



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

“Alteraciones tempranas de la función
pulmonar y calidad de vida después de
neumonía grave por influenza A H1N1”.

TESIS

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE:
NEUMOLOGIA.

PRESENTA:
DR. SERGIO ROMERO DIAZ.

DRA. ALEJANDRA RAMIREZ VENEGAS / DR. RAFAEL DE JESUS HERNANDEZ ZENTENO
ASESORES DE TESIS

MEXICO, DISTRITO FEDERAL, 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.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

TESIS DE POSTGRADO

“Alteraciones tempranas de la función pulmonar y calidad de vida después de neumonía grave por influenza A H1N1”.

FIRMAS DE ACEPTACIÓN

Dr. Jorge Salas Hernández.

Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

Dra. Margarita Fernández Vega.

Jefe del Departamento de
Formación de Posgrado
Instituto Nacional de
Enfermedades Respiratorias
“Ismael Cosío Villegas”

Dr. Juan Carlos Vázquez García

Subdirector de Enseñanza
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

**Dra. Alejandra Ramírez
Venegas**

Jefe del Servicio de enfermedad
pulmonar obstructiva crónica
Instituto Nacional de
Enfermedades Respiratorias
“Ismael Cosío Villegas”

Dr. Rafael de Jesús Hernández Zenteno.

Médico adscrito al servicio de enfermedad
pulmonar obstructiva crónica
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

Agradecimientos

Después de casi tres años en el hospital llega el momento de culminar los resultados obtenidos con la escritura de la tesis. También es el momento de reunir todos esos agradecimientos puntuales a tanta gente que, directa o indirectamente, me ha ayudado durante este tiempo en la realización de mi profesión.

Por eso me gustaría empezar por agradecer a *Dios*, por darme tanto amor durante toda mi vida.

A *mi esposa e hijo* por ser el motor del amor que rodea mi alma, en forma profunda y sincera.

A la doctora *Alejandra Ramírez-Venegas* y al doctor *Rafael de Jesús Hernández Zenteno* por ayudarme y animarme, a hacer la tesis. Así como a la clínica de EPOC (influenza) porque gracias a su conducción y trabajo se sistematizó la protocolización de estos pacientes.

Por supuesto el hecho de pertenecer al grupo del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” no habría sido posible sin la aceptación de toda esta familia por confiar en mí y por darme la oportunidad de adentrarme en el apasionante mundo de la neumología. También quiero agradecer a mis padres el tener siempre la puerta de su corazón abierta. A los dos me gustaría agradecer su amor incondicional en el pasado y en el ahora.

Gracias también a todas esas personas que aun continúan pensando que soy una persona capaz y en especial a *Mariana Delia Díaz Abaroa* por su entusiasmo y confianza infinita

RESUMEN

Alteraciones tempranas de la función pulmonar y calidad de vida después de neumonía grave por influenza A H1N1.

Introducción: En marzo 2009 aparecen casos de neumonía atípica moderada a grave, causados por una cepa nueva de virus de influenza A H1N1. En el INER se atendieron 1371 casos hasta julio 2010, con 250 defunciones. Dada la magnitud del daño pulmonar presentado nace la inquietud de seguir una cohorte de pacientes confirmados con la idea de estudiar el impacto de la neumonía grave por influenza A H1N1 sobre función pulmonar y la calidad de vida, lo cual no se ha determinado.

Planteamiento del problema: Seguimiento de pacientes con neumonía grave por influenza A H1N1 confirmada para originar información acerca de las secuelas a corto plazo.

Pregunta de investigación: ¿Cuales son las posibles secuelas funcionales respiratorias, calidad de vida y por tomografía en pacientes con neumonía grave por influenza A H1N1 posterior a 2 meses?; ¿Existe asociación entre el patrón por imagen con el daño funcional?; y ¿Cuales son los factores que predicen estas alteraciones funcionales y calidad de vida?

Justificación: Aportar nuevos conocimientos acerca de las alteraciones en la función pulmonar que pueda dejar o de la observación del proceso de recuperación de los sobrevivientes de neumonía grave desde el enfoque clínico, funcional y radiológico.

Objetivos: Objetivo general: Definir si existen alteraciones en la función pulmonar y anatómicas (imagen) después de dos meses de hospitalización. Objetivos específicos: 1. Ver la relación entre el daño funcional con el anatómico (patrón radiológico), 2. Identificar factores predictores de las alteraciones en la función pulmonar; y 3. Observar la afectación en la calidad de vida relacionada a la salud.

Diseño: Investigación: Prospectivo y analítico. Tipo de diseño: Cohorte.

Pacientes y metodología: se incluyeron 135 pacientes con neumonía moderada a grave confirmados con influenza A H1N1, a quienes se registró datos clínicos y de laboratorio de ingreso a urgencias. Se les realizó 2 meses después de la hospitalización pruebas de función pulmonar (PFR), tomografía axial computada de alta resolución de tórax y cuestionarios de calidad de vida (CdV).

Resultados: La edad fue 40 ± 11 años, 64% era del sexo masculino, IMC 30 ± 5 Kg/m², índice de oxigenación (IO) 243 ± 55 , APACHE II de 11.5 ± 5 , DHL de 821 ± 385 U/L; 62% requirió de esteroides, 29.6% requirió ventilación mecánica (VM). A dos meses el 35% tenían un índice FEV1/FVC > 0.85 , 31% la PaO₂ < 60 mmHg, 33% la TLC085 $< 85\%$, 42% tuvo desaturación de oxígeno después de 6MWT. Cuatro de los 8 dominios del SF-36 fue ≤ 70 puntos, afectando al 36% en el dominio de limitación física; para el total de SGRQ el 25% tuvo > 30 puntos y la media fue 18 (12-30) y el 27% con al menos una actividad afectada por índice de Katz,. Los que recibieron VM presentaron más afectación funcional y en calidad de vida en comparación con los que no estuvieron bajo ventilación mecánica: FVC %p 95.2 ± 15.8 vs 103.7 ± 16.4 , TLC 89.1 ± 11.9 vs 96.8 ± 20.6 , FEV₁/FVC %p 84.4 ± 6.4 vs 81.5 ± 7.3 , TLC085 81.1 ± 21.6 vs 95.8 ± 21.2 , 6MWT 430.7 ± 127.5 vs 508.8 ± 96.9 metros, todas con significancia estadística ($p < 0.05$); y limitación física del SF-36 de 37.5 (0-81) vs 100 (50-100) ($p < 0.05$); respectivamente. El IO correlacionó con TLC085 ($r = 0.30$) ($p = 0.003$), CURB-65 con TLC085 ($r = -0.21$) ($p < 0.04$), y el dominio de limitación física del SF-36 con TLC085 ($r = 0.30$), IO ($r = 0.27$) y CURB-65 ($r = -0.32$), todas con significancia estadística ($p < 0.02$).

Conclusión: 1/3 de los pacientes mostraron alteraciones en la PFR y en los CdV posterior a la neumonía por influenza A H1N1. Los pacientes afectados en forma más grave presentaron más alteraciones en las PFR, y algunas pruebas de función se asociaron a los CdV.

ÍNDICE

1.0 Marco Teórico	1
1.1 Síntesis del proyecto.....	1
1.2 Antecedentes Bibliográficos.....	1
1.3 Planteamiento del problema.....	2
1.4 Justificación.....	2
1.5 Objetivo(s).....	2
2.0 Diseño.....	3
2.1 Investigación.....	3
2.2 Tipo de diseño.....	3
3.0 Grupos de estudio.....	3
3.1 Lugar y duración del reclutamiento de pacientes.....	3
3.1.1 Universo, unidades de observación, métodos de muestreo	
y tamaño de la muestra.....	3
3.2 Variables del estudio.....	4
3.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	4
4.0 Recolección de datos.....	5
5.0 Análisis de datos y métodos matemáticos.....	5
6.0 Recursos.....	8
6.1 Humanos.....	8
6.2 Físicos.....	8
7.0 Financiamiento.....	9
8.0 Resultados.....	9
9.0 Discusión.....	11
10.0 Conclusiones.....	13
11.0 Tablas, Gráficas y Figuras.....	15
12.0 Referencias Bibliográficas.....	25

Alteraciones tempranas de la función pulmonar y calidad de vida después de neumonía grave por influenza A H1N1.

1.0 Marco Teórico:

1.1 Síntesis del proyecto: La neumonía por el virus de influenza A H1N1 se ha caracterizado por una respuesta inflamatoria pulmonar evaluada clínica y radiológicamente. Debido a la magnitud y gravedad del daño pulmonar es relevante conocer la probabilidad de alteraciones a corto plazo mediante el seguimiento clínico, funcional y radiológico de una cohorte de pacientes con neumonía grave confirmada por el virus de influenza A H1N1.

1.2 Antecedentes bibliográficos: En abril del 2009, México reportó un brote de enfermedad respiratoria aguda caracterizada por disnea (86.1%), taquipnea (30%) y/o signos radiológicos de consolidación sugestiva de neumonía atípica y/o de focos múltiples, acompañada de insuficiencia respiratoria con hipoxemia grave, que se caracterizó por una PaO₂ promedio de 49 mm Hg y un índice de oxigenación (PaO₂/FiO₂) de 233 mm Hg. El 21.8% de los pacientes presentó una PaO₂/FiO₂ <200.¹ Esta gravedad dirigió la atención a observar la evolución de la resolución o a posibles complicaciones residuales, respecto a este nuevo agente.

Es bien conocido que las neumonías virales durante la infancia en general pueden dejar bronquiolitis residual. Existe poca información acerca de las alteraciones a corto y mediano plazo después de infecciones virales, lo que se ha visto principalmente con adenovirus y coronavirus, es una tendencia a la restricción pulmonar y a provocar alteraciones en la difusión de monóxido de carbono a 6 meses. En el primer estudio de las alteraciones en la función pulmonar secundaria a infección viral, fue una serie de casos de cuatro pacientes que desarrollaron acidosis respiratoria, evidenciada por una alta presión parcial de dióxido de carbono y una

marcada reducción del pH arterial; durante la fase de recuperación presentaron un retorno de la saturación de la oxihemoglobina hacia lo normal y tres de estos cuatro continuaron con retención de dióxido de carbono posterior a este periodo.² Respecto a influenza A H1N1 no se ha descrito sus complicaciones desde este enfoque.

1.3 Planteamiento del problema: Conocer la convalecencia clínica, funcional y radiológica respiratoria a corto plazo después de neumonía grave por influenza A H1N1 confirmada, para originar información acerca de las alteraciones a corto plazo.

1.4 Justificación: Ante un virus nuevo del que hemos aprendido más cosas desde varios puntos de vista y no se conoce nada acerca de las alteraciones en la función pulmonar que pueda dejar o de la observación del proceso de recuperación de los sobrevivientes de neumonía grave desde el enfoque clínico, funcional y radiológico; lo que se puede hablar en la actualidad es respecto a otros tipos de neumonía viral^{3,4,5,6,7} y su mecanismo fisiopatológico^{8,9,10,11} y en particular del virus H5N1.¹² En todas estas infecciones pulmonares graves se ha observado alteraciones en la función pulmonar a mediano y largo plazo en forma permanente caracterizadas por alteraciones en gasometría, mecánica respiratoria y disminución de la difusión¹³, con daño en la vía aérea pequeña¹⁴ y persistencia de datos de atrapamiento aéreo como con el coronavirus.¹⁵ Esto nos impulsó a estudiar de forma prospectiva los posibles resultados funcionales respiratorios a corto plazo en los pacientes hospitalizados con neumonía grave por el virus de la influenza A H1N1. Dando a conocer más sobre la historia natural de las secuelas de la influenza A H1N1.

1.5 Objetivo (s):

- **Generales:**
 - Definir si existen alteraciones en la función pulmonar y anatómicas (imagen) después de dos meses de hospitalización.

- **Específicos:**
 - **Relacionar el daño funcional con imagen (patrón radiológico).**
 - **Identificar factores predictores de las alteraciones en la función pulmonar.**
 - **Determinar la afectación en la calidad de vida relacionada a la salud.**

2.0 Diseño:

2.1 Investigación:

- **Prospectivo y analítico.**

2.2 Tipo de diseño:

- **Cohorte.**

3.0 Grupos de estudio:

3.1 Lugar y duración del reclutamiento de pacientes:

- **Servicio clínico 5 (pabellón de influenza) del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, con duración de 2 meses.**

3.1.1 Universo, unidades de observación, métodos de muestreo y tamaño de la muestra:

- **El universo de estudio fueron todos los pacientes con neumonía grave por influenza A H1N1 que fueron egresados por mejoría del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (para los fines del estudio no se justifica un tamaño de muestra y dado que es un estudio observacional no se requirió de intervención ni de asignación aleatoria).**

3.2 Variables del estudio:

- **Dependientes:**
 - **CURB-65.**
 - **Índice de oxigenación.**
 - **Deshidrogenasa láctica (DHL).**
 - **Datos de la tomografía axial computada.**
 - **Pruebas de función pulmonar.**
 - **Cuestionarios de calidad de vida.**

- **Independientes:**
 - **Edad.**
 - **Sexo.**
 - **Índice de masa corporal.**
 - **APACHE II (Escala Fisiológica de la Salud Crónica y Aguda II).**
 - **Índice de Oxigenación.**
 - **Antecedentes de enfermedad previa.**
 - **Historia de tabaquismo.**
 - **Tiempo de tabaquismo.**

3.3 Criterios de inclusión y exclusión:

- **Criterios de inclusión:**
 - **Hombre y mujer mayor de 18 años.**
 - **Paciente con influenza A H1N1 confirmada por el laboratorio local mediante técnica de RT-PCR.**
 - **Paciente con neumonía sustentada por presencia de opacidades pulmonares en la radiografía simple o en la tomografía de tórax, que requirió de hospitalización.**
 - **Paciente con estudios de función respiratoria y tomografía axial computada de tórax.**
 - **Paciente con consentimiento informado.**

- **Criterios de exclusión:**
 - **Paciente que no tengan espirometría.**

4.0 Recolección de datos:

- **El instrumento empleado es el número de datos recolectados por medio de una hoja de captura en Excel.**

5.0 Análisis de datos y métodos matemáticos:

5.1 Es un estudio aprobado por el comité de ética del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias el 1 de enero del 2010 con número C01-10. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado.

El Diagnóstico de influenza A H1N1 fue basado en los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁶, reportado el 1 de junio del 2009, y todos los pacientes tuvieron confirmación subsiguiente por RT-PCR. Las muestras se tomaron de fosa nasal dentro de los primeras 72 h de la admisión.

5.2 Sujetos: Es un estudio de cohorte prospectivo de pacientes con neumonía grave por influenza A H1N1 quienes fueron dados de alta después de haber estado hospitalizados en piso o en terapia intensiva (UCI) durante la epidemia desde febrero del 2009 hasta el 30 de abril del 2010, teniendo 237 casos confirmados con influenza A H1N1 de los cuales quedaron 135 sujetos (figura 1). Los datos clínicos fueron obtenidos en la primera evaluación y durante el seguimiento del paciente. La información incluyo datos demográficos, clínicos (antecedentes, exposición, padecimiento actual, somatometría, valoración de gravedad (APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II y CURB-65), tratamiento, resultados de laboratorio y estudios de imagen (radiografía simple de tórax y tomografía axial computada de tórax).

Aproximadamente de 30 a 60 días después del egreso, los pacientes fueron evaluados en el laboratorio de función pulmonar, donde se realizó

gasometría arterial, prueba de caminata de 6 minutos, oximetría de pulso en reposo y tomografía axial computada de tórax. Adicionalmente, ellos completaron los cuestionarios de calidad de vida: SF-36, San George's y Katz.

5.3 Prueba de caminata de 6 minutos (6MWT): Es una prueba estandarizada de esfuerzo que consiste en medir la distancia máxima que un sujeto es capaz de caminar (al paso más rápido posible) en 6 minutos. Refleja las actividades de la vida diaria.¹⁷ Durante la prueba se mide, saturación de oxígeno, frecuencia cardiaca, disnea por escala de Borg y fatiga.

5.4 SF-36: Es un cuestionario genérico de calidad de vida relacionada a la salud que consta de 36 preguntas organizadas en 8 dominios: función física (grado en el que la falta de salud limita las actividades físicas de la vida diaria), rol físico (grado en el que la falta de salud interfiere en el trabajo y otras actividades diarias, produciendo un rendimiento menor del deseado), dolor corporal, salud general, vitalidad, función social (grado en el que los problemas físicos o emocionales derivados de la falta de salud interfieren en la vida social habitual), rol emocional, salud mental (considera la depresión, ansiedad, bienestar general).¹⁸ La puntuación para cada dimensión se encuentra entre 0 (Peor) y 100 (Mejor).

5.5 Saint George (SGEQ): Cuestionario específico respiratorio de calidad de vida relacionada a la salud, formado por 50 ítems que se distribuyen en tres dimensiones: síntomas (8 ítems), actividad (16 ítems) e impacto (26 ítems) referido a trastornos emocionales y función social.¹⁹ La puntuación va de 0 (ausencia de alteración) a 100 (máxima alteración).

5.6 Índice de Katz: Evalúa actividades básicas de la vida diaria (ABVD).²⁰ Estima el grado de independencia que tiene el paciente (a mayor puntuación menor expectativa de vida activa). Va desde la letra A hasta la G que corresponde al número de funciones independientes: alimentación, continencia, movilidad, uso de retrete, bañarse y vestirse.²¹

5.7 Pruebas de función pulmonar (PFR): Pletismografía (volúmenes y capacidades pulmonares), usando el método del lavado de nitrógeno y espirometría con test de broncodilatador; para obtener FEV1, FVC, FEV1/FVC, TLC, IC, RV y FRC que fueron medidos con el equipo Jaeger, MS-PFT, analyzer unit y Master Screen Body, Jaeger, Alemán. La difusión del monóxido de carbono ajustado para la altura (ciudad de México: por 0.85) fue medido con Jaeger, MS-PFT, analyzer unit, Alemán. Las mediciones se hicieron de acuerdo a los estándares y procedimientos según los lineamientos ERS/ATS.

Se midieron gases arteriales y el gasómetro utilizado es ABL800, Radiometer Flex, copenhagen, Dinamarca.

El deterioro de la función pulmonar se evaluó de acuerdo a las directrices de la Sociedad Americana de Tórax.²²

El resultado de pruebas de función pulmonar se interpretó como dentro de los límites normales, si la TLC, FVC, FEV1 y TLCO85 era superior al 80% del valor predicho y la relación FEV1/FVC se mantenía en el rango de 0,70 a 0.80. Los valores normales de referencias fueron tomados de publicación hecha en México.²³

5.8 Puntuación por Tomografía Axial Computada de Alta Resolución (TACAR): Todas las imágenes de TACAR se realizaron en un tomógrafo multicorte Volumen Zoom, Siemens, Alemán, y fueron observadas usando un sistema PACS-RIS, Siemens, modelo SyngoXs, aplicación SyngoimagingXs.

Se obtuvieron cortes de alta resolución de 1.0 a 1.5 mm de grosor tomándose a intervalos de 1-cm desde los opérculos torácicos. En promedio se realizaron de 20 a 25 imágenes en cada paciente. Los estudios de imagen incluyeron una basal (ingreso hospitalario) y otra a los 30 a 60 días posteriores (al egreso del hospital). Todas las tomografías tuvieron imágenes inspiratorias y espiratorias de 1.0 a 1.5 mm de alta resolución. La tomografía fue evaluada por un experto cegado a cualquier dato

clínico y paraclínico. Se empleo un método de puntuación similar a lo descrito anteriormente. La puntuación de la tomografía en la parte alta (a nivel del llamado aórtico), media (a nivel de la carina principal) y las zonas más bajas del pulmón (arriba de la cúpula diafragmática); se determinó mediante estimación visual de la extensión de la enfermedad en cada zona. El grado de afectación (alteraciones), se evaluó en cada una de las tres zonas del pulmón que corresponde aproximadamente al 90% del total del parénquima pulmonar. La tomografía fue evaluada para vidrio deslustrado, consolidación y fibrosis mediante una puntuación semicuantitativa de extensión; en general el porcentaje total de extensión se obtiene sumando las seis zonas pulmonares por el observador de acuerdo a la escala descrita para enfermedad intersticial por Kazeronni y colaboradores.²⁴ Se determino como patrón de mosaico (opacidad en parches) como no difusa cuando menos de la mitad de la zona estaba involucrada y difuso si más de la mitad de la zona estaba involucrada. De manera dicotómica se evaluó: atrapamiento aéreo, dilatación bronquial, engrosamiento bronquial, opacidades reticulares, pavimentación, nódulos y derrame pleural. Los criterios de estas anomalías se definieron en los términos de Fleischner Society's Glossary.²⁵

5.9 Se utilizaron medias y desviación estándar para variables continuas. Para la comparación de grupos (ventilado contra no ventilado) se utilizó t student. La asociación entre las variables de gravedad de neumonía y pruebas de función respiratoria y calidad de vida se evaluó con la r de Pearson. Un análisis de regresión lineal se realizo para determinar que variables predecían las alteraciones funcionales y calidad de vida, siendo la variable dependiente seleccionada la TLCO85. Se uso el paquete estadístico SPSS 10.

6.0 Recursos:

6.1 Humanos:

- Pacientes.
- Tutor.
- Médico residente.

6.2 Físicos:

- Equipo de cómputo.
- Tinta para impresoras.
- Hojas blancas.
- Hojas de recolección de datos.
- Plumas y lápices.
- Borradores y sacapuntas.

7.0 Financiamiento:

- Interno, a cargo del instituto.

8.0 Resultados:

8.1 La edad media fue 40 ± 11 años, 64% era del sexo masculino, el IMC medio fue de 30 ± 5 Kg/m², índice de oxigenación (IO) 243 ± 55 , APACHE II de 11.5 ± 5 , deshidrogenasa láctica (DHL) de 821 ± 385 U/L, el 62% requirió de esteroides, 29.6% requirió ventilación mecánica (VM). Los síntomas con mayor frecuencia reportados al ingreso son la disnea (85.9%), fiebre (94.8%), tos (91.1%), mialgias (76.3%) y cefalea (53.3%). La tomografía axial computada se presento con patrón de consolidación en el 92% y vidrio deslustrado en el 98% al ingreso de los pacientes, así como importantes alteraciones en la gasometría de ingreso (Tabla 1).

8.2 Pruebas de función pulmonar y estudios de imagen de seguimiento: la frecuencia de alteraciones clínicas a los 2 meses de seguimiento fueron las siguientes: el 35% tenía FEV1/FVC > 0.85, 31% tenían PaO₂ < 60 mm Hg, 33% tenían TLCO₈₅ < 80% y 42% presento desaturación de oxígeno después de 6MWT con un recorrido en metros de 479.58 ± 115.3 , con saturación inicial de 93.71 ± 2.1 % y saturación final de 90.10 ± 3.8 %. Y en los estudios de imagen 30% continúa con consolidación y el 94% con vidrio deslustrado (Figura 2).

8.3 En los cuestionarios a los dos meses: cuatro de los ocho dominios del SF-36 fue de ≤ 70 puntos, afectando al 36% en la limitación física; para el total del SGRQ el 25% tenía > 30 puntos y la media fue 18 (12-30), y el 27% con al menos una actividad afectada por índice de Katz.

8.4 Comparación de las alteraciones clínicas entre ventilados y no ventilados: las alteraciones clínicas en el subgrupo de pacientes con VM (n=40) demostró valores mas bajos con el subgrupo de pacientes sin VM (n=95), excepto en el índice FEV1/FVC (Tabla 2).

8.5 Correlación entre la gravedad de la neumonía y las pruebas de función pulmonar y cuestionarios de calidad de vida (Tabla 3): El índice de PaO₂/FiO₂ correlaciono bien con la FVC, TLC y dominio de limitación física del cuestionario SF-36. La DHL correlaciono bien con FVC, RV, FRC y TLCO₈₅. El CURB-65 tuvo correlación con FVC, IC, TLCO₈₅ y en el dominio de limitación física del cuestionario SF-36.

8.6 En la puntuación de la TACAR la consolidación tiene correlación con FVC, índice FEV1/FVC, RV, TLC, FRC, IC, impacto del cuestionario de Saint George y limitación física del cuestionario SF-36 (Tabla 3 y 4). Hubo correlación entre los diferentes valores de la gasometría a los dos meses con el impacto y síntomas del cuestionario del Saint George y con salud general del cuestionario SF-36. La caminata de 6 minutos correlaciono bien con cada concepto del cuestionario de Saint George y con el dominio de limitación física del SF-36.

8.7 Cuando se evaluó las variables predictoras de la alteración de la TLCO₈₅ se encontró que el índice de oxigenación tuvo coeficiente de correlación positiva ($\beta = 0.266$), y la DHL como el CURB-65 se correlacionaron negativamente ($\beta = - 0.305$ y $- 0.103$, respectivamente), Tabla 5.

9.0 Discusión:

9.1 Este estudio hasta donde tenemos conocimiento, es el primero y único que evalúa el impacto de la neumonía por influenza A H1N1, a corto plazo, con una buena muestra de casos confirmados en pacientes sin historia de síntomas respiratorios crónicos; solo 5% con antecedente de asma y 5% de SAOS (síndrome de apnea obstructiva del sueño) de la cohorte. Hasta la fecha solo se han publicado informes desde el enfoque clínico y epidemiológico de los pacientes admitidos por neumonía grave a las unidades de cuidados críticos por influenza A H1N1^{26, 27, 28}, en donde por ejemplo, se ha encontrado a la DHL como variable predictora de gravedad, la cual se encontró en nuestro estudio asociada a la reducción de la TLCO85. También un reporte de serie de casos seguidos a dos y seis meses con pruebas de función pulmonar mostró una reducción en la FVC y en la TLCO en dos pacientes de cuatro sujetos.²⁹

9.2 Cuando la infección viral produce una neumonía en pacientes susceptibles añadirá una rápida progresión a daño alveolar difuso, el cual es caracterizado por hemorragia intra-alveolar, infiltración linfocitaria, edema, depósito de fibrina, hiperplasia de neumocitos tipo II y la formación de membranas hialinas. Siendo el común denominador de estas alteraciones la hipercitonemia aguda según Marissa J. Carter³⁰, lo que provoca las alteraciones pulmonares permanentes como la fibrosis, motivo por el cual los sujetos permanecen con hipoxemia residual.³¹ En general, se ha observado que las infecciones respiratorias de tipo viral independientemente del tipo de virus (coronavirus, adenovirus, virus sincitial respiratorio, virus parainfluenza, citomegalovirus, influenza y virus herpes simple) son factores de riesgo independientes para el desarrollo de enfermedades pulmonares y una disminución acelerada de la función pulmonar en la etapa adulta, aun sin haber exposiciones de riesgo como el tabaco.³² Aunque en la mayoría de los pacientes las pruebas de función respiratoria se normalizan, puede haber alteraciones funcionales persistentes, como se demuestra en nuestro estudio.

9.3 En este estudio observamos que a los 2 meses de seguimiento, las alteraciones en la pruebas de función pulmonar fue en 1/3 parte de la

cohorte, la mayoría consistió en la reducción de la TLCO85 con patrón restrictivo. Igualmente se encontró afección en la prueba que refleja las actividades de la vida diaria a través de la caminata de 6 minutos; existió una reducción mayor tanto en los metros caminados como en la saturación en los pacientes más graves. Además, se encontró que el principal dominio afectado en los cuestionarios de calidad de vida del SF-36 fue precisamente la limitación física en el 36% de los sujetos. Todos estos datos son presentados en forma muy similar pero con ciertas diferencias a lo reportado respecto al SARS (síndrome respiratorio grave del adulto) ³³, como en los pacientes con SIRA (síndrome de insuficiencia respiratoria aguda). ^{34, 35, 36}

9.4 La frecuencia de alteraciones en la tomografía de tórax, como la consolidación al ingreso fue importante (92%) en comparación a la de los dos meses posteriores (30%); figura 3, ilustra las alteración observada con más frecuencia al ingreso y a los dos meses posteriores al egreso, donde el broncograma es visible y los vasos sanguíneos son indistinguibles de la consolidación pulmonar en el estudio inicial, algo similar a lo reportado por Hui y cols en pacientes con SARS³⁷. Por otro lado la extensión de la inflamación valorada por el vidrio deslustrado persistió a los dos meses, a pesar de ello llama la atención que solo una tercera parte requirió de intubación orotraqueal y ventilación mecánica, pero la gran mayoría si experimentó hipoxemia, disnea y dificultad respiratoria como se observó en el estudio de Xie y cols³⁸ en pacientes con SARS. En esta cohorte, un 62% de los sujetos se les administró esteroides como parte de su tratamiento, sin embargo, su utilidad continúa siendo controversial en este grupo de pacientes como mencionan algunas recientes publicaciones.³⁹ También llama la atención que a pesar de que mas de la mitad de los sujetos recibieron esteroides, el patrón de vidrio deslustrado tuvo una disminución de solo un 4% de los pacientes a los 2 meses posterior al inicio de la enfermedad (figura 4, ilustra la típica evolución a dos meses del patrón en vidrio deslustrado difuso), algo ya comentado también en pacientes con SARS⁴⁰ y reportado por Chun-Hua Wang y cols⁴¹ como factor independiente asociado al retraso en la resolución de la imagen por la persistencia de las citocinas elevadas en el pulmón y por lo tanto del proceso de inflamación con incremento de la replicación viral.

En contraste con el SARS que da afección residual de la vía aérea pequeña, en los sujetos de este estudio se observó afección residual restrictiva no habiéndose encontrado casos que funcionalmente mostraran patrón obstructivo; un 26% de los sujetos presento atrapamiento aéreo a los dos meses por TACAR y no hubo pacientes con datos indirectos de bronquiolitis residual (vidrio despulido en parches) en el seguimiento.

9.5 En ninguno de nuestros pacientes encontramos datos en las tomografías de patrón fibrótico a los dos meses, solo 35% de los sujetos permaneció con imágenes reticulares sugestivas de fibrosis focal residual, lo cual refleja la evolución natural de la enfermedad hacia casi la reintegración a las actividades de la vida diaria, ya que no se midió específicamente la disnea, pero consideramos suficiente la información que brinda el desempeño de la prueba de caminata de 6 minutos. Debido a que la imagen de vidrio despulido a los dos meses esta presente en el 94% de los sujetos con tomografía en esta cohorte temporal, se tendría que dar un seguimiento más prolongado para valorar su evolución y que se pudiera determinar si su mecanismo fisiopatológico es diferente a otras enfermedades virales del pulmón.

9.6 Este daño funcional y por imagen se correlaciona con los cambios medidos de la calidad de vida, lo que se evidencia apropiadamente que todas estas alteraciones explican la repercusión de la vida diaria y que el grado de gravedad de la neumonía predice el daño funcional. Existen la limitación en nuestro estudio que en estos pacientes no se midió la fuerza muscular (Pimax y Pemax), pero hay suficientes evidencias de que las alteraciones respiratorias son intrínsecas pulmonares y no por debilidad muscular.

10.0 Conclusiones:

Se demostró que una tercera parte de los pacientes con una neumonía grave por influenza A H1N1 presentan alteraciones en la función pulmonar y calidad de vida a los dos meses posteriores del inicio de la enfermedad. Una de las anormalidades más frecuentes es la reducción en TLC085 y la alteración en la oxigenación en la caminata de

6 minutos. Los pacientes que requirieron de VM tuvieron mayor repercusión en la función pulmonar y la calidad de Vida. La puntuación alta de consolidación fue el hallazgo en la tomografía computada que mejor se asoció a daño en la función pulmonar y la calidad de Vida. El patrón predominante fue el restrictivo pulmonar. Y la imagen de vidrio despulido persiste a los dos meses de seguimiento que refleja en cierto modo inflamación pulmonar que de la misma forma explicaría el patrón restrictivo y la hipoxemia, lo cual afecta en cierto grado la calidad de vida. Las variables que predicen una disminución en la TLC085 son: CURB-65, DHL e índice de oxigenación basal. Es importante el seguimiento de los pacientes afectados con el fin de demostrar persistencia o desaparición de las alteraciones a más largo plazo.

11.0 TABLAS, GRAFICAS y FIGURAS

FIGURA 1. INTEGRACION DE LOS PACIENTES AL ESTUDIO.

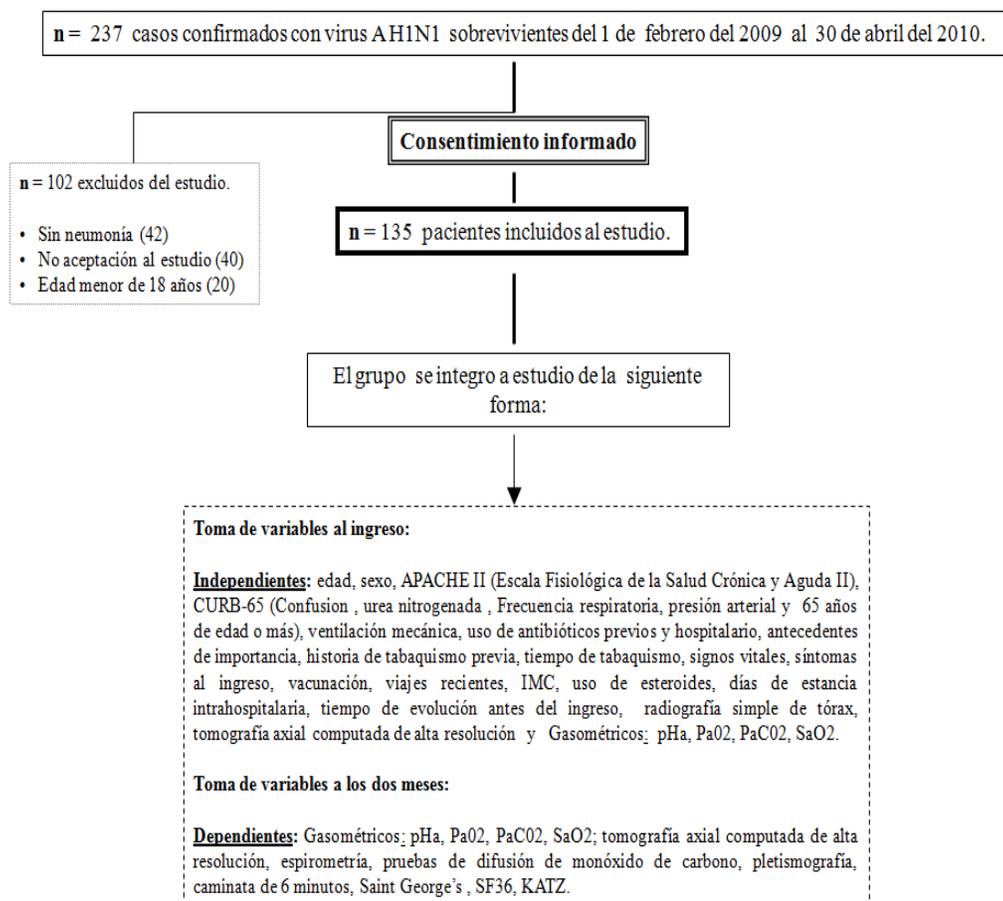
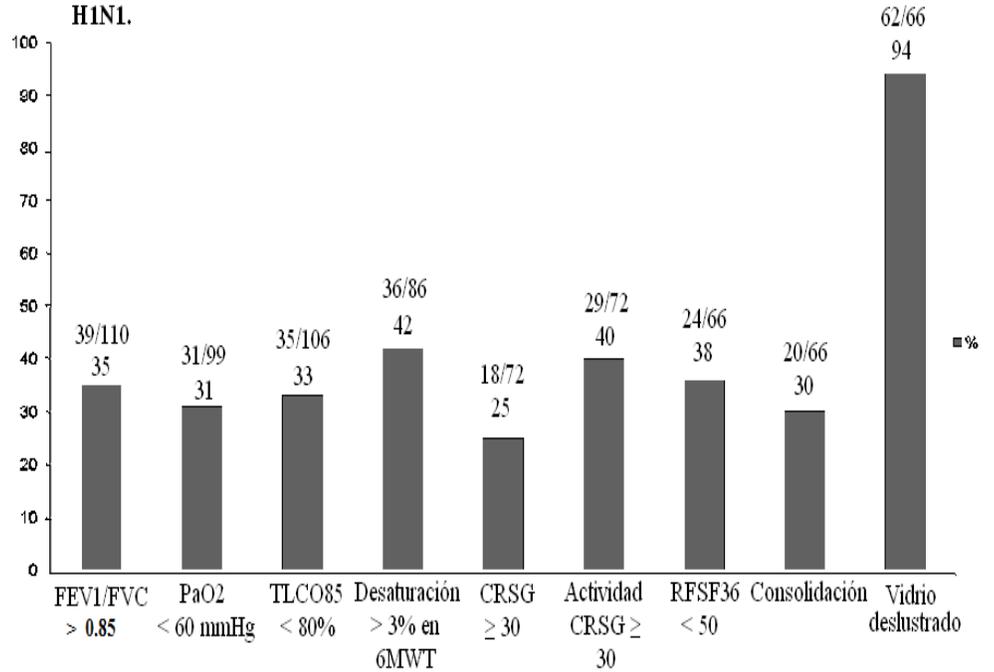


Tabla 1. Características básicas de los pacientes con neumonía confirmada por virus A H1N1.

Variable	Valor	Variable	Valor
Sexo masculino ---- num./num. Total (%)	86/135 (63.7)	Datos de laboratorio media ± SD	
Edad ---- años (SD)	40.39 ± 11.1	Biometría hemática	
Media	40.39 ± 11.1	Cuenta de leucocitos por mm ³	6.74 ± 3.9
Max-Min	17-84	Cuenta de linfocitos por mm ³	1.11 ± 0.7
Medida antropométrica media ± SD		Cuenta de plaquetas mm ³	224.88 ± 117.3
Índice de masa corporal, Kg/m ²	30.22 ± 5.4	Química sanguínea	
Historia de tabaquismo		Glucosa ---- mg/dL	131.97 ± 54.6
Tabaquismo activo ---- num./num total (%)	58/133 (43.6)	BUN ---- mg/dL	16.902 ± 12.5
Índice Tabaquico ---- media ± SD	4.409 ± 6.8	Creatinina ---- mg/dL	0.740 ± 0.1
Signos o síntomas al ingreso media ± SD/ num. (%)		Enzimas y otras	
Signos		Lactato Deshidrogenasa ---- U/L	821.33 ± 385.1
Frecuencia cardiaca, lpm	102.80 ± 17.8	Creatin fosfoquinasa ---- U/L	390.59 ± 699.4
Presión arterial, mmHg		Proteína C reactiva ---- mg/dL	7.70 ± 21.8
Sistólica	113.66 ± 15.9	Gasometría	
Diastólica	71.87 ± 9.9	PaO ₂ ---- mm Hg	51.121 ± 11.5
Temperatura, °C	37.33 ± 1.0	PaCO ₂ ---- mm Hg	28.052 ± 7.0
Frecuencia respiratoria, rpm	26.62 ± 5.3	Ph	7.4579 ± 0.5
Síntomas		SaO ₂ ---- %	81.491 ± 8.7
Disnea	116 (85.9)	PaO ₂ /FIO ₂	218 ± 90.7
Cefalea	72 (53.3)	Otros	
Fiebre	128 (94.8)	Días de estancia intrahospitalaria ----- media ± SD	13.75 ± 11.2
Tos	123 (91.1)	Días desde la aparición de la enfermedad a la admisión ----- media ± SD	7.76 ± 4.0
Rinorrea	29 (21.5)	Uso de esteroides ----- num./num. Total (%)	84/135 (62%)
Mialgias	103 (76.3)	Gravedad de la Neumonía	
Odinofagia	44 (32.6)	CURB-65	0.66 ± 0.8
Manifestaciones neuroológicas	2 (1.5)	APACHE II ----- media (Max- Min)	11.46 (2-30)
		Datos Tomográficos al ingreso	
		Puntuación de Consolidación, n/n Total (%)	46/50 (92)
		Puntuación de Vidrio despulido, n/n Total (%)	49/50 (98)

APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (0-34 puntos). CURB-65 = Confusion (Confusión), Urea nitrogen (Urea nitrogenada) > 19 mg por dL, Respiratory rate ≥ 30 resp. por minuto (Frecuencia respiratoria), Blood pressure (Presión arterial): Presión arterial sistólica < 90 mm Hg y presión arterial diastólica < 60 mm Hg 65 years of age and older (65 años de edad o más) (0-5). lpm= latitos por minuto, rpm = respiraciones por minuto.

Figura 2. Frecuencia de anomalías clínicas (funcionales y de Calidad de Vida) y Tomográficas a los dos meses de Pacientes con Neumonía Grave por Influenza A H1N1.



Abreviaturas: FEV1/FVC = Índice entre el Volumen Espiratorio Forzado en el Primer Segundo y la Capacidad Vital Forzada. PaO2 = Presión Arterial de Oxígeno. TLCO85 = Difusión de Monóxido de Carbono Ajustado por la Altura de la Ciudad de México. 6MWT = Prueba de caminata de 6 minutos. CRSG = Cuestionario de Saint George's. RFSF36 = Limitación Física del Cuestionario SF-36.

Tabla 2. Comparación de alteraciones clínicas a los 2 meses entre pacientes con y sin ventilación mecánica invasiva (VMI) (media \pm SD).

Variable	Sin VMI (n= 95)	Con VMI (n= 40)	p
Oxigenación, flujos e Intercambio gaseoso			
Gasometría			
PaO ₂ , mm Hg	63.3 \pm 8.3	66.5 \pm 9.4	0.079
PaCO ₂ , mm Hg	30.1 \pm 3.5	29.5 \pm 3.7	0.461
Espirometría post BD			
FVC, %p	103.7 \pm 16.4	95.2 \pm 15.8	0.018
FEV1, %p	100.4 \pm 17.6	95.9 \pm 16.9	0.200
FEV1/FVC	81.5 \pm 7.3	84.4 \pm 6.4	0.047
Pruebas de Difusión de CO			
Corregido a la altura de la ciudad de México, TLC _{O₂}	95.8 \pm 21.2	81.1 \pm 21.6	0.001
Volúmenes Pulmonares			
TLC	96.8 \pm 20.6	89.1 \pm 11.9	0.040
RV	87.3 \pm 24.3	80.4 \pm 26.3	0.183
IC	112.1 \pm 27.9	91.9 \pm 29.9	0.001
Prueba de Esfuerzo			
Caminata 6 minutos			
Distancia recorrida	508.8 \pm 96.9	430.7 \pm 127.5	0.002

p = < 0.05 T de Student

Abreviaturas: FVC = Capacidad Vital Forzada, FEV1 = Volumen Espiratorio Forzado en el Primer Segundo, TLC = Capacidad Pulmonar Total, RV = Volumen Residual, IC = Capacidad Inspiratoria. %p = Porcentaje del Predicho. CO = monóxido de carbono.

Tabla 3. Asociación entre gravedad de la neumonía con la función pulmonar y calidad de vida. Coeficientes de correlación de Pearson significativos.

VARIABLES	FVC pos BD %p	FEV1/FVC Pos BD %p	RV	TLC	FRC	IC	TLC085 %	RFSF36
PaO2/FiO2	.30	-----	----	-----	-----	-----	.30	.27
DHL	-.25	-----	-.33	-----	-.30	-----	-.38	-----
CURB-65	-.19	-----	-----	-----	-----	-.24	-.21	-.32
Puntuación de Consolidación basal	-.39	.28	-.44	-.58	.32	-.43	-----	-----

P = < 0.05. Abreviaturas: %p = Porcentaje del Predicho. FVC= Capacidad Vital Forzada. FEV1= Volumen Espirado Forzado en el Primer Segundo. RV= Volumen Residual. TLC= Capacidad Pulmonar Total. FRC= Capacidad Funcional Residual. IC= Capacidad Inspiratoria. TLC085= Difusión de Monóxido de Carbono Ajustado a la Altura de la Ciudad de México. RFSF36= Limitación Física del SF-36.

Tabla 4. Coeficientes de correlación de Spearman entre función pulmonar y diferentes dominios del cuestionario de calidad de vida (SF-36) y Saint George's.

Variables	PaCO ₂	PaO ₂	SaO ₂ %	6MWT	TLC	IC	TLC085 %	Puntuación De Consolidación a los 2 meses
Síntomas CRSG	.26	--	--	-.28	--	--	--	--
Impacto CRSG	--	-.30	-.30	-.41	--	--	--	.43
Actividad CRSG	--	--	-.26	-.39	--	--	--	--
Total CRSG	.25	-.27	-.29	-.44	--	--	--	.33
SG SF36	--	.26	--	--	.26	--	--	--
RF SF36	--	--	--	.26	--	.30	.30	-.32

P = < 0.05. Abreviaturas: PaCO₂ = Presión arterial de Bióxido de Carbono. PaO₂ = Presión arterial de Oxígeno. SaO₂ = Saturación de Oxígeno. 6MWT = Prueba de Caminata de 6 Minutos. TLC = Capacidad Pulmonar Total. IC = Capacidad Inspiratoria. TLC085 = Difusión de Monóxido de Carbono Ajustado a la Altura de la Ciudad de México. CRSG = Cuestionario Respiratorio de Saint George's. SG SF36 = Salud General del Cuestionario SF36. RFSF36 = Limitación Física del Cuestionario SF36.

Tabla 5. Variables predictoras de daño en la difusión de monóxido de carbono ajustado para la altura (TLC085), variable dependiente.

VARIABLES	Beta	t	p
PaO2/FiO2	.266	2.677	0.009
DHL	-.305	-3.005	0.004
CURB-65	-.103	-1.017	0.312

Regresión Lineal Múltiple. Significancia del modelo p = 0.000. R2 = 0.23. Abreviaturas: PaO2/FiO2 = Índice de Oxigenación. DHL = Lactato Deshidrogenasa. CURB-65 = C = Confusión, U = Nitrógeno Ureico > 19 mg por dL, R = Frecuencia Respiratoria > 30 respiraciones por minuto, B = Presión Sanguínea < 90/60 mm Hg y 65 años de edad.

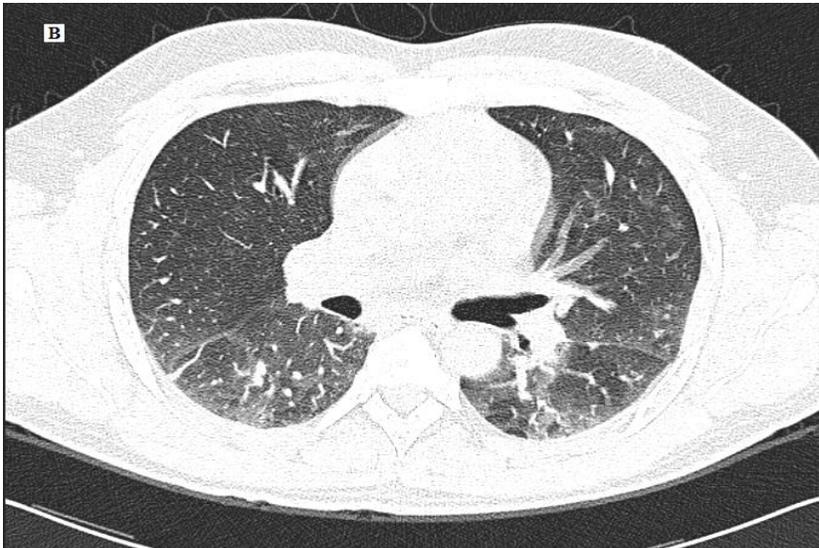
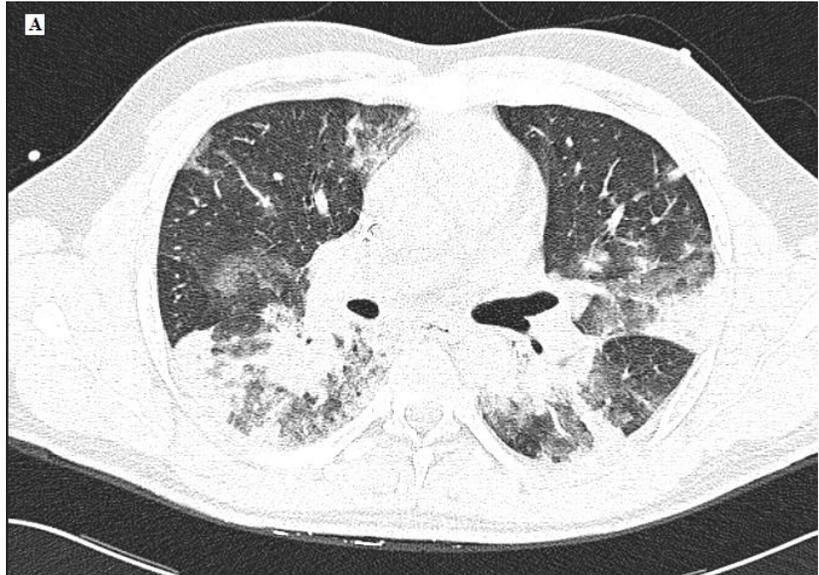


FIGURA 3. La Tomografía Axial Computada de Alta Resolución en el panel A es basal, muestra áreas de consolidación y vidrio despulido; en tanto que en panel B (2 meses posteriores) muestra básicamente gran mejoría pero con áreas residuales discretas de vidrio despulido.

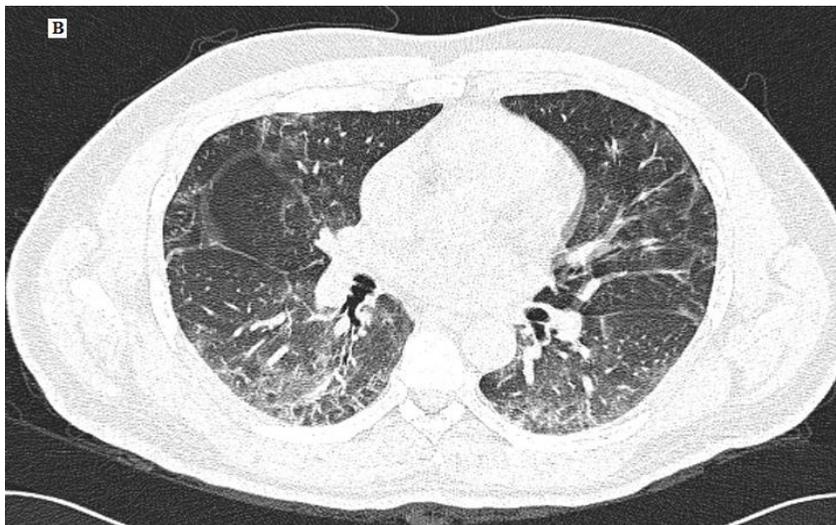
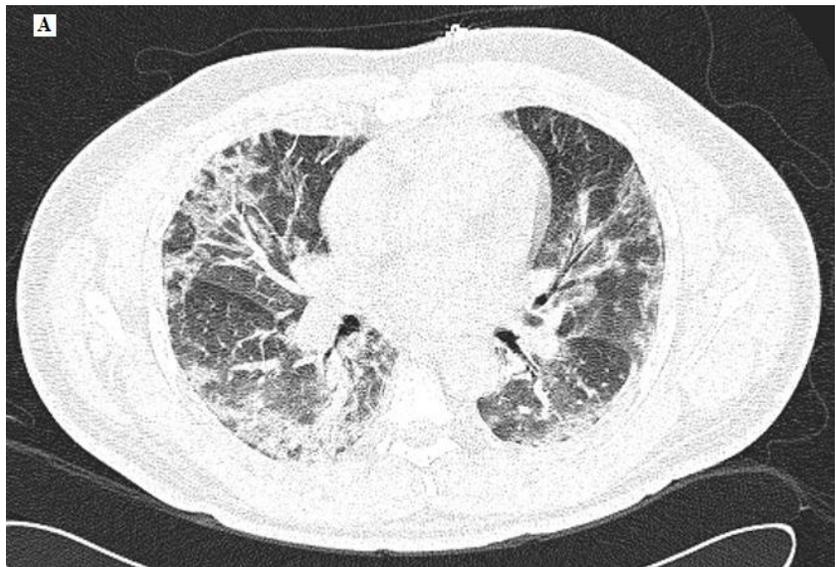


FIGURA 4. Varón de 38 años de edad con neumonía por influenza A H1N1 con índice de oxigenación de 234, DHL de 722 UI/L y que requirió ventilación mecánica asistida. De la imagen A a B, la Tomografía Axial Computada muestra patrón en vidrio deslustrado simétrico y retículo.

12.0 Referencias Bibliográficas:

1 Rogelio Pérez-Padilla, M.D., Daniela de la Rosa-Zamboni, M.D., Samuel Ponce de Leon, M.D., y colaboradores. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. N Engl J Med 2009; 361:680-689.

2 Donald B. Louria, Herbert L. Blumenfeld, John T. Ellis, et al. Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958. II. Pulmonary complications of influenza. J Clin Invest. 1959; 38(1):213–265.

3 Szentivanyi A. The beta adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. J Allergy 1967; 39(3): 177-79. 7.

4 Blair HT, Greenberg SB, Stevens PM, et al. Changes in pulmonary function after naturally acquired respiratory infection. AM Rev Respir Dis 1976: 114: 95 - 102.

5 Knudson RJ, Slatin RC, et al. Changes in the normal expiratory flow-volume curve with growth and aging, Am Rev Respir Dis 1976: 113:587-600.

6 L N Benusiglio, H Stalder, and A F Junod. Time course of lung function changes in atypical pneumonia. Thorax, 1980, 35, 586-592.

7 Jung-Yun Hong. Hoan-Jong Lee, Pedro A. Piedra, et al. Lower Respiratory Tract Infections due to Adenovirus in Hospitalized Korean Children: Epidemiology, Clinical Features, and Prognosis. CID 2001:32 (15 May) • 1423-1429.

8 Hall WJ, Douglas RG, Hyde RW, et al. Pulmonary mechanics after uncomplicated influenza A infection. Am Rev Respir Dis 113:141-147, 1976.

9 William J. Hall, M.D. And Caroline B. Hall, M.D. Clinical Significance of Pulmonary Function Tests. Alterations in Pulmonary Function

Following Respiratory Viral Infection. CHEST 1979; 76: 458-465, OCTOBER.

10 V.K. Vijayan, K. Sankaran. Relationship between lung inflammation, changes in lung function and severity of exposure in victims of the Bhopal tragedy. Eur Respir J, 1996, 9, 1977–1982.

11 Hakon Hakonarson, Neil Maskeri, Carrie Carter, et al. Mechanism of rhinovirus-induced changes in airway smooth muscle responsiveness. J. Clin. Invest. 1998. 102:1732-1741.

12 The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans. N Engl J Med 2005; 353:1374–85.

13 A H Mohsen, R J Peck, Z Mason, et al. Lung function tests and risk factors for pneumonia in adults with chickenpox. Thorax 2001 56: 796-799.

14 Schroeckenstein DC, Busse WW. Viral "bronchitis" in childhood: relationship to asthma and obstructive lung disease. Semin Respir Infect. 1988 Mar; 3(1):40-8.

15 Chi-Huei Chiang, MD; Jen-Fu Shih, MD; Wei-Juin Su, MD; And Reury-Perng Perng, MD. Eight-Month Prospective Study of 14 Patients With Hospital-Acquired Severe Acute Respiratory Syndrome. Mayo Clin Proc. • November 2004; 79(11):1372-1379.

16 <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/es/index.html>.

17 American Thoracic Society. Statement: Guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:111–7

18 . McHorney CA, Ware JE Jr, Lu JF, et al. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF 36). III. Tests of data quality, scaling

assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care* 1994; 32:40–66.

19 Jones, P. W., F.H. Quirk, C.M.Baveystock, and P. Littlejohns. 1992. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: the St. George's Respiratory Questionnaire. *Am. Rev. Respir. Dis.* 145:1321-1327.

20 Valderrama E, Pérez del Molino J. Una visión crítica de las escalas de valoración funcional traducidas al castellano. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1997; 32 (5): 297-306.

21 Quality of Life Database. 1998. In American Thoracic Society Website. Available: <http://www.thoracic.org/qoldata.html> [August 18, 1998].

22 American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 144:1202- 1218.

23 Pérez-Padilla JR, Regalado-Pineda J, Vázquez-García JC. Reproducibilidad de espirometrías en trabajadores mexicanos y valores de referencia internacionales. *Salud Pública Mex* 2001; 43: 113-21.

24 Kazerooni EA, Martinez FJ, Flint A, et al. Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169:977–983.

25 Austin JH, Muller NL, Friedman PJ, et al. Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Radiology* 1995; 200:327-31.

26 Guillermo Domínguez-Cherit, MD; Stephen E. Lapinsky, MB, BCh, MSc; Alejandro E. Macias, MD, et al. Critically Ill Patients With 2009 Influenza A(H1N1) in Mexico. JAMA. 2009; 302(17):1880-1887.

27 Jordi Rello, Alejandro Rodríguez, Pedro Ibáñez, et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1) v in Spain. Critical Care 2009; 13 (5): R148.

28 Anand Kumar, Ryan Zarychanski, Ruxandra Pinto, et al. Critically Ill Patients with 2009 Influenza A (H1N1) Infection in Canada. JAMA. 2009; 302(17):1872-1879.

29 Carlos Toufen, Jr, Eduardo Leite V Costa, Adriana Sayuri Hirota, et al. Follow-up after acute respiratory distress syndrome caused by influenza a (H1N1) virus infection. Clinics (Sao Paulo). 2011 June; 66(6): 933–937.

30 Marissa J. Carter. A rationale for using steroids in the treatment of severe cases of H5N1 avian influenza. Journal of Medical Microbiology (2007), 56, 875–883.

31 Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD, et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. Am J Repir Crit Care Med 2009.

32 Kattan M, Klens TG, Lapierre JC, et al. Pulmonary function abnormalities in symptom free children after bronchiolitis. Pediatrics 1977; 59:683-688.

33 C K Ng, J W M Chan, T L Kwan, et al. Six month radiological and physiological outcomes in severe acute respiratory syndrome (SARS) survivors. Thorax 2004; 59:889-891.

34 Thomas A. Neff, Reto Stocker, Hans-Rudolf Frey, et al. Long-term assessment of lung function in survivors of severe ARDS. Chest 2003; 123:845–853.

35 Hsian-He Hsu, MD; Ching Tzao, MD, PhD; Chin-Pyng Wu, MD, et al. Correlation of High-Resolution CT, Symptoms, and Pulmonary Function in Patients During Recovery From Severe Acute Respiratory Syndrome. Chest 2004; 126; 149-158.

36 Joan R. Masclans, Oriol Roca, Xavier Muñoz, et al. Quality of Life, Pulmonary Function, and Tomographic Scan Abnormalities After ARDS. Chest 2011; 139; 1340-1346.

37 D S Hui, G M Joynt, K T Wong, C D Gomersall, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. Thorax 2005;60:401–409.

38 Lixin Xie, MD, PhD; Youning Liu, MD, PhD; Yueyong Xiao, MD, PhD, et al. Follow-up Study on Pulmonary Function and Lung Radiographic Changes in Rehabilitating Severe Acute Respiratory Syndrome Patients After Discharge. CHEST 2005; 127:2119–2124.

39 Paul E. Marik, MD, G. Umberto Meduri, MD, Patricia R.M. Rocco, MD, PhD, Djillali Annane, MD, PhD. Glucocorticoid Treatment in Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. Crit Care Clin 27 (2011) 589–607.

40 Yeun-Chung Chang, MD, PhD Chong-Jen Yu, MD, PhD Shan-Chwen Chang, MD, PhD, et al. Pulmonary Sequelae in Convalescent Patients after Severe Acute Respiratory Syndrome: Evaluation with Thin-Section CT. Radiology 2005; 236:1067–1075.

41 Chun-Hua Wang, Chien-Ying Liu, Yung-Liang Wan, et al. Persistence of lung inflammation and lung cytokines with high-resolution CT abnormalities during recovery from SARS. Respiratory research 2005, 6:42.