposición de conceptos incorrectos, así como el uso de términos en otros idiomas y se beneficia la enseñanza e investigación. A continuación describimos los términos más utilizados en éste trabajo.

Consolidación - El aire es reemplazado en los pulmones por los productos de la enfermedad, causando que el pulmón se solidifique. En las radiografías, se observa como una opacidad relativamente homogénea en el pulmón con poca o ninguna pérdida de volumen, borrado de los vasos sanguíneos pulmonares y, a veces, con la presencia de un broncograma aéreo.

Nódulo - Cualquier lesión pulmonar o pleural representada en una radiografía por una opacidad discreta, de 2 a 30 mm de diámetro, explícita o presuntamente mostrado, que se extiende en las tres dimensiones. Debe calificarse con respecto a opacidad (especialmente por presencia de calcificación), homogeneidad, características del borde, localización y número.

Patrón nodular - Una colección de innumerables opacidades pulmonares discretas pequeñas, aproximadamente circulares, que varían de tamaño entre 2 y 10 mm, generalmente de tamaño uniforme y de amplia distribución.

Patrón reticular - Una colección de innumerables opacidades lineales pequeñas que, en conjunto, tienen un aspecto de red (reticulación).

Patrón reticulonodular - Una colección de innumerables opacidades lineales pequeñas y nodulares pequeñas que, en conjunto, producen un aspecto compuesto, semejante a una red

con nódulos pequeños superpuestos. Los elementos lineales y nodulares usualmente son de magnitud similar.³⁹

Sin embargo, ante la alta sospecha clínica de neumonía y presencia de hallazgos radiológicos normales o dudosos, un creciente número de pacientes son sometidos a tomografía computarizada de alta resolución (TACAR). La descripción radiológica de la neumonía del virus de influenza A H1N1 ha sido limitada y en escasos reportes de casos. En el estudio de Pérez-Padilla et al. se describe que sus pacientes con influenza a H1N1 cursaron con opacidades alveolares bilaterales en parches.⁴⁰ Otros estudios más pequeños han descrito opacidades en vidrio esmerilado, áreas de consolidación, y en pequeño porcentaje derrame pleural como hallazgo en la tomografía computarizada. Del mismo modo, la neumonía de la gripe estacional se caracteriza por opacidades irregulares de vidrio esmerilado mal definidos y consolidación en la radiografía de tórax o TACAR. Otros estudios han reportado derrame pleural en raras ocasiones en pacientes con influenza estacional.⁴¹

En otro estudio realizado a diferencia de los anteriores el derrame pleural se presentó con frecuencia, en pacientes con neumonía por el virus H1N1 (nueve de cada 10 pacientes) y los hallazgos predominantes en la radiografía de tórax fueron consolidaciones bilaterales, opacidades en vidrio esmerilado, opacidades reticulares, similares a los reportados en la literatura anterior. Los hallazgos predominantes en la tomografía computarizada fueron opacidades en vidrio despulido, derrame pleural y áreas de consolidación. Se encontró también patrón en empedrado (crazy paving) en la TACAR manifestado por atenuación en vidrio esmerilado difuso, engrosamiento septal interlobular y líneas intralobulares superpuestas, éste hallazgo tiene una variedad de causas, entre ellas los trastornos infecciosos, neoplásicos, idiopáticos, por inhalación, y sanguíneos. Las enfermedades específicas que puede presentarse con un patrón de empedrado son neumonía por *Pneumocystis carinii*, carcinoma bronquioloalveolar mucinoso, proteinosis alveolar pulmonar, sarcoidosis, neumonía intersticial no específica, neumonía organizada, neumonía lipoidea exógena, hemorragia pulmonar y síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto. Vale la pena mencionar que estos hallazgos solo se encontraron en pacientes sometidos a terapia de oxigenación por membrana extracorpórea.⁴²

En el estudio de Ajlan et al. sus hallazgos radiológicos fueron opacidades en vidrio esmerilado y consolidación en la mayoría de sus pacientes, hallazgos similares a los

informes preliminares. Las zonas de mayor opacidad en vidrio deslustrado fueron el hallazgo más frecuente en su grupo de pacientes, siendo más común bilaterales que unilateral, así mismo algunas con placa normal inicialmente. Otra observación en estos pacientes fue progresión de las anomalías radiográficas sobre todo en la forma de desarrollar áreas multifocales de consolidación en el seguimiento.⁴³

Otros estudios más pequeños han descrito opacidades en vidrio despulido, áreas de consolidación y cierta cantidad de derrame pleural como hallazgo predominante en la tomografía de tórax.⁴⁴

Así mismo en otros los hallazgos predominantes en radiografía son similares a lo reportado mostrando consolidación del espacio aéreo bilateral y difuso, sin embargo, en la tomografía de alta resolución (TACAR) predominaron consolidaciones difusas y opacidades en vidrio despulido localizadas predominantemente en los lóbulos superiores.⁴⁵

MANEJO TERAPÉUTICO

La mayoría de los casos de influenza A H1N1 considerados leves, se manifiestan con síntomas menores, son autolimitados y no requieren tratamiento antiviral, solo sintomático. Si no se controla la enfermedad y persiste con fiebre asociado a factores de riesgo está recomendado iniciar tratamiento. Así mismo en pacientes en los que se justifique su uso, este debe iniciarse tan pronto se sospeche influenza, de preferencia antes de 48 horas de iniciado el cuadro ya que si se administra después es menos efectivo. El tratamiento no previene desarrollo de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) ni tormenta de citocinas, pero si necesidad de hospitalización, y en el caso de hospitalizados disminuye días de estancia intrahospitalaria, desarrollo de enfermedad grave y muerte. Actualmente se dispone de dos tipos de medicamentos aprobados, las amantadinas y antivirales inhibidores de la neuraminidasa.

Indicaciones de tratamiento.

Se recomienda el tratamiento antiviral cuanto antes para todas las personas con sospecha o confirmación de influenza que requieran hospitalización o que tengan una enfermedad progresiva, grave, o con complicaciones independientemente de la salud previa o del estado de vacunación.

El comienzo temprano del tratamiento antiviral se ha asociado con menores morbilidad y mortalidad. No se debe demorar mientras se esperan los resultados de las pruebas de diagnóstico.

Entre los pacientes ambulatorios se recomienda el tratamiento antiviral con un inhibidor de la neuraminidasa.

Las personas con mayor riesgo de complicaciones de influenza, basándose en estudios epidemiológicos de pacientes con influenza de temporada o influenza H1N1 de 2009, a quienes se recomienda tratamiento antiviral para infección presunta o confirmada por influenza, incluyen las siguientes:

Niños menores de 2 años de edad
Adultos de 65 años y mayores.
Personas con enfermedad pulmonar crónica, cardiovascula, renal, hepática, hematológica, trastornos metabólicos y enfermedades neurológicas y del neuro-desarrollo, de la médula espinal, del nervio periférico y musculares.
Pacientes con inmunosupresión
Embarazadas o mujeres en el posparto (2 semanas después del parto).
Menores de 19 años de edad que están recibiendo una terapia a largo plazo a base de aspirinas.
Indígenas estadounidenses y nativos de Alaska.
Personas con obesidad mórbida (índice de masa corporal \geq de 40).
Residentes de asilos de ancianos y de otras instalaciones de atención crónica.

La OMS ha recomendado tratamiento empírico con inhibidor de la neuraminidasa para todas las personas con infección por virus H1N1 2009 posible o confirmada que tienen un riesgo creciente de complicaciones de influenza. Varios estudios han demostrado que el tratamiento hasta 96 horas después de la aparición de la enfermedad en pacientes hospitalizados con influenza está asociado a un riesgo menor de resultados graves. Los productos experimentales administrados por vía parenteral incluyen peramivir y zanamivir. Peramivir es un inhibidor de la neuraminidasa experimental que tiene una actividad variable contra los virus de influenza A y B. Los pacientes que reciben medicamentos antivirales y no responden al tratamiento pueden tener infección con un virus resistente a los antivirales. Se ha informado de resistencia al oseltamivir, a veces una semana después del inicio del tratamiento, especialmente entre pacientes inmunocomprometidos con infección por virus H1N1 2009 que recibían tratamiento con oseltamivir.

Eficacia de la quimioprofilaxis después de la exposición

La quimioprofilaxis con inhibidores de la neuraminidasa después de la exposición debería reservarse para quienes hayan tenido contacto reciente con una persona con influenza. El personal de cuidados de salud que no ha sido vacunado y está expuesto por su profesión también son candidatos potenciales para quimioprofilaxis. Las amantadinas tienen un uso limitado para la prevención de la influenza. Las personas que reciben medicamentos antivirales para quimioprofilaxis todavía pueden contraer una infección por virus de la

influenza y transmitir el virus, aunque se haya prevenido la enfermedad clínica. Se ha descrito el desarrollo de la enfermedad causado por una infección por virus H1N1 2009 resistente al oseltamivir en personas que recibían quimioprofilaxis con oseltamivir.

Generalmente, la quimioprofilaxis posterior a la exposición para individuos, sólo se debería usar cuando se puede comenzar con los antivirales a las 48 horas de la última exposición y suele administrarse hasta 10 días después de la última exposición conocida a un contacto cercano que padezca influenza. Hay disponibles cuatro agentes antivirales para la influenza con licencia en Estados Unidos: amantadina, rimantadina, zanamivir y oseltamivir.

El zanamivir y el oseltamivir son antivirales relacionados, conocidos como inhibidores de neuraminidasa que actúan contra los virus de la influenza A y B. La amantadina y la rimantadina son medicamentos antivirales relacionados, conocidos como amantadinas. Efectivos en contra de los virus de la influenza A, pero no contra los virus de la influenza B, por lo tanto, no son recomendados actualmente para el tratamiento antiviral o la quimioprofilaxis de la influenza A

Duración del tratamiento antiviral: Se recomiendan 5 días de tratamiento. Regímenes de tratamiento más prolongados podrían ser necesarios en personas o pacientes gravemente enfermos que permanecen hospitalizados con inmunosupresión.

Adultos: Zanamivir. Aprobado por la FDA para adultos con enfermedad aguda sin complicaciones causada por el virus de la influenza A o B, y para la quimioprofilaxis de la influenza en adultos. No se recomienda el uso de zanamivir en personas con enfermedades subyacentes de las vías aéreas como asma o enfermedades pulmonares obstructivas crónicas. Oseltamivir. Aprobado por la FDA para tratamiento de adultos con enfermedad aguda sin complicaciones causada por el virus de la influenza A o B, y para la quimioprofilaxis de la influenza en adultos.

Personas mayores de 65 años: Oseltamivir y Zanamivir. No se recomienda ninguna reducción de la dosis de oseltamivir o zanamivir sólo por cuestiones de edad.

Amantadina. La dosis diaria no debe exceder los 100 mg para la quimioprofilaxis o el tratamiento del virus de la influenza susceptible a la amantadina, porque la función renal

disminuye a mayor edad. Para algunas personas mayores de edad, la dosis debe ser aún más reducida.

Rimantadina. En el caso de las personas de edad avanzada, la incidencia y gravedad de los efectos secundarios del sistema nervioso central (SNC) es sustancialmente más baja entre aquellos que toman una dosis de 100 mg/día de rimantadina que entre aquellos que toman dosis ajustadas de amantadina para la depuración renal. Sin embargo, las personas de edad avanzada que tienen una enfermedad crónica han tenido una mayor incidencia de síntomas gastrointestinales y del SNC y concentraciones séricas de 2 a 4 veces mayor que en personas sanas más jóvenes cuando se les ha administrado una dosis de 200 mg/día de rimantadina.⁴⁶

Embarazadas: El embarazo no debe ser considerado como una contraindicación para el uso de oseltamivir o zanamivir. Las mujeres embarazadas corren mayores riesgos de sufrir complicaciones por la infección de los virus de la influenza de temporada y en las últimas pandemias se registraron enfermedades graves entre los miembros de este grupo. El oseltamivir, zanamivir, rimantadina y amantadina son medicamentos "categoría C de embarazo", lo que indica que la información recopilada en estudios clínicos no es adecuada para evaluar plenamente la seguridad de estos medicamentos para las mujeres embarazadas. No se ha establecido ninguna relación causal entre el uso de estos medicamentos y los eventos adversos.

Se prefiere el tratamiento con oseltamivir para las mujeres embarazadas. Algunos proveedores pueden preferir el uso de zanamivir debido a la absorción sistémica limitada. Se deben tener en cuenta las complicaciones respiratorias que pueden estar relacionadas con el uso de zanamivir dada la administración por inhalación, en especial en mujeres que corren riesgo de padecer afecciones respiratorias. Se recomienda que las mujeres embarazadas reciban la misma dosis de antivirales que las mujeres no embarazadas.⁴⁷

JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por influenza en una enfermedad respiratoria aguda fácilmente contagiosa causada por el virus A H₁N₁, se disemina de forma rápida pudiendo dar con ello origen a pandemias por su alta virulencia. Causante de alta mortalidad a nivel mundial, México fue el primer país que mostro un fuerte crecimiento en los informes de pacientes que requerían hospitalización por neumonía y una serie inusual de muertes, lo que llevó a la sospecha de que se trataba de una nueva cepa de virus de la gripe en circulación. Se vincularon varios factores de riesgo incluyendo alta vulnerabilidad por falta de vacuna al inicio. Muchos de los pacientes afectados fueron considerados como previamente sanos, sin embargo, influyeron algunos factores de riesgo como el estado inmune de los pacientes, provocado por algunas patologías como la diabetes mellitus tipo 2, etc.

En muchos de los pacientes se documentaron algunas comorbilidades como hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neoplasias, embarazo, asma, tabaquismo y, en el caso específico de esta pandemia, pacientes previamente sanos y obesos. En México, este nuevo virus pandémico pareció afectar principalmente a la población joven. La mayoría de los casos de infecciones graves y mortales reportadas hasta junio del 2009 se presentó en adultos entre 30 y 50 años de edad. (WHO, 2009). En el caso de nuestro estudio influyó también el tipo de población que manejamos en el Hospital General de México, generalmente pacientes de bajos recursos económicos lo cual hace que sea población más vulnerable por varias causas incluyendo en estas patrón nutricional bajo que se reflejara en el desarrollo de diferentes patologías que los hacen gente más vulnerable de este tipo de infecciones como el causado por la infección por influenza A H₁N₁

Hasta el momento del inicio de la pandemia y el momento actual aún no se conoce el comportamiento exacto del virus sobre todo el patrón radiológico inicial de este tipo de infecciones, dentro de los auxiliares de diagnóstico la radiografía de tórax es estudio de inicial en la mayoría de las veces. Diferentes patrones radiológicos se describen en varias patologías mencionándose como patrón de afección o bien área afectada clásica dependiendo de la etiología o microorganismo causal de la enfermedad. Sin embargo, el comportamiento radiográfico de la neumopatía causada por el virus no está establecido y ha sido motivo de estudio por varios autores concluyendo como afección sugerente de este virus la afección basal bilateral con un patrón “en parches”. En este trabajo se encontró en la

mayoría de ellos, igualmente predominio de la afección bilateral en conjunto con la afección del cuadrante superior derecho, patrón que es poco común en infección por otro microorganismo. Esto se considera secundario a que el lóbulo superior izquierdo es el único que tiene irrigación diferente a los demás lóbulos pulmonares. Esto solo es una hipótesis que pudiera explicar el tipo de afección y por ello se realizó este tipo de estudio, en el cual se compararía la afección entre los diferentes cuadrantes en los que se divide la radiografía de tórax al momento de su estudio.

OBJETIVOS

General

Describir la presentación radiológica y desenlace de los pacientes con infección por influenza A H1N1 en pacientes del Hospital General de México.

Específicos

Describir el patrón radiológico inicial y final de afectación.

Describir el predominio de la zona de afectación radiológica.

Describir los factores que influyeron en el desenlace del paciente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio. Estudio ambispectivo, observacional, longitudinal, de cohorte.

Sitio. Unidad de Neumología del Hospital General de México, O.D.

Pacientes. Pacientes mayores de 15 años ingresados con probable diagnóstico de influenza A H1N1.

Periodo. Mayo del 2009 a enero del 2011.

Procedimiento. Al ingreso. Demografía, historia clínica y toma de muestra para PCR para virus de la influenza a H1N1 por parte del personal de epidemiología.

Dentro de las primeras 24 horas. Radiografía de tórax.

A las 24 horas. APACHE II y Bruselas.

Diariamente durante su estancia. Bruselas y paraclínicos.

Al egreso del servicio. Radiografía de tórax.

Al egreso hospitalario. Motivo de alta (mejoría o defunción).

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

Pacientes atendidos en el servicio de neumología del Hospital General de México durante el periodo de tiempo mencionado con PCR positiva a AH₁N₁.

Criterios de exclusión:

Pacientes atendidos en la Neumología, con sospecha de A H₁N₁, y PCR negativo.

Criterios de eliminación:

Pacientes con PCR positiva, que no tuvieron registros en expediente clínico.

VARIABLES.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDIDA
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento, hasta la muerte del individuo.	Cuantitativa, de razón, discreta	Es el tiempo de vida de un individuo expresado en ciclos de 12 meses.	Años.
Sexo	Conjunto de seres pertenecientes a una condición orgánica. Masculino o femenino.	Continua	Masculino o femenino.	Orgánica/funcional.
PCR Positivo	Resultado de la determinación de proteínas por medios de inmunofluorescencia.	Cuantitativa.	Reacción al cambio de color fluorescente de algún producto proteico.	Miligramos sobre decilitro. Mg/dl
Índice de Masa Corporal	Es una medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo.	Cuantitativa	Se obtiene de la división del peso en kg del individuo entre la talla al cuadrado.	Kg / m ²
Téle de tórax de ingreso.	Procedimiento para hacer fotografías del interior de un cuerpo por medio de los rayos X. (ondas electromagnéticas penetrantes producidas por emisión de electrones internos del átomo).	Independiente, Ordinal.	Es producto de la impresión o digitalización fotográfica de una imagen del contenido torácico.	0.06 Rads. Adecuados para téle de tórax.
Creatinina al ingreso hosp.	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación del desecho del metabolismo normal del músculo. Filtrado por el riñón, excretada por la orina.	Cuantitativa Continua Dependiente	Indicador común de la función renal.	Miligramos por decilitro. Mg/dl
Apache II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation	Continua Dependiente Cuantitativa.	Es el producto resultante de la temperatura corporal, la frecuencia respiratoria y cardiaca, las mediciones de bicarbonato, sodio, potasio y hematocrito. Además de la presión arterial media, FIO 2, pH arterial, creatinina sérica, leucocitos. La escala de Glasgow y la insuficiencia orgánica.	0-30 escala dependiente de la sumatoria de valores.
Bruselas	Escala de puntuación de gravedad.	Continua Dependiente Cuantitativa	Integra datos clínicos en una variable numérica para predecir el curso de un paciente.	Sistema predictivo estadístico.
Comorbilidades	Presencia de uno o más trastornos además de la enfermedad primaria. (adicionales).	Continua Independiente	Enfermedades adicionales, previamente o agregadas al padecimiento actual.	Diagnóstico de otros trastornos.
Sintomatología	Conjunto de los síntomas de una enfermedad.	Independiente	Valor clínico de la presentación de una enfermedad.	Síntomas agregados.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis todos los datos fueron resumidos y se muestran como media y desviación estándar estrictamente para las variables continuas y como un número más el porcentaje de individuos en cada grupo para las variables categóricas. La comparación de variables continuas entre grupos se realizó usando la prueba independiente de *t*-Student para las variables de distribución normal. Las variables categóricas de frecuencia fueron comparadas mediante la prueba X^2 o en el caso de tener menos de 5 observaciones por categoría se utilizó la prueba exacta de Fisher. Los análisis fueron considerados significativos si el valor de *P* era menor a 0,05 (dos colas). Para el análisis se utilizó el paquete estadístico STATA 8.0 (*Stata 8.0, Stata Corp; College Station, TX*).

RESULTADOS

Durante el período analizado de mayo del 2009 a enero de 2011 se recibieron al servicio de neumología 60 pacientes con sospecha de influenza A H₁N₁, 36 fueron confirmados, de estos se contó con registro de 26 pacientes los cuales conforman nuestro diseño muestral. Del total de la muestra de pacientes 16 fueron mujeres (61.54%). De los 26 pacientes incluidos 20 provenían del servicio de Urgencias (76.92%) y 5 de piso de hospitalización (19.23%). El tipo de alta fue por mejoría en 13 pacientes (50%) y 13 por defunción (50%). Se ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios (UCIR) 16 pacientes (61.54%), de los cuales egresaron 13 por defunción (81.25%) y 3 por mejoría, los otros 10 ingresaron y egresaron de piso. (Tabla 1).

La edad media fue 38.6 ± 14.8 años (17-77 años) (Reporta todos los valores que tengan DE (con un solo decimal) y rango de la manera que te escribí la edad media), en cuanto al peso se encontró promedio de 79.57 ± 16.6 (44.125), el IMC promedio fue $30.65 \text{ Kg/m}^2 \pm 5.4$ (18-40). En cuanto a los días de estancia hospitalaria el promedio fue de 14.73 ± 12.4 (2-48) días. De los 16 pacientes que ingresaron al servicio de UCIR, el promedio de días estancia hospitalaria en dicho servicio fue de 13.56 ± 14.6 (0-47), la calificación de APACHE II que se realizó a su ingreso a UCIR promedio fue $12.5, \pm 5.9$ (1-21), de los pacientes que tuvieron ventilación mecánica invasiva, el promedio en días fue 11.71 ± 8.80 (1.29) Tabla 2.

Las características de los pacientes que ingresaron a la UCIR son las siguientes: 13 pacientes se manejaron con aminas (81.25%), mismos que cursaron con hipoxemia a su ingreso por índice de kirby menor a 200 con el mismo porcentaje. 14 pacientes se manejaron con ventilación mecánica invasiva (87.5) y solo a dos de ellos se les realizo traqueostomía (13.33%). A su ingreso se determino creatinina a los 26 pacientes, promedio fue $1.2 \text{ mg/dl} \pm 0.6$ (0.6-2.9) (Tabla 4). Específicamente 11 pacientes tuvieron creatinina mayor a 1mg/Dl, (42.31%), solo uno se dializo (3.85%). La falla orgánica múltiple fue valorada con la escala de bruselas, en la evaluación inicial solo tres pacientes tuvieron menos de 6 puntos, 3 tuvieron seis puntos (18.75%) 1 paciente (6.25%) uno 7 puntos,(6.25%) 2 tuvieron 8, dos 9 y dos 10 puntos con un 12.50% cada uno de ellos, la valoración de su último día de estancia en UCIR fue la siguiente; 6 pacientes con menos de 6 puntos, uno con 6, (6.67%), 4 con 8 ((16.67%) 1 con 9, (6.67%), 1 con 12, (6.67%, 1 con 13 (6.67%)y 1 con 15 puntos (6.67%).

El tratamiento antiviral (oseltamivir) se administró a 25 pacientes (96.15%), (uno falleció unas horas después de su ingreso a la UCIR). Las dosis que se manejaron fue de 150 mg cada 24 horas en 10 pacientes (40%), y de 300 mg cada 24hrs en 15 de ellos (60%), en total 13 pacientes (52%) recibieron tratamiento 10 días y 8 (32%) 5 días. El 69.23% se manejo con esteroide como parte del tratamiento de la neumonía, la dosis que se manejo con más frecuencia fue 240mg en 9 pacientes, (39.13%) la hidrocortisona fue la más utilizada en un 76.92% de los casos y metilprednisolona en el 15.38%. De los pacientes intubados 11 (78.57%) tuvieron neumonía asociada a ventilador. (Tabla 3)

De acuerdo a la biometría hemática tenemos promedio de leucocitos al ingreso de $5.91, \pm 2.2$ (2.2-11.1) observándose elevación al egreso, en promedio 11.87 ± 8.1 (3.4-32.5), el comportamiento de los neutrofilos fue el siguiente, al ingreso promedio de 74.71%, ± 14.4 (38-97), la elevación en las subsecuentes no fue significativa con respecto a la inicial, el promedio fue 76.83%, ± 16.6 (39-92), los linfocitos iniciales en promedio 15.58 ± 11.5 (2-54) con tendencia hacia la linfopenia durante la estancia hospitalaria con promedio 12%, ± 11.7 (2-49), la mayoría evoluciono hacia anemia con una hemoglobina (hb) inicial promedio de $13.30, \pm 2.4$ (9.5-18) y disminuyendo durante la estancia hospitalaria en promedio a 10.88 ± 2.9 (7-16) las plaquetas iniciales en promedio fueron de 190,000, ± 71.4 (66-414) se mantuvieron durante su estancia hospitalaria en promedio en $183,000 \pm 113,0$ (6-436,000) . Se observo elevación de CPK y DHL, promedio de CPK 689.2 ± 1065.1 (33-4043) en una segunda determinación hubo promedio 745 ± 623 (12-1610) la DHL el promedio inicial 945 ± 1915.4 (158-9180) Tabla 4

En comorbilidades se considero lo siguiente, 30.77% para el tabaquismo. EPOC, 2 casos (7.69%), cáncer metastásico e inmunosupresión 1 (3.85%), al igual que la hepatitis B. DM 2, 4 casos (15.38%,) hipertensión arterial y alcoholismo en el 19.23%, tuberculosis un 7.69% de los pacientes Tabla 5

La presencia o ausencia de síntomas fue la siguiente, teniendo como mayor porcentaje la fiebre en un 96.15 % (25 pacientes), enseguida la disnea con un 92.31% la tos seca y el esputo promediaron 76.92%, 65.38% tos húmeda, dentro del 57.69 % se presento dolor de garganta, mialgias y cefalea. Escalofrío 53.85% Artralgias en un 50%, anorexia 38.42%. Dolor ocular 34.62%, diaforesis 30.77% hemoptisis 26.92 %, náuseas 23.08%, vómito en el 11.54% al igual que diarrea. Tabla 6

Los gérmenes más involucrados en lavados bronquiales fueron; en 5 no hubo desarrollo bacteriano, 2 con *Candida albicans* en 18.18%, *Pseudomonas auruginosas* + *Acinetobacter baumannii* en el 9.09%, *Staphylococcus aureus* + *Acinetobacter baumannii* 9.09%, 1 con *S. aureus* (9.09%), 1 con *Rastonia paucula* (9.09%). De algunos pacientes solo se contó con cultivo de expectoración *Streptococcus viridae* en 2 pacientes (33.33%), 1 con *Acinetobacter baumannii* en un paciente (16.67%) y uno con *Cándida albicans* (16.67%). Tabla 7

El manejo antibiótico se basó en un esquema empírico al ingreso que se modificó conforme a cultivos y antibiograma, los 26 pacientes (100%) recibieron algún tipo de antibiótico, 6 pacientes recibieron un solo antibiótico (25.08%), 7 dos antibióticos (29.17%), 4 recibieron 3 antibióticos (16.67%), 1 tuvo 4 (4.17%) y 1 tuvo 5 (4.17%), 2 recibieron 6 diferentes (8.33%), 2 recibieron 7 (8.33%), y una paciente de larga estancia hospitalaria tuvo 13 tipos de antibióticos (4.17%) Tabla 8

Todos los pacientes tuvieron una telerradiografía de tórax a su ingreso, se revisó la afección de cada una de ellas valorando patrón predominante y cuadrantes afectados para lo que se dividió en 4 cuadrantes: cuadrante inferior derecho (CID), cuadrante inferior izquierdo (CII), cuadrante superior derecho (CSD), cuadrante superior izquierdo (CSI). Se observó que al ingreso 10 pacientes tuvieron presentación en parches (38.46%), le sigue 5 con patrón nodular (19.23%), 5 patrón reticulonodular (19.23%), 3 con consolidación (11.54%), dos pacientes tenían telerradiografía normal (7.69%), y solo uno derrame pleural unilateral (3.85%). En cuanto al cuadrante afectado que predominó al ingreso, tenemos con mayor frecuencia CID+ CII en conjunto, es decir las bases en 15 pacientes con 62.5%, las bases en conjunto con CSD en 6 pacientes (25.00%) con menor frecuencia el cuadrante superior izquierdo (4.17%) al igual que la afección de los cuatro cuadrantes en conjunto. Se valoraron los mismo parámetros en la telerradiografía al egreso (mejoría o defunción) de cada paciente, en cuanto al patrón predominante fue consolidación en 9 pacientes (34.62%) seguida de telerradiografía normal, 9 pacientes (34.62%), patrón nodular 2 pacientes (7.69%), reticular 2 pacientes (6.67%) retículo-nodular 2 pacientes (6.67%), en parches 1 paciente (3.85%) y 1 con derrame pleural unilateral (3.85%). De los cuadrantes afectados al egreso predominó la afección de CID + CII + CSD simultáneamente en 5 pacientes (29.41%), seguido por CID + CII simultáneo (bases), 4 pacientes 23.53% al igual que CID + CII + CSD + CSI en 4 pacientes (23.53%), la afección en CID + CII + CSI (11.76%) y en CII se vio solo

en 2 pacientes (11.76%). La afección bilateral al ingreso se vio en 22 casos (84.61%), unilateral 2 pacientes (7.69%), normal al ingreso 2 pacientes (7.69%). Al egreso, los pacientes con radiografía anormal son 17 (65.39%), normal al egreso 9 (34.62%) y bilateral al egreso 15 con un 88.23%. Tabla 9.

Al analizar los pacientes que estuvieron en terapia contra los que se manejaron en piso encontramos, la afección radiológica era más extensa, es decir, afectaba mas porcentaje o cuadrantes de la radiografía que los que no ingresaron a terapia, predominando en ellos la afección de mínimo dos cuadrantes, sobre todo ambas bases y se observo extensión de la afección a otros cuadrantes durante su estancia hospitalaria predominando entre ellos la afección de ambas bases más el CSD y con mucho menor frecuencia la afección de CSI. En cuanto al patrón de afección se observo al ingreso en la mayoría infiltrado en parches, bilateral y algunos con afección nodular, al egreso predominó la consolidación en los que estuvieron en terapia y fallecieron y 9 con placa normal en los que permanecieron en piso y egresaron por mejoría. Tabla 10 y 11.

Cuando se comparó los patrones radiológicos de ingreso con los de egreso no se encontró significancia estadística en la afección de estos. Tabla 12.

En la relación de acuerdo al tipo de alta (mejoría-defunción), se encontró que el promedio de edad en años de los pacientes que egresaron por mejoría fue 33.92 ± 11.1 en comparación con los pacientes que egresaron por defunción con 43.3 ± 16.9 , con significancia estadística ($P=0.05$). La media de IMC, no mostró diferencia estadística entre el grupo de mejoría y el grupo de defunción ($p=0.14$). Hubo significancia estadística en la creatinina de ingreso ($P=0.006$) promedio a ingreso 0.9 ± 0.28 , comparada con los pacientes que no sobrevivieron en los que se encontró media de 1.5 ± 0.7 . El promedio de APACHE II para el grupo que sobrevivió fue 5 ± 2.6 comparada con 14.23 ± 5.0 del grupo que falleció ($P=0.004$). La dosis de oseltamivir que se dio al grupo que sobrevivió en promedio fue 219mg en 24hrs ± 77.8 los 12 pacientes del grupo que falleció recibieron en promedio 262mg/24hrs ± 67.8 sin significancia estadística en ésta variable ($P=0.07$). Se encontró significancia estadística en cuanto a la falla multiorgánica valorado por escala de Bruselas; ($P=0.02$) el promedio en los pacientes que sobrevivieron fue 2.66 ± 2.3 comparada con 6.61 ± 2.9 en los pacientes que fallecieron. La última determinación de Bruselas con la que contó cada paciente al egreso en el grupo de los pacientes que mejoraron fue de 0.66 ± 1.1 , en comparación con el promedio

del grupo que falleció que fue de 8.25 ± 3.6 en la que se encontró significativa estadística ($P=0.002$). El promedio de antibióticos fue 2.45 ± 1.4 en pacientes que egresan por mejoría y de 4.0 ± 3.4 en los que fallecieron sin significancia estadística ($P= 0.08$). La CPK (mg/DI) promedio al ingreso en el grupo de los que sobrevivieron fue 78.6 ± 31.5 comparada con 994.5 ± 1205 en el grupo que falleció con significancia estadística entre ambos ($P= 0.05$). Los leucocitos de ingreso en el grupo que sobrevivió en promedio fue 6.68 ± 2.0 y de 4.9 ± 2.2 en los del grupo que egreso por defunción ($P= 0.9$), la determinación de leucocitos al egreso comparada entre el grupo que sobrevivió y que falleció tuvo significancia estadística. ($P=0.01$). La cuenta de linfocitos que comparo a ambos grupos al ingreso no fue significativa ($P=0.20$), comparada con 5.12 ± 2.0 en el grupo que falleció que tuvo significancia estadística ($P= 0.004$). No hubo significancia estadística en la hemoglobina, hematocrito ni en las plaquetas entre ambos grupos. Tabla 13.

El estudio comparativo entre pacientes que egresaron por mejoría y por defunción mostro significancia estadística en algunas variables. De los pacientes que estuvieron solo en hospitalización en piso 10 egresaron por mejoría (38.46%) y ninguno por defunción, de los 16 que ingresaron a terapia intensiva egresaron 3 por mejoría y 13 por defunción con una $p < 0.001$.

También se encontró una asociación importante entre la sintomatología y la defunción, entre las cuales sobresalen las artralgias, las cuales predominaron en los que fallecieron ($p=0.05$) con un OR de 5.06 (IC 0.74-36.9), de los pacientes que tuvieron mialgias fallecieron 10 (76.9%) y 5 mejoraron (38.46) con significancia estadística ($P=0.05$) OR 5.33 (IC 0.75-4.43.0). Igualmente, la fatiga se considero riesgo, en los que fallecieron se presento con más frecuencia (84.62%) comparando con un 38% que tuvo fatiga y mostró mejoría. ($p=0.04$). La hemoptisis también se observo con mas frecuencia en los pacientes que fallecieron (46.15%) comparada con los que mejoraron (7.69%) igualmente con significancia estadística ($P= 0.039$) OR 10.28, (IC 0.86-511). De los cuadrantes afectados en la radiografía de tórax solo hubo significancia estadística para los pacientes que presentaron afección del cuadrante inferior derecho ($P= 0.03$), OR 10.28 (IC 0.86-511). En la afección de cuadrante superior izquierdo no hubo significancia estadística ($P=0.013$) Tabla 14.

El tipo de patrón mostró distribución diferente por motivo de egreso, predominando en el grupo de defunción la consolidación en 9 pacientes (69.23%), y en el grupo de mejoría el

patrón normal 9 pacientes (69.23%), la diferencia entre los patrones fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$), Tabla 15.

El sitio de afección que predominó en el grupo de defunción fue la combinación de CID+CII+CSD (38.46%), seguido de CID+-CII+CSD+CSI (30.77%), en contraste con el grupo de mejoría en quienes había combinación CID+CII (50%); esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.013$), Tabla 16.

Al analizar la afectación por lateralidad al egreso, se encontró que el 84.62% tuvo afectación bilateral, correspondiendo el 50% al total del grupo de defunción y el 34.62% al grupo de mejoría, esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.04$), Tabla 17

DISCUSIÓN

Durante el período de mayo del 2009 a enero de 2011 se recibieron al servicio de neumología del HGM, 60 pacientes con sospecha de influenza A H₁N₁, 36 fueron confirmados, de estos se contó con registro de 26 pacientes los cuales conforman nuestro diseño muestral. En nuestra población de estudio predominó la afección del sexo femenino, ésta fue de 61.54% similar lo descrito en la literatura sobre el comportamiento que tuvo la influenza A H₁N₁ 2009. La mayoría fueron pacientes jóvenes y en edad productiva con una media de edad de 38.6 años. Al comparar la edad en años por tipo de alta, se encontró un promedio en los que egresaron por mejoría de 33.92,±11.1 comparada con los que egresaron por defunción de 43.3 ± 16.9, con significancia estadística ($P=0.05$) lo que nos indica que los pacientes más jóvenes sobrevivieron más. Poco más de la mitad (61.54%) se ingreso al servicio de UCIR, el APACHE promedio de la muestra fue de 12.5, el promedio para el grupo que sobrevivió fue 5 ± 2.6 y de 14.23 ± 5.08 para el grupo que falleció ($P=0.004$) encontrando que también fue otro factor que nos ayuda a predecir el desenlace de los pacientes, esto no es nuevo ya que es sabido que APACHE II alto indica mayor porcentaje de mortalidad y el puntaje obtenido en ellos lo corroboró. Los pacientes que cursaron con falla respiratoria grave fueron los que se manejaron en unidades de cuidados intensivos, la literatura reporta que de los pacientes ingresados a terapia intensiva aproximadamente 70% requiere ventilación mecánica, en nuestro estudio fue el 87.5% del total que ingreso a la UCIR, de ellos el 81.25% curso con hipoxemia grave y posteriormente desarrollo de SIRA, mismos que se manejaron con aminas debido a las malas condiciones al ingreso, cursando en promedio con 11.71 días de ventilación mecánica. También la presencia de comorbilidades se asocio con la gravedad y riesgo de complicaciones. en nuestros pacientes predominó el tabaquismo (30.77%), en esta pandemia éste se vió asociado con desarrollo de linfopenia, elevación de DHL y desarrollo de insuficiencia renal, conjunto de factores que se han ligado a mal pronóstico y desde ese punto de vista con deterioro de la respuesta inmune, le siguen hipertensión arterial y alcoholismo en mismo porcentaje (19.23%), diabetes mellitus tipo 2 (15.38%), así como sobrepeso y obesidad (IMC promedio 30.65), se menciona en la literatura que en esta pandemia específicamente se vieron afectados pacientes con obesidad,^{18,19} en éste estudio no hubo significancia estadística ($p=0.14$) para ésta variable, pero por IMC todos los afectados tuvieron sobrepeso

y/o obesidad. En cuanto a la creatinina de ingreso hubo significancia estadística para quienes desarrollaron falla renal, ($P= 0.006$) con creatinina a su ingreso en promedio 0.9 ± 0.2 en los que egresaron por mejoría comparada con los que no sobrevivieron en los que se encontró media de 1.5 ± 0.7 . Igual que la CPK (mg/Dl) el promedio al ingreso en el grupo de los que sobrevivieron fue 78.6 ± 31.5 comparada con 994.5 ± 1205 en el grupo que falleció con significancia estadística entre ambos ($P= 0.05$) concluyendo, que a mayores cifras de creatinina y CPK peor pronóstico incluso fallecimiento. Otro y factor que se ha descrito en la literatura es el comportamiento de la serie blanca y roja de la biometría hemática, se menciona que los pacientes cursan con leucopenia, linfopenia y anemia y algunos posteriormente se sobreinfectan con elevación subsecuente de leucocitos, hecho que se dio en éste grupo de pacientes. Observamos que al ingreso los leucocitos en el grupo de pacientes que sobrevivió en promedio fue 6.68 ± 2.0 y de 4.9 ± 2.2 en los del grupo que egreso por defunción lo cual quiere decir que probablemente las cifras bajas de leucocitos influyeron en el hecho de infectarse, pero no encontramos significancia estadística ($P= 0.9$) sin embargo, durante la evolución de los pacientes hubo modificaciones en la BH y al analizar la determinación de leucocitos al egreso y comparar entre el grupo que sobrevivió con el que falleció se encontró leucocitos de 8.0 para el grupo que sobrevivió comparada con 17.0 en los que fallecieron infiriendo que tuvo relación la sobreinfección agregada, esto con significancia estadística ($P=0.01$). La comparación de linfocitos entre ambos grupos al ingreso no fueron significativa ($P=0.20$), pero al igual que los leucocitos en la última determinación se encontró significancia estadística ($P= 0.004$) observándose progresión hacia la linfopenia durante su evolución que tal como algunos otros estudios lo reportan se asoció con incremento de la mortalidad hospitalaria.³⁵ Aunque en hemoglobina, hematocrito y plaquetas no hubo significancia estadística, vale la pena mencionar que en la mayoría de los pacientes se observó anemia, Jain y cols informan que en sus pacientes ésta no tuvo implicación en la morbi-mortalidad, a diferencia de la trombocitopenia de la cual su disminución también se asoció a con incremento en la mortalidad,³⁵ similar a lo sucedido con nuestros pacientes. La falla multiorgánica se midió con escala de Bruselas, la cual se calculó diariamente en la UCIR, se comparó entre pacientes egresados por mejoría con los egresados por defunción con significancia estadística ($P=0.02$), el promedio de puntos al ingreso en los pacientes que sobrevivieron fue 2.66 ± 2.3 y de 6.61 ± 2.9 en los que

fallecieron. En la última determinación con la que contó cada paciente al egreso en el grupo de los pacientes que mejoraron fue de 0.66 ± 1.1 , y el promedio del grupo que falleció que fue de 8.25 ± 3.6 con significativa estadística ($P=0.002$) tomado como punto de cohorte 6 para mejoría vs defunción lo que correlaciona con nuestros resultados. El tratamiento con antivirales se inicio desde su ingreso de forma empírica, al inicio con dosis de 150 mg/24hrs reportado por la literatura como dosis ideal para ese momento, posteriormente se incremento a 300mg/24hrs ante la poca respuesta con la primera dosis, sin impacto en la sobrevida ni significancia estadística en ésta variable ($P=0.07$). Se inicio tratamiento con varios antibióticos desde su ingreso, en conjunto con el antiviral, los más comunes fueron ceftriaxona, claritromicina y levofloxacino. Los antibióticos utilizados en promedio fue 2.45 ± 1.4 en pacientes que egresan por mejoría y de 4.0 ± 3.4 en los que fallecieron ($P= 0.08$). Hubo 11 pacientes que desarrollaron neumonía asociada a ventilación mecánica, los microorganismos que más comúnmente encontramos son similares a los reportados en la literatura *Pseudomona aeruginosas*, *Acinetobacter baumannii* y *Staphylococcus aureus*. Egresaron de UCIR 81.25% por defunción con una estancia promedio de 13.56 días. El 38.46% se trato en hospitalización los cuales egresaron todos por mejoría. En el estudio de Galit Aviram et al,⁴⁸ cuando ellos analizan edad, sexo, comorbilidades y síntomas no encontraron significancia estadística en su estudio, a diferencia del nuestro donde se correlacionaron todos los síntomas comparándolos entre pacientes que sobrevivieron contra los que fallecieron encontrando significancia estadística para artralgias ($P=0.05$), OR 5.06 (IC 0.74-36.9), observándose en 9 pacientes de los que fallecieron y solo en 4 de los que mejoraron, de igual forma para mialgias se encontró en 10 pacientes que fallecieron y solo en 5 de los que mejoraron, ($P=0.05$) OR 5.33 (IC 0.75-43.0), cefalea, fatiga y hemoptisis tuvieron comportamiento similar, considerándose estos síntomas como de riesgo y el no tenerlos como protector, el resto de sintomatología no mostro significancia estadística. Las grandes series reportan mialgias, artralgias como síntomas principales, sobretudo en miembros inferiores, ellos no lo asocian a elevación de enzimas musculares, característica que difiere de nuestro estudio donde si se encontró elevación en la mayoría de ellos, otro síntoma que se menciona como frecuente es la cefalea.³³

Existen pocos artículos que reportan las características en imagen para esta infección por influenza a H₁N₁, sobre todo no se ha descrito un comportamiento radiológico característico

de ésta. Hasta el momento lo que se reporta en la mayoría de los estudios es la afectación de ambas bases pulmonares, infiltrados en parches, nodulares, reticulares y consolidación en la mayoría de los casos reportados, lo cual no varía con respecto a éste estudio. Observamos que los pacientes que tenían más afección en la radiografía fueron los que ingresaron a UCIR, requirieron ventilación mecánica, desarrollaron SIRA y fallecieron, es decir, a mayor afección radiológica más posibilidades de fallecer. Se examinó por dos tipos de expertos el tipo de infiltrado y zona de ocupación que tenía la placa de tórax al ingreso y egreso. Al ingreso se encontró predominio de infiltrado en parches, bilateral, que tienden a confluir, (38.46%) seguido de infiltrado nodular que se caracterizaban en su mayoría por nódulos pequeños mal definidos, confluentes así como y retículo nodular (19.23%), sin embargo, durante su estancia hospitalaria se modificaron las características, al egreso predominó el patrón de consolidación (34.62%) esto en los pacientes que fallecieron y cursaron con neumonía asociada a ventilación mecánica. Le siguió egreso con radiografía normal (34.62%) que se encontró en su mayoría en los pacientes que se manejaron fuera de la UCIR y que tuvieron menos complicaciones correlacionando con menor afección en la radiografía de ingreso, en ellos predominó la afección de las bases pulmonares (62.50%). (Tabla 11). Nuestros resultados son similares a los descritos en la literatura, en el estudio de Pérez Padilla et al,⁴⁰ encontraron con más frecuencia opacidades alveolares bilaterales en parches⁴⁰. Algunos otros encontraron derrame pleural en raras ocasiones⁴¹ igual que los nuestros (solo un caso), a diferencia del estudio de Thomas Henzler,⁴² encontró que el derrame pleural se presentó con frecuencia en sus pacientes (9 de cada 10), también reporta consolidación como patrón radiológico predominante acompañado de opacidades en vidrio esmerilado y opacidades reticulares. Ajlan et al,⁴³ encontró opacidades en vidrio esmerilado y consolidación en la mayoría de sus pacientes, siendo más común bilaterales que unilateral, en nuestro estudio los 13 pacientes que fallecieron tuvieron afección bilateral. Thomas Henzler,⁴² también reporta que hubo radiografías normales inicialmente dato parecido al nuestro. Otra observación en sus pacientes fue progresión hacia desarrollar áreas multifocales de consolidación en el seguimiento que igualmente se equipara al nuestro. Al comparar los patrones radiológicos de ingreso con los de egreso y analizarlo por separado, estadísticamente no se encontró significancia entre ambos (Tabla 12). En cambio en el análisis del tipo de patrón al egreso hubo distribución diferente por motivo de egreso

(mejoría vs defunción), predominó en el grupo de defunción la consolidación en 9 pacientes y todos ellos fallecieron (69.23%), en el grupo que mejoró predominó radiografía normal en 9 pacientes (69.23%), la diferencia entre los patrones fue estadísticamente significativa [($p < 0.001$), Tabla 15] tomando como factor de riesgo la evolución hacia consolidación.

Para el estudio, la radiografía de tórax Galit Aviram et,⁴⁸ la dividieron en seis cuadrantes, nosotros lo dividimos en cuatro (CID, CII, CSD, CSI). Al ingreso hubo afección de predominio en bases pulmonares (CID+CII). Se analizaron cada uno por motivo de egreso (mejoría vs defunción) mostrando que la afección de ambas bases acompañado de CSD (38.46%), seguido de afección de los cuatro cuadrantes fue lo que predominó en los pacientes que fallecieron, en los 13 que sobrevivieron se afectaron con más frecuencia las bases, solo en 2 pacientes y hubo 9 con placa normal al egreso, es decir, en éste grupo la afección radiológica fue poca al egreso. A diferencia del estudio de Galit Aviram et,⁴⁸ en el que no encontraron significancia estadística en estas variables, en el nuestro si la tuvo. (TABLA 16). La afección bilateral predominó en el grupo que falleció (50%) a diferencia del grupo que mejoró, (34.62%) con significancia estadística ($P=0.04$), que también es similar a lo que reportan algunos estudios.⁴⁵ En nuestros casos no fue posible toma de tomografía a todos los pacientes, lo descrito en este tipo de imagen en los estudios en los que se ha realizado es vidrio despolido, áreas de consolidación y cierta cantidad de derrame pleural,⁴⁴ algunos otros reportan patrón similar con consolidaciones difusas y opacidades en vidrio despolido pero difieren en cuanto a la localización encontrándose predominantemente en los lóbulos superiores.⁴⁵ Nosotros solo contamos con tomografía de alta resolución de 4 pacientes realizadas un mes después de su egreso, en éstas se encontró engrosamiento pleural y nódulos, sobre todo subpleurales, atelectasia, cavitación, patrón reticular y bronquiectasias por tracción (imagen 1,2), no hubo imagen de derrame pleural, como se mencionó fueron realizadas a un mes de su egreso. Vale la pena mencionar que al igual que en nuestros pacientes algunos otros también observaron en pacientes que sobrevivieron que las opacidades pulmonares usualmente remitían durante la convalecencia, y algunas pueden progresar a opacidades lineales (bandas parenquimatosas). Concluyendo que estas opacidades lineales probablemente representan neumonía organizada.

CONCLUSIONES.

Los hallazgos en la literatura sobre imagen en radiografía de tórax por infección de virus de influenza a H₁N₁ son escasos, en la literatura consultada predominan infiltrados nodulares en parches, bilateral pero no son característicos de éste tipo de infección, debe realizarse un análisis integral del paciente valorando comorbilidades, cuadro clínico con los síntomas mencionados y valorar en conjunto exámenes de laboratorio pudiendo encontrarse variación en la serie blanca y roja, elevación de azoados y CPK, en conjunto con una radiografía de tórax. En este estudio llamó la atención que el porcentaje de afección radiológica tuvo correlación en la supervivencia del paciente, y que independientemente del patrón inicial de la radiografía de tórax la evolución del mismo hacia SIRA y finalmente consolidación puede significar mal pronóstico en la evolución o mejoría del paciente. Así mismo vimos que en los pacientes que fallecieron predominó la afección de dos cuadrantes o más, particularmente los dos cuadrantes inferiores acompañado del cuadrante superior derecho, llamó la atención que el cuadrante superior izquierdo se afectó menos que el cuadrante superior derecho, lo único que se encontró a diferenciara entre los cuadrantes es, dado que la ocupación del cuadrante superior izquierdo esta dad por el lóbulo superior izquierdo y que su drenaje linfático es le único que es independiente de el del resto de los lóbulos pulmonares lo que probablemente influya al respecto pero no está considerado en la literatura y que puede ser objeto de estudio

TABLAS

Tabla 1. DESCRIPCIÓN POR GÉNERO, PROCEDENCIA Y TIPO DE ALTA DE UCIR

	<i>Variable</i>	<i>No</i>	<i>%</i>
Sexo	Mujer	16	61.54
Procedencia	Urgencias	20	76.92
	Piso	5	19.23
	Otra Terapia	1	3.85
Ingreso a UCIR	Si	16	61.54
	No	10	38.46
Tipo de Alta de UCIR	Mejoría	3	18.75
	Defunción	13	81.25
Alta General	Mejoría	13	50
	Defunción	13	50

UCIR: Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios.

Cuadro 2. CARACTERÍSTICAS SOMATOMÉTRICAS, APACHE Y ESTANCIA HOSPITALARIA DEL GRUPO DE ESTUDIO

<i>Variable</i>	<i>No.</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Rango</i>
Edad (años)	26	38.6	±14.82	16-77
Peso (Kg)	26	79.57	±16.64	44-125
Índice de masa corporal (kg/m ²)	26	30.65	±5.4	18-40
Estancia Hospitalaria (Días)	26	14.73	±12.47	2-48
Estancia UCIR (Días)	16	13.56	±14.68	0-47
APACHEII	16	12.5	±5.95	1-21
Días de ventilación mecánica	14	11.71	±8.80	1-29

UCIR: Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios.

Tabla 3. Características de pacientes ingresados a Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios (UCIR) (n = 16)

Variable		No	%
Aminas	SI	13	81.25
Ik < 200	SI	13	81.25
Intubación	SI	14	87.5
Traqueostomía	SI	2	13.33
CREATININA > 1mg/Dl	SI	11	42.31
Diálisis	SI	1	3.85
Bruselas inicial	0	2	12.50
	3	1	6.25
	4	3	18.75
	6	3	18.75
	7	1	6.25
	8	2	12.50
	9	2	12.50
	10	2	12.50
Bruselas final	0	2	13.33
	2	1	6.67
	3	1	6.67
	4	1	6.67
	5	1	6.67
	6	1	6.67
	8	4	16.67
	9	1	6.67
	12	1	6.67
	13	1	6.67
	15	1	6.67
Osetamivir	SI	25	96.15
Dosis osetamivir	300MG	15	60
	150 MG	10	40
Días osetamivir	2	1	4
	5	8	32
	8	1	4
	10	13	52
	14	1	4
	15	1	4
Uti-esteroide	13 PACIENTES		
Eesteroide(mg)	240	9	39.13
Tipo esteroide	Hidrocortisona	10	76.92
	Metilprednisolona	2	15.38
NAV	SI	11	78.57

NAV: Neumonía asociada a ventilación mecánica , IK: índice de Kirby

Tabla 4. BIOMETRÍA HEMÁTICA, CPK, DHL DE INGRESO Y EGRESO

VARIABLE	No	Media	± DE	RANGO
Leucocitos inicial * uL	21	5.91 ±2.26 (2.2-11.1)		
Leucocitos egreso uL	14	11.87	±8.17	3.4-32.5
Neutrófilos inicial (%)	21	74.71	±14.41	38-97
Neutrófilos inicial (núm.)	21	4.82	±2.46	1.6-10.9
Neutrófilos egreso (%)	18	76.83	±16.6	39-92
Neutrófilos egreso (núm.)	18	8.51	±6.73	2-28.2
Linfocitos inicial (%)	21	15.58	±11.50	2-54
Linfocitos inicial (núm.)	21	848	±550	10-2300
Linfocitos egreso (%)	18	12	±11.7	2-49
Linfocitos egreso (núm.)	18	1120	±777.6	118-2800
Hemoglobina inicial g/dl	21	13.30	±2.4	9.5-18
Hemoglobina egreso g/dl	18	10.88	±2.9	7-16
Hematocrito inicial %	21	39	±7.1	28-56
Hematocrito egreso %	18	34	±8.9	20-48
Plaquetas inicial uL	21	190	±71.4	66-414
Plaquetas egreso uL	18	183	±113	6-436
DHL inicial mg/dl	21	945	±1915.4	158-9180
DHL egreso mg/dl	9	789.8	±684.2	173-2385
CPK inicial md/dl	15	689.2	±1065.1	33-4043
CPK egreso mg/dl*	7	745	±623.3	12-1610
Creatinina inicial mg/dl	26	1.2	±0.63	0.6-2.9

*Última determinación

DHL: Deshidrogenasa láctica

CPK: Creatininfosfokinasa

Tabla 5. Comorbilidades asociadas.

Comorbilidades	Presencia	N	%
Tabaquismo	SI	8	30.77
Hipertensión arterial	SI	5	19.23
Alcoholismo	SI	5	19.23
Dm2	SI	4	15.38
Tuberculosis	SI	2	7.69
EPOC	SI	2	7.69
Inmunosupresión	SI	1	3.85
Hepatitis b	SI	1	3.85
Cáncer metastásico	SI	1	3.85

Tabla 6. Principales síntomas

Síntomas	n	%
Fiebre	25	96.15
Disnea	24	92.31
Espujo	20	76.92
Tos seca	20	76.92
Tos húmeda	17	65.38
Cefalea	15	57.69
Mialgias	15	57.69
Odinofagia	15	57.69
Escalofrío	14	53.85
Artralgias	13	50.0
Anorexia	10	38.42
Dolor ocular	9	34.62
Rinorrea	9	34.62
Diaforesis	8	30.77
Hemoptoicos	7	26.92
Náuseas	6	23.08
Diarrea	3	11.54
Vómito	3	11.54

Tabla 7. Microorganismos encontrados en cultivos

LAVADO BRONQUIAL	RESULTADO	No	%
	Sin desarrollo	5	45.45
	<i>Cándida albicans</i>	2	18.18
	<i>Pseudomona aeruginosas + Acinetobacter baumannii</i>	1	9.09
	<i>Staphylococcus aureus + Acinetobacter baumannii</i>	1	9.09
	<i>S. aureus</i>	1	9.09
	<i>Rastonia paucula</i>	1	9.09
Hemocultivo	<i>Stap epidermidis</i>	2	50.00
	<i>S. aureus</i>	1	25.00
	<i>Enterococcus faecium</i>	1	25.00
Urocultivo	Sin desarrollo	4	57.14
	<i>Cándida albicans</i>	1	14.29
	<i>E. coli</i>	2	28.58
Expectoración	<i>Streptococo viridae</i>	2	33.33
	<i>Acinetobacter</i>	1	16.67
	<i>Cándida albicans</i>	1	16.67
	Sin desarrollo	1	16.67

Tabla 8. Antibióticos empleados.

Número de antibióticos	N=26	%
2	7	
1	6	
3	4	
7	2	
6	2	
4	1	
5	1	
13	1	

TABLA 9. Características radiológicas de los pacientes N=26

Patrón radiológico ingreso	Característica.	n=26	%
	Parches	10	38.46
	Nodular	5	19.23
	Retículo-nodular	5	19.23
	Consolidación	3	11.54
	Normal al ingreso	2	7.69
	Derrame pleural unilateral	1	3.85
Cuadrantes afectados ingreso	24 pac afectados (normal 2)	n=24	%
	CID, CII	15	62.50
	CID, CII, CSD	6	25.00
	CID	1	4.17
	CII	1	4.17
	CID, CII, CSD, CSI	1	4.17
Patrón radiológico egreso	Características	n=26	%
	Normal al egreso	9	34.62
	Consolidación	9	34.62
	Nodular	2	7.69
	Reticular	2	7.69
	Retículo-nodular	2	7.69
	Parches	1	3.85
	Derrame pleural unilateral	1	3.85
Cuadrante afectado egreso	17 pac afectados (normal 9)	n=17	%
	CID, CII, CSD	5	29.41
	CID, CII	4	23.53
	CID, CII, CSD, CSI	4	23.53
	CII	2	11.76
	CID, CII, CSI	2	11.76
Afección al ingreso		24	92.30
Normal al ingreso		2	7.69
Afección bilateral al ingreso		22	84.61
Afección unilateral ingreso		2	7.69
Afección al egreso		17	65.39
Normal egreso		9	34.62
Afección bilateral al egreso		15	88.23

CID: Cuadrante inferior derecho, CII: Cuadrante inferior izquierdo, CSD: Cuadrante superior derecho, CSI: Cuadrante superior izquierdo

Tabla 10. Principales características del grupo de estudio

No Cas o	EDAD	S	UCI	Patrón y distribución Radiológica		Cuadrante afectado en radiografía		Motivo de egreso
				INGRESO	EGRESO	INGRESO	EGRESO	
1	46	H	Si	Parches	Consolidación	CID, CII	CID, CII, CSD	Fallecimiento
2	36	M	Si	Parches	Consolidación	CID, CII, CSD	CID, CII, CSD, CSI	Fallecimiento
3	59	H	Si	Reticulonodular	Consolidación	CID, CII	CID, CII	Fallecimiento
4	37	M	Si	Nodular	Reticulo-nodular	CID, CII, CSD	CID, CII, CSD	Fallecimiento
5	33	M	Si	Consolidación	Consolidación	CID, CII, CSD	CID, CII, CSD, CSI	Fallecimiento
6	19	M	Si	Parches	Consolidación	CID, CII, CSD	CID, CII, CSD	Fallecimiento
7	23	M	Si	Reticulo-nodular	Consolidación	CID, CII	CID, CII, CSI	Fallecimiento
8	58	M	Si	Parches	Parches	CID, CII	CID, CII, CSD	Fallecimiento
9	29	H	Si	Nodular	Nodular	CID, CII	CID, CII, CSD	Fallecimiento
10	61	M	Si	Parches	Parches	CID, CII, CSD	CID, CII, CSD, CSI	Fallecimiento
14	50	M	Si	Parches	Consolidación	CID, CII	CID, CII, CSI	Fallecimiento
17	77	H	Si	Nodular	Derrame pleural unilateral	CID, CII	CID, CII	Fallecimiento
25	35	M	Si	Parches	Consolidación	CID, CII	CID, CII, CSD, CSI	Fallecimiento
18	30	M	Si	Parches	Normal	CID, CII		Mejoría
20	47	M	Si	Consolidación	Reticular	CID, CII, CSD	CID, CII	Mejoría
24	33	H	Si	Consolidación	Normal	CID		Mejoría
15	30	H	No	Reticulo-nodular	Normal	CID, CII, CSD, CSI		Mejoría
16	32	H	No	Reticulo-nodular	Normal	CID, CII		Mejoría
19	26	M	No	Parches	Reticular	CID, CII	CID, CII	Mejoría
21	24	M	No	Nodular	Normal	CII		Mejoría
22	54	M	No	Parches	Reticulo-nodular	CID, CII	CID, CII	Mejoría
23	44	M	No	Derrame pleural unilateral	Normal	CID, CII		Mejoría
26	35	H	No	Reticulo-nodular	Normal	CID, CII		Mejoría
11	47	M	No	Nodular	Nodular	CID, CII	CII	Mejoría
12	16	H	No	Normal al ingreso	Normal			Mejoría
13	23	H	No	Normal al ingreso	Normal			Mejoría

CID: Cuadrante inferior derecho, CII: Cuadrante inferior izquierdo, CSD: Cuadrante superior derecho, CSI: Cuadrante superior izquierdo

Tabla 11. Anormalidades radiológicas iniciales en pacientes con influenza A H₁N₁

Características	No de pacientes, No (%) (n=26)
Opacidad	
Normal al ingreso	2 (7.69)
Nodular	5 (19.23)
Retículo-nodular	5 (19.23)
Parches	10 (38.46)
Consolidación	3 (11.54)
Derrame pleural unilateral	1 (3.85)
Zonas pulmonares	
CID	1 (4.17)
CII	1 (4.17)
CID, CII	15 (62.50)
CID, CII, CSD	6 (25.00)
CID, CII, CSD, CSI	1 (4.17)
Distribución	
Unilateral	2 (7.69%)
Bilateral	22 (84.61)

CID: cuadrante inferior derecho, CII: Cuadrante inferior izquierdo, CSD; Cuadrante superior derecho. CSI: cuadrante superior izquierdo

Tabla 12. Comparación de patrones radiológicos; ingreso y egreso

Variable	Ingreso	Egreso	P
Normal	2 (7.69)	9 (34.62)	0.22
Nodular	5 (19.23)	2 (7.69)	0.34
Reticular	5 (19.23)	2 (7.69)	0.34
Retículo-nodular	5 (19.23)	2 (7.69)	0.34
Parches	10 (38.46)	1 (3.85)	0.24
Consolidación	3 (11.54)	9 (34.62)	0.22
Derrame pleural unilateral	1 (3.85)	1 (3.85)	-

Tabla 13. Relación entre pacientes que egresaron por mejoría o defunción

	<i>Mejoría</i>			<i>Defunción</i>			<i>Valore p</i>
	<i>No.</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>No.</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	
Edad (años)	13	33.92	± 11.12	13	43.30	± 16.9	0.05
IMC	13	31.8	± 4.93	13	29.5	±5.79	0.14
Creatinina inicial mg/dl	13	0.90	± 0.28	13	1.50	± 0.75	0.006
Apache II	3	5	± 2.64	13	14.23	± 5.08	0.004
Dosis oseltamivir (mg/24hr)	13	219	± 77.83	12	262	±67.84	0.07
Bruselas ingreso	3	2.66	± 2.30	13	6.61	± 2.93	0.02
Bruselas egreso	3	0.66	± 1.15	12	8.25	± 3.62	0.002
Número de antibióticos	11	2.45	±1.43	13	4.0	± 3.4	0.08
CPK ingreso mg/dl	5	78.6	± 31.50	10	994.5	±1205	0.05
DHL inicial mg/dl	9	300.5	± 141.5	12	1429	±2461.83	0.09
DHL egreso	3	470	±168.2	6	949.83	±322.2	0.17
Leucocitos inicial uL	12	6.68	± 2.0	9	4.9	±2.2	0.9
Leucocitos egreso uL	8	8.0	± 8.1	6	17.0	±9.59	0.01
Neutrofilos inicial %	9	75.44	± 13.83	3	55.96	±44.25	0.8
Neutrofilos egreso %	9	68.66	± 16.40	9	85	± 12.88	0.01
Linfocitos inicial %	12	17.45	± 14.33	9	13.08	±5.97	0.20
Linfocitos egreso %	9	18.87	± 13.47	9	5.12	±2.0	0.004
Hemoglobina inicial g/dL	12	13.45	± 3.0	9	13.11	± 1.53	0.37
Hemoglobina egreso g/dL	9	11.33	± 3.04	9	10.44	± 2.8	0.26
Plaquetas inicial uL	12	199.66	± 81.47	9	179.11	± 57.86	0.26
Plaquetas egreso uL	9	204.55	± 111.2	9	163.32	±118.79	0.22

IMC: Índice de masa corporal, CPK: Creatininfosfokinasa , DHL: Deshidrogenasa láctica

TABLA 14. TIPO DE ALTA POR GÉNERO, SINTOMATOLOGÍA, Y RADIOLOGÍA AL EGRESO

<i>Mejoría</i>	<i>Defunción</i>	<i>Mejoría</i>	<i>Defunción</i>	<i>Valor P</i>	<i>OR</i>		
<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>				
Hombres		Mujeres					
6 (46.15)	4 (30.77)	7 (53.85)	9 (69.23)	0.688	1.92	0.29-	13.12
Hospitalización		Terapia Intensiva					
10 (38.46)	0 (0)	3 (11.54)	13 (50)	<0.001	nc	8.2-	
Con artralgiás		Sin artralgiás					
4 (30.77)	9 (69.23)	9 (69.23)	4 (30.77)	0.05	5.06	0.74-	36.9
Con mialgiás		Sin mialgiás					
5 (38.46)	10(76.9)	8(61.54)	3 (23.08)	0.05	5.33	0.75-	43.0
Con cefalea		Sin cefalea					
5(38.46)	10(76.92)	8 (61.54)	3(23.08)	0.05	0.18	0.02-	1.32
Con fatiga		Sin fatiga					
5(38.46)	11 (84.62)	8 (61.54)	2(15.38)	0.04	0.11	0.00-	0.93

Tabla 15. Patrones radiológicos al egreso

Motivo de egreso	Rx normal	Nodular	Reticular	Retículo-nodular	Parques	Consolidación	Derrame pleural	P
	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)	
Defunción	0(0)	1 (7.69)	0(0)	1 (7.69)	1 (7.69)	9(69.23)	1 (7.69)	0.000
Mejoría	9(69.23)	1(7.69)	2(15.38)	1 (7.69)	0(0)	0(0)	0(0)	

Tabla 16. Cuadrante afectado en rx de tórax al egreso

Motivo de egreso	CII	CID, CII	CID, CII, CSD	CID, CII, CSI	CID, CII, CSD, CSI	P
	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)	
Defunción	0(0)	2(15.38)	5 (38.46)	2 (15.38)	4(30.77)	0.013
Mejoría	2(50.00)	2(50.00)	0(0)	0(0)	0(0)	

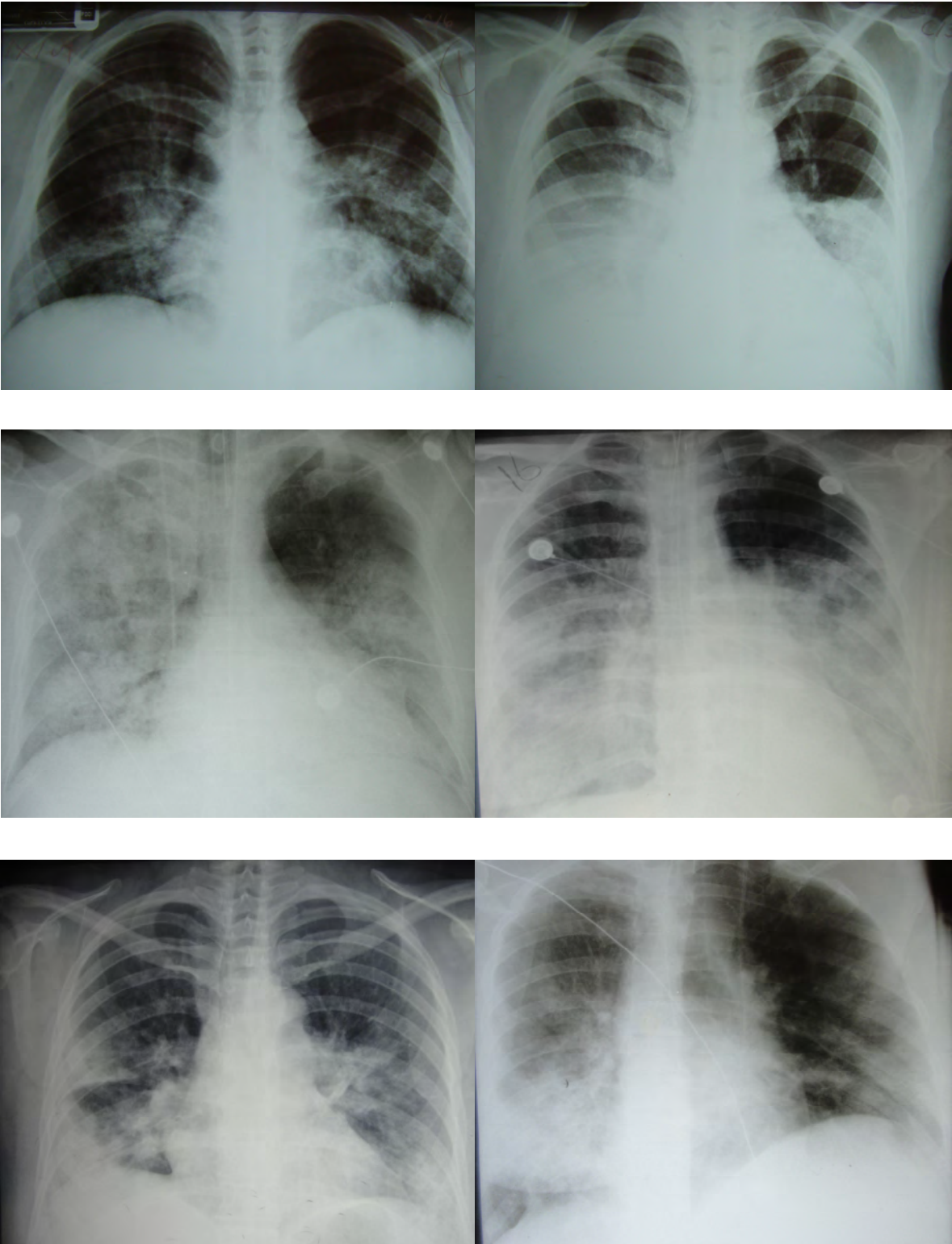
CID: Cuadrante inferior derecho, CII: Cuadrante inferior izquierdo.

CSD: Cuadrante superior derecho, CSI: Cuadrante superior izquierdo

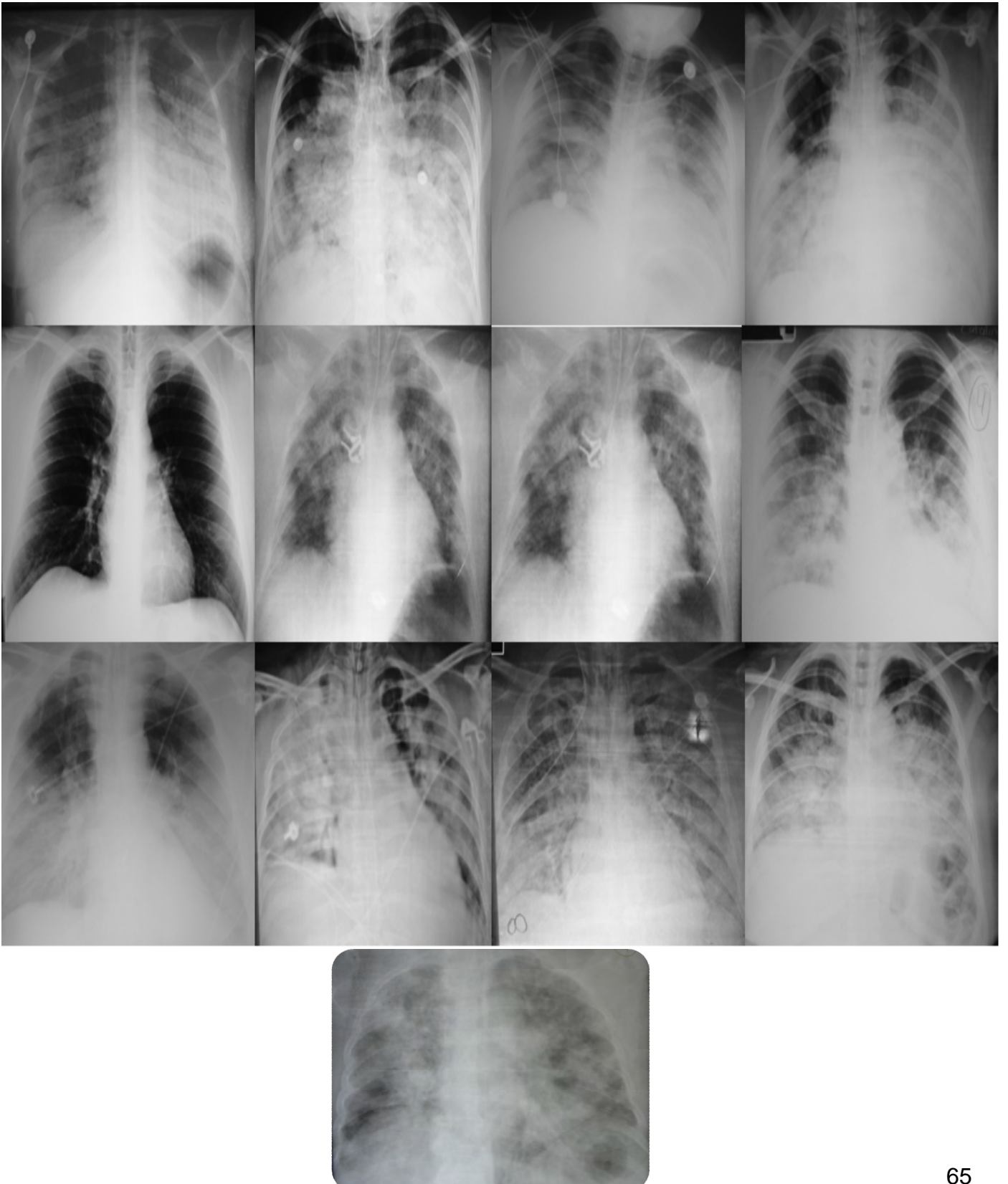
Tabla 17. Distribución unilateral o bilateral en rx de tórax al egreso

Motivo de egreso	Bilateral	Unilateral	P
	No (%)	No (%)	
Defunción	13(50)	0(0)	0.04
Mejoría	9(34.62)	2 (7.69)	

IMÁGENES. Radiografías de tórax de varios casos, ilustran diferentes tipos de afección.



IMÁGENES. Radiografías de tórax de varios casos, ilustran diferentes tipos de afección.



IMÁGENES. Tomografías de tórax de diferentes casos, ilustran el tipo de afección.

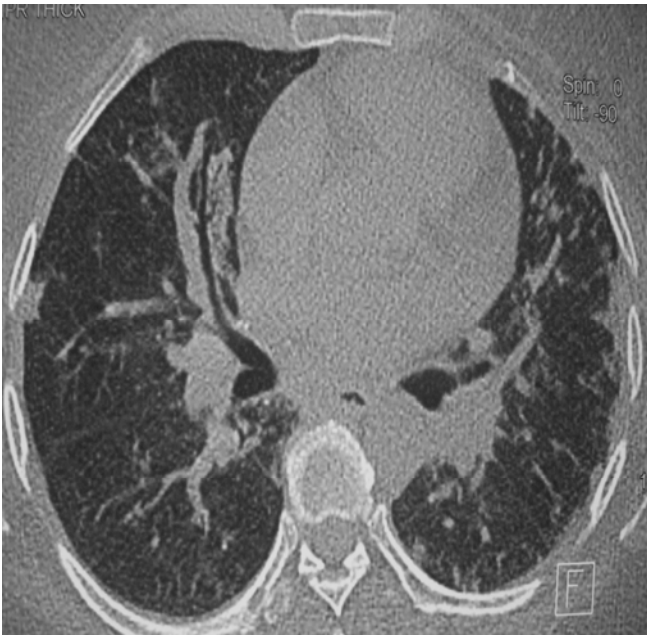


Imagen 1. TAC de tórax. Corte axial. Nódulos subpleurales,

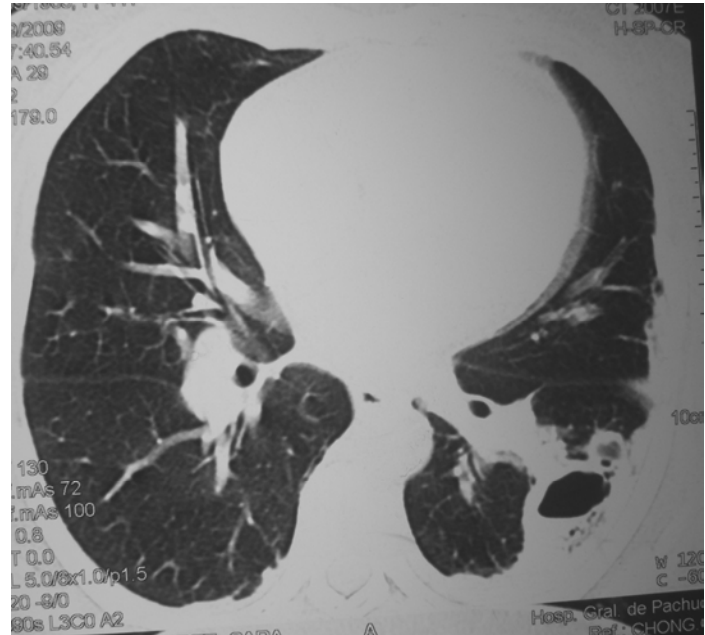


Imagen 2. TAC de tórax. Corte axial. Cavitaciones, engrosamiento pleural



Imagen 3, TAC de tórax. Corte axial. Engrosamiento intersticial difuso, bronquiectasias.

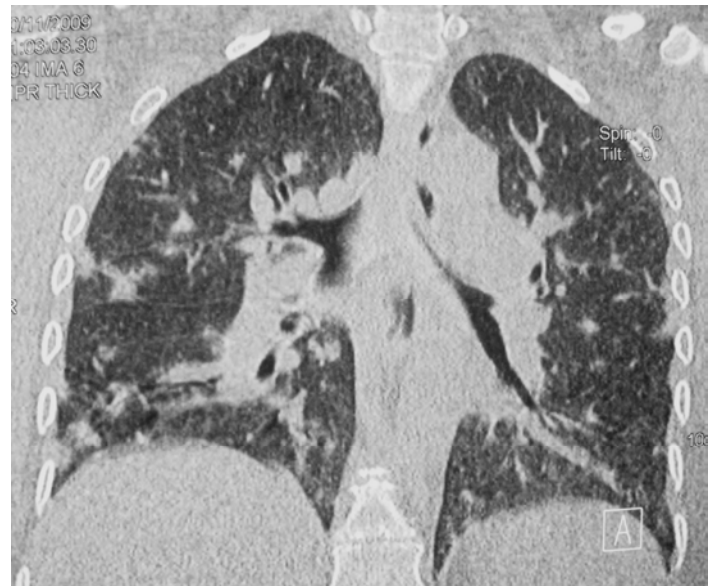


Imagen 3, TAC de tórax. Corte coronal. Nódulos algunos subpleurales, confluentes, bronquiectasias

REFERENCIAS

1. Oldstone MBA (1998). Influenza viruses: The pest can return. In: Textbook of viruses, plagues and history. First Edition. New York, Oxford University Press, Inc. 1998:222-239
- 2 Potter CW. A history of influenza. J Appl Microbiol. 2001;91:572-9. J.
- 3 J. Vaqué Rafart. Epidemiología de la gripe A (H1N1) en el mundo y en España. Arch Bronconeumol. 2010;46(Supl 2):3-12.
- 4 Seema Jain, Laurie Kamimoto, Anna M. Bramley, Ann M. Schmitz, Stephen R. Benoit, Janice Louie, et al. Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April–June 2009. N Engl J Med 2009;361.
- 5 H1N1 Flu (Swine Flu).Center of Control Diseases. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/>. Accesado 19/05/09.
- 6 Update: Swine Influenza A (H1N1) Infections-California and Texas, April 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009 May 1;58(16):435-7
- 7 OMS. Reglamento sanitario internacional (2005). 2º ed. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2008.
- 8 Osores P Fernando, Gómez B Jorge, Suarez O. Luis IUIS, Cabezas S. Cesar, Alavez R Cesar, Maguiña V Ciro, A new virus A/H1N1, a new pandemic: A continuing risk to a globalized humanity. Acta Med Per 26 (2) 2009.
- 9 WHO. Pandemic (H1N1) 2009 - update 79 [consultado 19-12-2009]. Disponible en: http://www.who.int/csr/don/2009_12_18a/en/index.html.
- 10 Situación actual de la epidemia, 16 diciembre 2009. Estados Unidos Mexicanos, 2009. http://portal.salud.gob.mx/contenidos/sala_prensa/sala_prensa_prensa/sala_prensa_boletines.html
- 11 Carrillo-E Raúl. Influenza A H1N1. Rev Mex de Anestesiología. Abril-Junio 2010.
- 12 Stöhr K. Influenza—WHO cares. Lancet Infect Dis 2002;2:517.
- 13 Brown JD, Goekjian G, Poulson R, Valeika S, Stallknecht DE. Avian influenza virus in water: infectivity is dependent on pH, salinity and temperature. Vet Microbiol. 2009 Apr 14;136:20-6 (207-223).
- 14 Bean B, Moore BM, Sterner B, Peterson LR, Gerding DN, Balfour HH Jr.Survival of influenza viruses on environmental surfaces.J Infect Dis. 1982 Jul;146(1):47-51

- 15 Sullivan SJ, Jacobson RM, Dowdle WR, Poland GA. 2009 H1N1 Influenza. *Mayo Clin Proc* 2010;85:64-76.
- 16 Jain S, Kamimoto L, Bramley, Shmitz Benoit, Louie J, Sugerman , et al. 2009 Pandemic Influenza A (H1N1), Virus Hospitalization Investigation Team. Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April-june 2009. *N Engl J Med* 2009; 361:1935-1944.
- 17 Behazin N, Jones SB, Cohen RL, Loring SH. Respiratory Restriction and Elevated Pleural and Esophageal pressures in morbid obesity, *J Apply Pyisiol* 2009 Nov 12
- 18 Domínguez-Ch Guillermo, Stephen E. Lapinsky, Alejandro E. Macias, Ruxandra Pinto, Espinosa-P Guillermo, Et al Critically Ill Patients With 2009 Influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA*. 2009;302:1880-1887.
- 19 Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects om lung function. *J. Appl Physiol* 2009 oct 29. Olaiz-Fernández G, rivera-dommanco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando–Hernández S, HenándeZ-Ávila M, Sépulveda-Amor J. Encuesta Nacional de salud y Nutrición, 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2006
- 20 MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 50-60
- 21 Sun W, Wu, R, Lasr JA. Effects of exposure to environmental tobacco smoke on a human tracheobronchial epithelial cell line. *Toxicology* 1995; 100: 163-174.
- 22 Sopori, M, Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev immunol* 2002; 2: 372-377.
- 23 Chueg A, Zay K, Shay S el al. Acute cigarette smoke-induced connective tissue breakdown requires both neutrophils and macropage metalloelastase in mice. *Am J Respir Cell Mod Biol* 2002; 27: 368-374.
- 24 Bosken Ch, Hards J, Gatter K, hogg JC. Characterization on the inflammatory reaction in the peripheral airways of cigarette smokers using imunocytochemistry. *Am Rev Respir dis* 1992; 145; 911-917.
- 25 Menezes, López MV, Hallal PC. Muiño A, Pérez-Padilla R, Jardim JR, Et al The PLATINO Team. Pevalence of smoking and incidence of initiation in the Latin American adult population: the PLATINO Study. *BMC Public Healt* 2009; 9: 151.

- 26 Ramírez VA Et al, Pacientes hospitalizados por neumonía grave con sospecha o confirmación por el nuevo virus de influenza Sw A (H1N1), Serie de casos. XXXVII Jornadas Médico-Quirúrgicas del INER, México, DF, septiembre 2009.
- 27 Vailant 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.
- 28 Pérez Padilla R. de la Rosa-Zamboni D, Ponce de León S, Hernández M, Quiñonez-Falconi F, Bautista E, Et al. INER Working Group on influenza. Pneumonia and Respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1), in México. N Engl J Med 2009; 361 (7): 680-9.
- 29 Jain S, Kamimoto L, Bramley, Shmitz, Benoit, Louie J, Et al. 2009 Pandemic Influenza A (H1N1), Virus Hospitalization Investigation Team. Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, N Engl J Med 2009; 361:1935-1944.
- 30 Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaf MS, Lindstrom Et al. Novel Influenza A (H1N1) Pregnancy Working Group. Lancet 2009; 374 (9688): 451-458.
- 31 Call SA, Volenweider MA, hornung Ca, Simel DL, McKinney WP, Does this patient have influenza? JAMA 2005; 293 (8): 987-997
- 32 Shanley JD, Mechanisms of injury by viral infections of the lower respiratory tract. Virology 1995; 5: 41-50.
- 33 Kaji M, Watanabe A, Aizawa H, Differences in clinical features between influenza A H1N1, A (H3N2) and B in adult patients. Respiratory 2003; 8: 231-233
- 34 Shanley JD, Mechanisms of injury by viral infections of the lower respiratory tract. Virology 1995; 5: 41-50.
- 35 Echeveria-Zuno S, Mejia-Arangurú JM, Mar-Obeso AJ, Grajales-Muñiz C, Robles-Pérez E, González-León m, Ortega-Alvarez MC y cols. Infection and death from influenza A (H1N1) virus in México: A retrospective analysis. Lancet 2009 doi: 10.1016/S0140-6736(08)61345-8.
- 36 Lorraine B. Ware, M.D., The Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med 2000; 342:1334-1349.

- 37 Hurt AC, Baas C, Deng Y, Robert S, Kelso A, Barr IG. Performance of influenza rapid point-of-care testing the detection of swine lineage A (H1N1) influenza viruses. *Influenza Other Resp Viruses* 2009; 3: 171-176.
- 38 Pabbaraju K, Wong S, Wong AA, Appleyard GD, Chui L, Pang XL, Desing and validation of real-time reverse transcription-PCR assays for detection of pandemic (H1N1) 2009 virus. *J Clin Microbiol* 2009; 47:3454-3460
- 39 Críales C José Luis, Lozano Tania, Calvario G Francisco J, Pérez C Francisco J. Terminología útil en la Radiología del tórax: Basado en una traducción al español del Glosario de la Sociedad Fleischner. *Anales de Radiología México* 2009;4:337-34
- 40 Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361:680–689,
- 41 Kim EA, Lee KS, Primack SL, et al. Viral pneumonias in adults: radiologic and pathologic findings. *Radiographics* 2002; 22:S137–S149.
- 42 Thomas Henzler, Mathias Meyer, Armin Kalenka, Markus Alb, Gerald Schmid-Bindert, Sönke Bartling. Et al Image Findings of Patients with H1N1 Virus Pneumonia and Acute Respiratory Failure. *Academic Radiology*, 2010, Vol 17, No 6.
- 43 Amr M. Ajlan, Brendan Quiney, Savvas Nicolaou, Nestor L. Müller. Amr M. Ajlan1. Brendan Quiney Savvas Nicolaou Nestor L. Müller. Swine-Origin Influenza A (H1N1) Viral Infection: Radiographic and CT Findings. *American Roentgen Ray Society*. 2009; 193: 1494-1499
- 44 Ajlan AM, Quiney B, Nicolaou S, et al. Swine-origin influenza A (H1N1) viral infection: radiographic and CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 1494–1499
- 45 Edson Marchiori, Gláucia Zanetti, Gláucia Mauro M, Bruno Hochhegger, Klaus Loureiro Irion. High-resolution CT findings in a patient with influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia. *The British Journal of Radiology*, 83 (2010), 85–86
- 46 Keyser LA, Karl M, Nafziger AN, et al. Comparison of central nervous system adverse effects of amantadine and rimantadine used as sequential prophylaxis of influenza A in elderly nursing home patients. *Arch Intern Med* 2000;160:1485–8.
- 47 Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza. Centers for Disease control and prevention. January 21, 2011. Vol. 60 / No.1.
- 48 Aviram et al. H1N1 Influenza: Initial Chest Radiographic Findings in Helping Predict Patient Outcome. *Radiology*: April 2010, Vol 255: 252-259