



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

**“Función pulmonar en sobrevivientes
de la pandemia de influenza A H1N1:
Estudio de cohorte a 1 año”**

TESIS

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE

NEUMOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. ROSAURA ESPERANZA BENÍTEZ PÉREZ

DRA JULIA DOLORES SÁNCHEZ HERNÁNDEZ

MCM LUIS TORRE BOUSCOULET

ASESORES DE TESIS

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX., 2016



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.

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL, OCTUBRE DE 2014
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

TESIS DE POSGRADO

**“Función pulmonar en sobrevivientes de la pandemia de
influenza A H1N1: Estudio de cohorte a 1 año”**

FIRMAS DE ACEPTACIÓN

Dr. Juan Carlos Vázquez García

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

Dra Margarita Fernández Vega

Subdirectora de Enseñanza. Instituto
Nacional de Enfermedades
Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

Dra. María del Carmen Cano Salas.

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

Dr. Luis Torre Bouscoulet.

Subdirector de Investigación Clínica.
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

Dra. Julia Dolores Sánchez Hernández

Médico Adscrito al Servicio de Neumología
HGZ 4 IMSS, Celaya, Guanajuato.

AGRADECIMIENTOS

Sueños solitarios y deseos compartidos, fragmentos de una vida; más de mil días... amados y sufridos. El culmen de una meta y el brillo contagioso de una nueva empresa. Roja B.

Una etapa de preparación, que disfruté como ninguna otra, finalmente ha llegado a su fin y no lo he logrado sola; por eso este espacio es para agradecer humildemente a todos aquellos que estuvieron conmigo.

A mi abuela **Amira Carvajal**, por ser mi madre y acompañarme con sus oraciones.

A mis padres **Omar Benítez y Lourdes Pérez**, por nunca dejar de creer en mi.

Al resto de mi familia, **Omar de Atocha Benítez y Agustín Pérez**, por extrañarlos tanto.

A mi prometido **Eddie Noj**, por su apoyo incondicional desde los inicios de este camino.

A mis hermanos de Medicina Interna: **Andrea Núñez, Elizabeth León, Jocelyn Cruz, Acosta y Enrique Torres**, por haberme enseñado disciplina, tenacidad y el valor de los amigos en el trance de una residencia médica.

A mi admirable colega neumólogo **Filiberto Cruz**, por enseñarme a luchar y ser mi confidente.

A mis amigos de la licenciatura **Waitzman Ehuán, Leydi Góngora, Ángel López y Carmen Medina**; por tolerar mis crisis y aun así quererme tanto.

A todos los neumólogos que admiro como profesionales y seres humanos; especialmente al **Dr. Luis Torre y la Dra. Julia Sánchez**.

A este honorable instituto, por abrirme las puertas y permitirme cumplir uno de mis más grandes sueños.

ÍNDICE

1.0 MARCO TEÓRICO.....	1
1.1 Síntesis del proyecto	
1.2 Antecedentes Bibliográficos	
1.3 Planteamiento del Problema	
1.4 Justificación	
1.5 Objetivos	
2.0 DISEÑO	5
2.1 Investigación	
2.2 Tipo de diseño	
3.0 GRUPOS DE ESTUDIO	5
3.1 Lugar y duración del reclutamiento de pacientes.	
3.1.1 Universo, unidades de observación, métodos de muestreo y tamaño de la muestra	
3.2 Variables del estudio	
3.3 Criterios de inclusión y exclusión	
4.0 RECOLECCIÓN DE DATOS	6
5.0 ANÁLISIS DE DATOS Y MÉTODOS MATEMÁTICOS.....	7
5.1. Consideraciones éticas.	
5.2. Definiciones.	
5.3. Sujetos.	
5.4. Evaluación clínica.	
5.5. Evaluación de la función respiratoria.	
5.6. Evaluación de patrón tomográfico.	
5.7. Análisis de Resultados.	
6.0 RECURSOS.....	15
6.1 Humanos	
6.2 Físicos	
7.0 FINANCIAMIENTO.....	15
8.0 RESULTADOS.....	15
9.0 DISCUSIÓN.....	19
10.0 CONCLUSIONES.....	22
11.0 CUADROS, GRÁFICOS Y FIGURAS.....	23
12.0 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43

RESUMEN

“Función pulmonar en sobrevivientes de la pandemia de influenza A H1N1: Estudio de cohorte a 1 año”

Introducción. El Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) ocasionado por el virus de influenza A H1N1 se presentó en México en el 2009, siendo el país que informó el mayor número de casos graves. 6.5% de los pacientes mexicanos desarrollaron SIRA grave, siendo este tipo de SIRA diferente a otras causas por su fisiopatología e impacto en la oxigenación.

Planteamiento del problema. Conocer la evolución funcional respiratoria y radiológica pulmonar a 6 meses y a 1 año en pacientes, estratificados por gravedad, con neumonía y SIRA por influenza AH1N1.

Justificación. Se requiere conocer el curso temporal de la función respiratoria en los supervivientes de SIRA por influenza AH1N1 con fines de definir impedimento o discapacidad asociada a esta entidad. Además, investigar si la gravedad se asocia a anomalías funcionales a largo plazo, permitiría anticipar estrategias y recursos para implementar programas de rehabilitación respiratoria.

Objetivos. Evaluar la función respiratoria y el patrón tomográfico a los 6 y 12 meses de seguimiento en supervivientes mexicanos con SIRA por influenza H1N1 y analizar si los parámetros funcionales respiratorios tienen relación con las anomalías tomográficas.

Diseño. Cohorte retrospectiva.

Pacientes y metodología. De 77 pacientes con pruebas de función respiratoria posteriores al egreso hospitalario, únicamente 30 cumplieron con los requisitos de Neumonía definitiva por influenza A H1N1 y seguimiento con pruebas de función respiratoria y tomografía de alta resolución a los 6 meses y al año; de acuerdo al uso de ventilación mecánica invasiva y PaO₂/FiO₂ se dividieron en 15 con SIRA grave y 15 con SIRA leve-moderado.

Resultados. Las pruebas de función respiratoria evaluadas arrojaron resultados normales tanto a los 6 meses como al año, sin encontrar diferencia entre los

pacientes con SIRA grave vs. SIRA leve-moderado. En cambio, los estudios de imagen mostraron disminución estadísticamente significativa en la escala de inflamación en todos los pacientes entre los 6 y los 12 meses, aunque persistió al año el patrón de enfermedad de vía aérea pequeña. No hubo diferencia en la escala de inflamación entre pacientes con SIRA grave vs. SIRA leve-moderado a los 6 meses, aunque al año los pacientes con SIRA leve-moderado presentaron menor puntaje inflamatorio.

Conclusión. En nuestra población, y durante la pandemia de influenza H1N1 del 2009, los pacientes que cursaron con neumonía presentaron normalización de las pruebas de función pulmonar de mecánica y de intercambio gaseoso en reposo desde los 6 meses del egreso hospitalario, aunque un 96.6% persistió con anomalías por imagen del parénquima pulmonar predominando el patrón de afectación de vía aérea y al año solamente 23.3% había normalizado la tomografía, con disminución significativa del grado de inflamación por escala de Kanzerooni. Lo que significa que las pruebas de función pulmonar normalizan tempranamente en relación con las anomalías tomográficas, pero estas últimas parecen no dejar secuelas de fibrosis; lo cual diferencia a este grupo de pacientes con SIRA respecto al SIRA de otras causas.

De igual manera no hubo diferencia en la evolución hacia la normalidad de las pruebas de función pulmonar en los pacientes que presentaron SIRA de mayor gravedad con respecto a SIRA leve-moderado, por el contrario la tomografía tarda más en normalizar las alteraciones inflamatorias en aquellos pacientes que presentaron mayor gravedad de SIRA.

ABREVIATURAS

ATS. Sociedad Americana de Tórax

COHb. Carboxihemoglobina.

CPAP. Presión Positiva Contínua en la vía aérea.

DLCO. Difusión Pulmonar de Monóxido de Carbono.

ECMO. Oxigenación por Membrana Intracorpórea.

ECV. Capacidad Vital Espiratoria.

ERS. Sociedad Europea Respiratoria.

FEV1. Volumen Espiratorio Forzado en el 1er segundo.

FRC. Capacidad Residual Funcional.

FVC. Capacidad Vital Forzada.

IC. Capacidad Inspiratoria.

LDH. Lactato Deshidrogenasa.

OMS. Organización Mundial de la Salud.

PaCO₂. Presión Parcial de Dióxido de Carbono.

PaO₂. Presión Parcial de Oxígeno.

PaO₂/FiO₂. Presión Parcial de Oxígeno/Fracción Inspirada de Oxígeno.

PEEP. Presión Positiva al final de la expiración.

PSI. Índice de severidad de la neumonía.

RT-PCR. Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

RV. Volumen Residual.

SaO₂. Saturación Arterial de Oxígeno.

SIRA. Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda.

TACAR. Tomografía Computarizada de Alta Resolución.

TLC. Capacidad Pulmonar Total.

VC. Capacidad Vital

“Función pulmonar en sobrevivientes de la pandemia de influenza A H1N1: Estudio de cohorte a 1 año”

1.0 MARCO TEÓRICO:

1.1. Síntesis del proyecto:

El Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) ocasionado por el virus de influenza A H1N1 difiere fisiopatológicamente del SIRA asociado a otros procesos por lo que es relevante conocer las posibles secuelas en la función respiratoria y conocer si la gravedad del SIRA tiene relación con anomalías funcionales y radiológicas.

1.2. Antecedentes bibliográficos:

La infección respiratoria por el virus de influenza A H1N1 se presentó por primera vez en México a principios del año 2009. El surgimiento de una variante del virus desconocida, con alto potencial de letalidad y transmisión rápida de persona a persona permitió su expansión a nivel mundial, siendo declarada pandemia por la OMS.^{1,2}

La neumonía se convirtió en la principal causa de hospitalización y muerte de los casos confirmados.³⁻⁶ México fue el país que informó el mayor número de casos graves⁷ con una tasa de mortalidad del 40%⁸; en el resto del mundo la mayoría fueron casos leves y sólo 20% de los pacientes requirieron cuidados intensivos.^{9,10}

Las series publicadas informaron que la mayoría de los pacientes eran adultos jóvenes (35-45 años), la mayoría de ellos con obesidad.¹¹ En nuestro centro, los pacientes graves debutaron con fiebre, tos, disnea, insuficiencia respiratoria, elevación de LDH, linfopenia e imágenes tomográficas compatibles con neumonía multisegmentaria¹². De marzo a junio de 2009, 6.5% de los pacientes de series mexicanas desarrollaron SIRA grave, con un índice de oxigenación promedio de 83.⁸ El manejo del SIRA durante la pandemia, en todo el mundo, se centró en estrategias de ventilación protectora y modos convencionales ampliamente

descritos; pero la hipoxemia e hipercapnia refractaria requirieron de maniobras de rescate y modos no convencionales, entre los cuales la oxigenación mediante un dispositivo de membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO) alcanzó la mayor popularidad.¹³⁻¹⁵

Los países con acceso limitado a dicha terapia, entre ellos México, realizaron ajustes al tratamiento ventilatorio convencional para el manejo del SIRA grave por influenza¹⁶, logrando una supervivencia aproximada del 60% en este grupo⁸.

El SIRA ocasionado por influenza A H1N1 difiere de otros tipos de SIRA primario en dos puntos importantes: la fisiopatología y la gravedad. Se ha encontrado que el virus ataca inicialmente las células epiteliales, reduciendo la actividad de la bomba sodio-potasio, dañando las uniones entre ellas y produciendo su apoptosis; teniendo como consecuencia la activación secundaria de las células endoteliales. Este modelo difiere del encontrado en otras formas de SIRA primario que han mostrado daño inicialmente endotelial.¹⁷ De igual manera, el efecto sobre el intercambio gaseoso durante el estado crítico es mayor en el SIRA por influenza AH1N1 que en otras causas.¹⁸ Por ende, las secuelas en la función pulmonar en los supervivientes se esperarían diferentes a las reportadas en otros tipos de SIRA.

Se han realizado estudios longitudinales para evaluar el estado funcional respiratorio y la calidad de vida en supervivientes de la pandemia de influenza. Un estudio realizado en Tailandia durante el 2009, incluyó a 88 niños entre 5 y 15 años; 31 con influenza A H1N1 y 57 con otros patógenos; demostró que una cuarta parte del grupo de influenza tuvo un patrón funcional restrictivo a los 6 meses, cifra semejante a lo ocasionado por SIRA de otras causas.¹⁹

En adultos, sin estratificar por gravedad, se ha informado un patrón funcional respiratorio de tipo restrictivo con disminución de la difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) y de la calidad de vida. La DLCO se normalizó 2 meses después y no parece haber asociación entre la persistencia de las anomalías tomográficas y la función respiratoria.²⁰⁻²²

En una tesis realizada en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias que analizó 135 sujetos con influenza AH1N1; se documentó, a los 2 meses de seguimiento, que el 31% de los pacientes tenían una presión parcial de oxígeno (PaO₂) menor de 60 mmHg, 33% una DLCO <80% y 42% tuvieron desaturación en la prueba de caminata de 6 minutos. En imagen, hubo persistencia de consolidación en 30% y de vidrio esmerilado en 94% de los pacientes²³.

Los escasos estudios que han estratificado a los supervivientes por gravedad del SIRA han recurrido al uso de ECMO como subrogado de SIRA grave.^{24,25} El más grande de ellos, realizado a un año posterior al egreso, demostró disminución de la DLCO y calidad de vida con respecto a la población general ajustando por edad y sexo; sin diferencia entre el grupo de SIRA con uso de ECMO vs. el SIRA sin uso de ECMO.²⁵

1.3 Planteamiento del problema:

Conocer la evolución funcional respiratoria y radiológica pulmonar a 6 meses y a 1 año en pacientes, estratificados por gravedad, con neumonía y SIRA por influenza AH1N1.

1.4 Justificación:

La mayoría de los casos graves de influenza AH1N1 se presentaron en adultos jóvenes. El SIRA fue la principal causa de muerte con una tasa de mortalidad más elevada que para el SIRA de otras causas. Lo anterior podría deberse a que la fisiopatología del daño pulmonar asociado al virus pandémico difiere principalmente en el gran daño inicial a las células epiteliales como blanco primario. Así, las consecuencias en la función respiratoria a mediano y largo plazo en pacientes que sobreviven a neumonía por influenza podrían diferir a lo descrito previamente. Además, la tasa de supervivencia observada en el INER fue discretamente mayor que lo observado en otros centros a pesar de no contar con tecnología como la ECMO. El INER es un centro de referencia con amplia experiencia en la atención a

pacientes respiratorios críticamente enfermos lo que podría explicar, al menos en parte, la mayor supervivencia de pacientes graves. La supervivencia de pacientes, que en otras condiciones hubieran muerto, supone una elevada frecuencia de consecuencias pulmonares graves a mediano y largo plazo.

Se requiere conocer el curso temporal de la función respiratoria en los supervivientes de SIRA por influenza AH1N1 con fines de definir impedimento o discapacidad asociada a esta entidad. Además, investigar si la gravedad se asocia a anormalidades funcionales a largo plazo, permitiría anticipar estrategias y recursos para implementar programas de rehabilitación respiratoria.

1.5 Objetivos:

- **Generales:**

- Evaluar la función respiratoria a los 6 y 12 meses de seguimiento en supervivientes mexicanos con SIRA por influenza H1N1 y analizar si los parámetros funcionales respiratorios tienen relación con las anormalidades tomográficas.

- **Específicos:**

- Investigar las consecuencias funcionales respiratorias a 6 y 12 meses del SIRA por influenza H1N1 en términos de la mecánica de la respiración y el intercambio de gases.
- Identificar patrón tomográfico como 1) vidrio esmerilado, 2) neumonía organizada o 3) enfermedad de vía aérea en pacientes que desarrollaron SIRA por influenza H1N1 a los 6 y 12 meses posterior al egreso hospitalario
- Comparar los valores de mecánica pulmonar, pruebas de intercambio gaseoso, estado funcional respiratorio y patrón tomográfico a los 6 y 12 meses de seguimiento entre pacientes que desarrollaron SIRA leve-moderado y SIRA grave secundario a influenza H1N1

2.0 DISEÑO

2.1 Investigación: Clínica.

2.2 Tipo de diseño: Cohorte Retrospectiva

3.0 GRUPOS DE ESTUDIO:

3.1 Lugar y duración del reclutamiento de pacientes:

Se incluyeron pacientes egresados del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” con diagnóstico de SIRA por influenza H1N1 y que hubieran cumplido un año de seguimiento en el periodo comprendido de 01 de diciembre del 2009 al 31 de diciembre del 2012.

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

El muestreo fue no probabilístico y por conveniencia. Los casos se incluyeron de forma consecutiva conforme reunieran los criterios de inclusión.

3.2 Variables del estudio:

- **Variable independiente:** Pacientes adultos supervivientes de SIRA por influenza AH1N1
- **Variables dependientes:** Pruebas de función respiratoria (espirometría forzada con broncodilatador, pletismografía corporal, difusión de monóxido de carbono, y gasometría al aire ambiente) y tomografía de tórax de alta resolución.

3.3 Criterios de selección:

- **Criterios de Inclusión:**

- a) Pacientes egresados del INER por mejoría con SIRA por AH1N1 cuyo diagnóstico fue confirmado por biología molecular
- b) Pacientes que hayan completado un año de seguimiento de su egreso hospitalario
- c) Adultos mayores de 18 años de cualquier género.

- **Criterios de exclusión:**

- a) Pacientes con enfermedad respiratoria crónica al momento de su ingreso hospitalario
- b) Pacientes con alteraciones congénitas o adquiridas de la caja tórica
- c) Hospitalización durante las dos semanas previas a la admisión
- d) Neumonía nosocomial
- e) Sujetos bajo tratamiento inmunosupresor (corticoesteroides)

4.0 RECOLECCIÓN DE DATOS:

Se realizó en una hoja de trabajo ya estandarizada para este estudio la cual incluía datos sociodemográficos de los pacientes, así como datos obtenidos durante su estancia hospitalaria como lo son de imagenología, resultados de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, tiempos de coagulación, electrolitos séricos, pruebas de función hepática y gasometría arterial), días de estancia hospitalaria, días de ventilación mecánica, uso de antibiótico y esteroide sistémico. Además, se consignó en dicha hoja de trabajo los datos obtenidos en las pruebas de función respiratoria mediante la realización de espirometría forzada, pletismografía corporal, difusión de monóxido de carbono y gasometría arterial, además del patrón tomográfico a los 6 y 12 meses de seguimiento. Los estudios previos forman parte del estándar de atención médica institucional para pacientes que sobreviven a SIRA. Todas estas variables fueron recolectadas en una base de datos realizada en Excel hasta su análisis estadístico.

5.0 ANÁLISIS DE DATOS Y MÉTODOS MATEMÁTICOS:

5.1. Consideraciones éticas:

El protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación y Bioética del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas" el día 3 de septiembre de 2014, con número C3014.

Dada la naturaleza del estudio y los procedimientos enunciados, se consideró un estudio con riesgo general menor al mínimo con obtención de datos por revisión de expediente, de esa manera, según la Ley General de Salud en materia de investigación, corresponde a categoría I. Por lo que no se requirió de consentimiento bajo información para obtención de los datos. El estudio fue realizado en acuerdo con los principios de la declaración de Helsinki, no divulgando los datos personales de los pacientes.

5.2. Definiciones:

- Se definió como *neumonía por Influenza A H1N1* definitiva a la enfermedad similar a influenza con tos seca, temperatura mayor de 39 °C, y estudios de imagen con opacidades lobares multisegmentarias con RT-PCR positivo para influenza H1N1 tomado de la mucosa nasofaríngea dentro de las primeras 72 horas de la admisión hospitalaria³⁴.
- De acuerdo al consenso de Berlin se define SIRA como todo paciente que presenta dentro de la última semana a su atención médica, un cuadro de afección respiratoria progresiva, con imágenes radiopacas que afecten ambos pulmones y que no sean explicados por derrame pleural, atelectasias o nódulos. Que el origen de la falla respiratoria no sea explicada por falla cardíaca o sobrecarga hídrica. Además de un índice de oxigenación menor de 300 mmHg o el uso de PEEP o CPAP ≥ 5 mmHg, clasificando el síndrome en: leve (PaO₂/FiO₂ 200-300 mmHg con PEEP o CPAP < 5 mmHg), Moderado (PaO₂/FiO₂ 100-200 mmHg con PEEP ≥ 5 mmHg) o Grave (PaO₂/FiO₂ ≤ 100 mmHg con PEEP ≥ 5 mmHg)³⁵

5.3. Sujetos:

Es un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes con neumonía grave por influenza AH1N1 que cumplieron un año de seguimiento del 1 de diciembre de 2009 al 31 de diciembre de 2012. De 77 pacientes con alguna prueba de función respiratoria realizada posterior al egreso hospitalario, 10 no contaban con RT-PCR confirmatoria de influenza, 7 expedientes no se encontraban completos, 8 sólo contaban con una TACAR de seguimiento a los 2 meses, 15 sólo tenían una medición de pruebas funcionales respiratorias, 5 tenían más de 2 mediciones funcionales respiratorias pero en intervalos de tiempo discordantes con el estudio, 1 tenía diagnóstico previo de neumatía intersticial no específica con uso crónico de esteroide, 1 tenía un ingreso hospitalario menor a 2 semanas del inicio del estudio. Por lo que únicamente 30 cumplieron con los requisitos para ingresar al análisis de datos: 15 con SIRA grave y uso de ventilación mecánica invasiva y 15 con SIRA leve-moderado sin uso de apoyo mecánico ventilatorio. *Figura 1.*

5.4. Evaluación clínica

Al ingresar a un paciente al estudio se consignó en hoja de recolección de datos:

- a) Historia clínica completa con variables clínicas y demográficas incluyendo tiempo de evolución, historia de fármacos utilizados, signos y síntomas principales, factores de riesgo y comorbilidad.
- b) Pneumonia Severity Index³², escala validada para la evaluación de gravedad de Neumonía Adquirida en la Comunidad.
- c) Historia de fármacos (dosis y duración del tratamiento).

5.5. Evaluación de función respiratoria

- a) Todas las pruebas de función respiratoria se realizaron en el Laboratorio de Fisiología Respiratoria del INER siguiendo los estándares internacionales establecidos por el consenso 2005 de la ATS y ERS para

espirometría, pletismografía corporal y DLCO. Para todas las pruebas se utilizó un equipo de pruebas de función respiratoria de última generación (Master Screen Body, Jaeger, Höchberg, Germany). Se valoró dentro de la espirometría la FVC, FEV1, y la relación FEV1/FVC para el patrón ventilatorio predominante, el grado de restricción medido por pletismografía corporal, el grado de afectación del intercambio gaseoso medido por DLCO y los valores de la gasometría arterial al aire ambiente.

- b) Espirometría forzada.** El sujeto se coloca en posición cómoda, sentado, se le coloca la pinza nasal, se instruye para el uso de la boquilla y la realización de la maniobra de FVC, haciendo hincapié en realizarla con un esfuerzo máximo y sostenido. Para obtener una maniobra aceptable se requiere de: 1) inicio abrupto y explosivo; 2) descenso regular y sin artefactos; y 3) exhalación continua y sostenida de por lo menos 6 segundos y/o que la curva de volumen–tiempo, muestre una meseta (cambio no mayor de 25 ml en un segundo). Se deben obtener un mínimo de tres maniobras aceptables, para los cuales se realizarán hasta un máximo de 15 intentos. La espirometría debe cumplir criterio de repetibilidad, definido como una diferencia menor a 150 ml entre los dos valores más altos de FVC y de FEV1.
- c) Pletismografía corporal.** Se coloca al individuo dentro de la cabina del pletismógrafo, sentado, erguido y se ajusta la boquilla a la altura apropiada de la boca sin flexionar el cuello. Se cierra la puerta de la cámara, se da el tiempo necesario, generalmente 1 minuto, para que se equilibre la temperatura y el individuo se sienta cómodo. Posteriormente, se indica que se coloque la boquilla y la pinza nasal adecuadamente, se solicita que respire normalmente (volumen corriente) hasta que la FRC se estabiliza, habitualmente después de 3 a 10 respiraciones. Al final de la espiración (en FRC) se ocluye el obturador, por tres segundos, y se pide que realice una serie de respiraciones a una frecuencia aproximada de una respiración por segundo (1 Hz, no menor a 30 ni mayor a 90 respiraciones por minuto). Cuando se reabre el obturador se debe

obtener la maniobra de VC. Esta maniobra se obtiene con inspiración máxima o de IC y espiración relajada y completa hasta llegar a RV, debe tener una meseta sin cambio en volumen por al menos un segundo, capacidad vital espiratoria (EVC). En pacientes con disnea grave, se puede permitir que el individuo realice dos o tres respiraciones normales antes de la maniobra de VC. Para que sea una prueba aceptable, la FRC debe ser estable antes de la oclusión, es decir, no existe un desplazamiento de la FRC hacia arriba o hacia abajo del nivel al final de la espiración; 2) la diferencia de volumen (dV) al nivel de la FRC al momento de la oclusión de la válvula debe ser menor a 200 mL; 3) los dos extremos de la curva de FRC_{pleth} deben ser visibles en la gráfica; 4) la frecuencia respiratoria durante la obturación debe ser de aproximadamente 60 respiraciones por minuto (30-90); 5) la curva de FRC_{pleth} debe tener histéresis mínima; es decir, las curvas de inspiración y espiración deben estar prácticamente sobrepuestas; 6) la pendiente de la recta de medición debe ser paralela a la parte espiratoria de la curva de FRC_{pleth} y 7) se deben obtener, por lo menos 3 maniobras de FRC_{pleth} aceptables. Para la maniobra de VC se debe alcanzar meseta de al menos un segundo sin cambio de volumen. La repetibilidad de la pletismografía se calcula después de obtener 3 maniobras aceptables, La FRC_{pleth} deben tener una varianza de menor al 5% [$(FRC_{pleth\ mayor} - FRC_{pleth\ menor}) / FRC_{pleth\ promedio}$]. Además, la VC debe ser repetible en menos de 150 mL entre los dos valores más altos.

- d) Difusión pulmonar de monóxido de carbono.** La instrucción del paciente incluye la posición correcta de la prueba, el uso de la boquilla y la pinza nasal. Debe hacerse énfasis en la maniobra inspiratoria que requiere respiraciones normales, espiración máxima no forzada, seguida de inspiración máxima, apnea de 10 segundos y exhalación máxima no forzada. Para obtener la maniobra, el individuo que se somete a la prueba debe colocarse sentado con la posición correcta de la boquilla y la pinza nasal. Se deben usar boquillas desechables con filtro para bacterias y

virus. Además, se debe conocer cuánto aumentan el espacio muerto, el cual debe ser menor a 350 ml; habitualmente este volumen se registra en el equipo para el ajuste correspondiente. Se permite que el individuo realice varias respiraciones normales para asegurarse que está cómodo con la boquilla. Deben evitarse inspiraciones profundas previas a la inhalación de CO, ya que estas aumentan la captación de CO. La maniobra de DLCO comienza con una espiración hasta llegar a RV, la espiración no es forzada y es recomendado que llegue a aproximadamente 6 segundos (equivalente a la maniobra de FVC). Una vez que el individuo está en RV, el sistema cambia a la fuente del gas de prueba y se realiza inhalación máxima hasta llegar a TLC. La inspiración debe ser rápida, menor a 4 segundos; si se requieren tiempos inspiratorios mayores, esto debe anotarse en el reporte técnico, ya que estos disminuye la cantidad de tiempo que el CO de carbono está en el pulmón, lo que puede disminuir la captación del mismo. Los estándares ATS/ERS recomiendan que el volumen inspiratorio sea de 85% o más de la capacidad vital; si no se alcanza más del 85% de la FVC la DLCO será menor de valor real del paciente y el paciente puede ser clasificado por debajo de los límites normales. En condiciones de rutina 70% de los pacientes alcanzan el 90% de la FVC, 86% más del 85% de la FVC y más de 90% inhalan, al menos 80% de su FVC. Se deben realizar al menos dos pruebas aceptables, para lo cual el técnico puede intentar hasta 5 maniobras, separadas de 4 minutos. La repetibilidad de la prueba se completa cuando la diferencia de la DLCO entre dos maniobras aceptables es menor a 3 unidades.

- e) **Gasometría arterial.** Prueba que permite conocer la función pulmonar a nivel del intercambio gaseoso en un momento conocido. Proporciona mediciones directas incluyendo: pH, PaO₂, PaCO₂, SaO₂ y COHb. Además, el equipo que procesa la muestra, realiza cálculos para conocer el nivel sérico de bicarbonato y el exceso de base efectivo. La utilidad de la gasometría arterial radica en la evaluación, diagnóstico y seguimiento

de la función pulmonar de enfermedades con alteraciones en el intercambio gaseoso. Para el análisis, se puede obtener una muestra arterial de accesos femorales, humerales y pedios, no obstante, el sitio de elección es la arteria radial. Exceptuando condiciones que dificulten la toma de la muestra, se recomienda la arteria de la extremidad no dominante. Colocar la extremidad en dorso flexión (ángulo de 45 grados) sobre un respaldo plano. Realizar la Maniobra de Allen modificada con el objetivo de conocer si las arterias radial y cubital del paciente son permeables. Ejecución de la Maniobra de Allen modificada: solicitar al paciente que realice varias maniobras de apertura y cierre de la extremidad que será sometida a la toma de muestra. El personal que realice el procedimiento deberá realizar presión hacia las arterias radial y cubital con el objetivo de obstruir el flujo sanguíneo. Indicar al paciente que mantenga abierta la palma de la mano e inmediatamente liberar la presión de la arteria cubital. Observar el retorno de la coloración habitual que no debe exceder a 10 segundos y será considerada como prueba positiva para la presencia de adecuada circulación colateral. Al confirmar la presencia de una adecuada circulación colateral, se lleva a cabo la desinfección del área (2 centímetros²) donde se realizará la punción arterial empleando soluciones antisépticas (isodine en solución o clorhexidina al 2%) durante 2 minutos, opcional el empleo de anestésico local. No obstante en caso de utilizarlo se recomienda 0.5 – 1.0 mL de Xylocaína simple al 1 ó 2% ó el empleo de Xylocaína en ungüento al 5% (10 minutos previos a la toma de muestra. Localizar el sitio de punción palpando el pulso de la arteria. Mientras continúa palpando el pulso, utilizar la mano con mayor habilidad para realizar la punción con un ángulo de 45 grados en sentido rostral (contrario al flujo sanguíneo). Al finalizar el procedimiento retirar la jeringa y comprimir con una gasa limpia y seca a una distancia de 1 ó 2 centímetros del sitio de punción para vigilar complicaciones inmediatas. Se sugiere comprimir durante un tiempo de 3 minutos de para minimizar las complicaciones. La muestra obtenida debe

ser mezclada continuamente utilizando las palmas de las manos en sentido rotatorio. En este estudio la totalidad de las muestras de sangre arterial fueron procesadas en un analizador de gases previamente calibrado siguiendo las recomendaciones del fabricante. Se utilizó el equipo Radiometer (ABL800 Flex), Copenhague Den.

5.6. Evaluación de patrón tomográfico

- a) 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.
- b) 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 2 tomografías: una a los 6 meses y otra a los 12 meses del egreso hospitalario. Todas las tomografías tuvieron imágenes inspiratorias y espiratorias de 1.0 a 1.5 mm de alta resolución.
- c) Se identificó el patrón tomográfico por un experto en radiología de tórax cegado a cualquier dato clínico y paraclínico. Se evaluó la tomografía a nivel del cayado aórtico, de la carina principal y por encima de la cúpula diafragmática, dividiendo cada corte en 6 zonas y atribuyéndoles un valor de acuerdo a la escala descrita para enfermedad intersticial por Kanzeronni y colaboradores²⁶. De manera dicotómica se evaluaron los siguientes patrones: enfermedad de pequeñas vías respiratorias, vidrio esmerilado y neumonía organizada. Los criterios de estas anomalías se definieron en los términos del Glosario Fleischner²⁷.
- d) **Enfermedad de pequeñas vías respiratorias.** Se consideran aquellas con un diámetro interno menor o igual a 2 mm y un grosor de la pared normal de menos de 0.5 mm. La enfermedad de pequeñas vías respiratorias es manifiesta en TAC como una o más de las siguientes

características: mosaico de atenuación, atrapamiento aéreo, micronódulos centrilobulillares, patrón de árbol-en gemación o bronquiolectasias²⁷.

- e) **Opacidad en vidrio esmerilado:** opacidad mayor en nebulosa del pulmón, con la preservación de los márgenes bronquiales y vasculares. Es causada por el llenado parcial del espacio aéreo, engrosamiento intersticial (debido a líquido, células o fibrosis), colapso parcial de los alvéolos, aumento del volumen de sangre capilar o una combinación de ellos, el factor común es el desplazamiento parcial de aire. La opacidad en vidrio esmerilado es menos opaca que la consolidación²⁷
- f) **Neumonía organizada:** la neumonía organizada se manifiesta como un patrón histológico caracterizado por acúmulos sueltos del tejido conectivo en los espacios aéreos y en las vías respiratorias distales. La inflamación intersticial y fibrosis son mínimas o ausentes. Se encuentra en muchas situaciones diferentes, incluyendo infección pulmonar, neumonitis por hipersensibilidad y las enfermedades vasculares del colágeno. La consolidación del espacio aéreo es la característica cardinal de la neumonía organizada en radiografías del tórax y en la tomografía computarizada²⁷

5.7. Análisis de resultados:

- Las variables continuas se expresaron en mediana (intervalo intercuartílico).
- Se realizó análisis univariado de los valores obtenidos de las pruebas de función respiratoria a los 6 y 12 meses mediante la prueba de Wilcoxon. Se compararon dichos valores entre pacientes con SIRA leve-moderado vs. SIRA grave a los 6 y 12 meses mediante la prueba U de Mann-Whitney.
- Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para evaluar la asociación entre grado de inflamación y pruebas de función respiratoria.
- Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 13, valor de significancia $p \leq 0.05$ bimarginal.

6.0 RECURSOS:

6.1 Humanos:

- Pacientes
- Tutores.
- Médico residente.

6.2 Físicos:

- Equipo de cómputo.
- Tinta para impresoras.
- Hojas de recolección de datos.
- Plumaz y lápices.

7.0 FINANCIAMIENTO:

- Interno, a cargo del Instituto.

8.0 RESULTADOS:

- Las pruebas de función respiratoria evaluadas arrojaron resultados normales tanto a los 6 meses como al año, sin encontrar diferencia entre los pacientes con SIRA grave vs. SIRA leve-moderado. En cambio, los estudios de imagen mostraron disminución estadísticamente significativa en la escala de inflamación en todos los pacientes entre los 6 y los 12 meses, aunque persistió al año el patrón de enfermedad de vía aérea pequeña. No hubo diferencia en la escala de inflamación entre pacientes con SIRA grave vs. SIRA leve-moderado a los 6 meses, aunque al año los pacientes con SIRA leve-moderado presentaron menor puntaje inflamatorio. Todo lo cual, se profundizará a continuación.
- En cuanto a las características generales de los pacientes incluidos, la mediana de edad fue de 45 (37-56) años, siendo 67% del sexo masculino, con un índice de masa corporal de 29.4 (27.9-32.2). La mediana en la escala de APACHE II al ingreso hospitalario fue de 8 puntos (6-12); 14 pacientes

(46.1%) se clasificaron con un índice de severidad de neumonía (PSI) clase I-II, 11 pacientes (36.7%) con un PSI clase III-IV y 5 pacientes (16.7%) con un PSI clase V. *Cuadro no 1.*

- 50% de los pacientes requirieron uso de ventilación mecánica invasiva, con una mediana de 18 días (11-24) y PEEP máximos de 18 (14-22). En total, todos los pacientes tuvieron una mediana de 15 días de estancia intrahospitalaria (9-29). *Cuadro no 1.*
- La comparación intragrupo en los 30 pacientes de las pruebas de intercambio gaseoso a los 6 y 12 meses arrojó valores normales tanto gasométricos como de DLCO para la Ciudad de México. En la gasometría al aire ambiente se reportó una mediana de PaO₂ de 62.8 (57.2-71.7) vs. 61.9 (59.3-71.7), (p: 0.08), saturación de oxígeno de 92.5% (90-94.4%) vs. 91% (90-93.4%), (p: 0.26). *Cuadro 2.* La DLCO reportó valores absolutos de 31.6 (26.4-37.1) a los 6 meses vs. 35.7 (29.6-30.1) a los 12 meses (p: <0.001), con un porcentaje respecto al predicho de 98% (83.3-120%) a los 6 meses vs. 110% (94.8-125%) a los 12 meses (p: 0.02). *Cuadro no 3*
- Las pruebas de mecánica respiratoria arrojaron valores normales en los 30 pacientes tanto a los 6 como a los 12 meses. Siendo obtenidos los siguientes resultados en la espirometría prebroncodilatador: mediana de relación FEV₁/FVC: 81.2 (79.0-83.6) vs. 81.4 (78.3-84.3), (p: 0.64), mediana de FEV₁ en litros: 3.0 (2.6-3.3) vs. 3.1 (2.7-3.5), (p: 0.11), mediana de FEV₁ en porcentaje del predicho: 102 (88-109) vs. 102 (92-107), (p: 0.23), mediana de FVC en litros: 3.68 (3.3-4.1) vs. 4.0 (3.4-4.3), (p: <0.001), mediana de FVC en porcentaje del predicho: 103 (94-113) vs. 106 (98-110), (p: 0.06). De igual forma no se presentó respuesta significativa al broncodilatador en porcentaje a los 6 ni a los 12 meses (p: 0.36). *Cuadro no.4.* La pletismografía mostró los siguientes valores intragrupo a los 6 y 12 meses: mediana e TLC en litros 5.4 (4.8-6.3) vs. 5.8 (5.2-6.4), (p: <0.001); mediana de TLC en porcentaje del predicho 99.5 (90.8-106.3) vs. 100.5 (94.0-109.5), (p: 0.001); mediana de RV en litros 1.4 (1.2-1.7) vs. 1.6 (1.4-1.8), (p: 0.001); y mediana de RV en porcentaje 83.5 (78.0-91.0) vs. 91.0 (85.0-107.0), (p: 0.004). *Cuadro no. 5.*

- El seguimiento tomográfico de alta resolución de los 30 pacientes a los 6 meses presentó los siguientes valores: 14 pacientes (46.6%) presentaron patrón de enfermedad de vía aérea, 9 (30%) neumonía organizada, 6 (20%) vidrio esmerilado y 1 (3.3%) tomografía de características normales. A los 12 meses: 20 pacientes (66.6%) presentaron patrón de enfermedad de vía aérea, 3 (10%) vidrio esmerilado y 7 (23.3%) tomografía de características normales. *Gráfico no. 1.* Al aplicar la escala de Kanzerooni a los 30 pacientes se observó una disminución en los valores de inflamación a los 6 y 12 meses: 2.1 (1.8-2.5) vs. 1.0 (0.45-1.52) con una p : <0.001. *Cuadro no. 6*
- Los únicos valores significativos obtenidos por el coeficiente de correlación fueron: el grado de inflamación a los 6 meses por escala de Kazerooni y la edad, Rho 0.432 (p : 0.02) *Gráfico no. 2*; y el grado de inflamación a los 6 meses y la FVC, Rho -0.380 (p : 0.04). *Gráfico no. 3*
- La comparación de los pacientes con SIRA grave vs. SIRA leve-moderado presentó los siguientes resultados en cuanto a características generales: la edad registrada fue de 44 vs. 45 años, el IMC de 28.8 vs. 29.8, el uso de esteroides sistémicos 10 vs. 11 pacientes, y días de evolución del padecimiento actual antes de acudir al hospital 9 vs. 7, ninguno de los datos anteriormente mencionados presentaron diferencias estadísticamente significativas. En tanto se encontraron diferencias significativas en los días de uso de oseltamivir 13 (10-14) vs. 7 (5-8) (p <0.001), el índice de oxigenación PaO_2/FiO_2 de 80 (67-94) vs. 200 (145-240) (p <0.001) y los días de estancia intrahospitalaria 28 (19-44) vs. no ventilados 9 (8-12) (p <0.001). *Cuadro no. 7.*
- La comparación de las pruebas de intercambio gaseoso entre grupos de SIRA grave vs. SIRA leve-moderado no mostraron diferencias significativas, siendo los valores normales tanto a los 6 como a los 12 meses. La gasometría arterial a los 6 meses encontró una PaO_2 de 63.0 (60.0-71.6), una SaO_2 de 92.7 (90.0-94.3) en los ventilados vs. una PaO_2 de 58.9 (53.0-71.8) y una SaO_2 de 91.6 (87.8-94.6) en los no ventilados, con $p > 0.05$. *Cuadro no. 8.* De igual manera a los 12 meses se encontró una PaO_2 de 62.5 (60.0-67.3)

y una SaO₂ de 90.9 (90.0-93.1) en los ventilados vs. una PaO₂ de 60.0 (56.8-72.8) y una SaO₂ de 92.0 (89.1-94.7) en los no ventilados, con $p > 0.05$. *Cuadro no. 9.* La DLCO a los 6 meses mostró valores normales, con un incremento significativo en el porcentaje del predicho 90.0 (72.0-98.0) vs. 110.0 (98.0-121.0) ($p: 0.01$) que no se confirmó en el valor absoluto: 27.7 (20.6-32.6) vs. 34.9 (28.6-37.5) ($p: 0.056$). *Cuadro no. 10.* Los valores de DLCO a los 12 meses, por su parte, no presentaron diferencias significativas, permaneciendo en rangos normales entre los dos grupos. *Cuadro No. 11.*

- La comparación de las pruebas de mecánica pulmonar entre grupos de SIRA grave vs. SIRA leve-moderado a los 6 y 12 meses mostraron valores normales, sin algún patrón específico ni diferencias significativas. A los 6 meses la espirometría simple reportó una relación FEV₁/FVC de 81.4 (79.1-84.3) en los ventilados vs. 81.9 (78.7-83.4) en los no ventilados ($p: 0.9$) y FVC porcentual al predicho de 100 (95-107) vs. 106 (91-117) ($p: 0.26$). *Cuadro no. 12.* En tanto a los 12 meses la relación FEV₁/FVC se reportó de 81.5 (79.0-82.8) en los ventilados vs. 81.4 (78.3-84.3) ($p: 0.9$), con FVC porcentual al predicho de 103 (97-106) vs. 106 (98-110.) ($p 0.11$). *Cuadro no. 13.* La pletismografía a los 6 meses reportó valores normales de TLC en litros: 5.3 (4.8-5.7) vs. 5.5 (4.7-6.5) ($p: 0.27$), con una diferencia significativa en los valores porcentuales de los predichos: 92.0 (88.0-99.0) vs. 104.0 (100.0-110.0) ($p: 0.003$), el RV y la relación RV/TLC fueron normales para sus predichos sin diferencias significativas entre ambos grupos. *Cuadro no. 14.* A los 12 meses la comparación entregupo de los valores pletismográficos arrojó valores de TLC normales, persistiendo la diferencia significativa en el valor porcentual del predicho 94.0 (92.0-100.0) vs. 107.0 (104.0-115.0) ($p: 0.002$) pero sin diferencia en dicho valor expresado en litros: 5.8 (5.3-6.1) vs. 5.8 (5.1-6.7) (0.74), el RV y la relación RV/TLC fueron también normales y sin diferencias significativas entre los 2 grupos. *Cuadro no. 15.*
- La comparación de las escalas de Kanzerooni entre los grupos de pacientes con SIRA grave vs. SIRA leve moderado, en el apartado de inflamación no presentaron diferencias significativas a los 6 meses: 2.1 (1.8-2.6) vs. 2.0 (1.0-

2.1) (p: 0.22). *Cuadro no. 16.* Por el contrario, a los 12 meses sí se reportaron diferencias significativas en inflamación entre los ventilados vs. los no ventilados: 1.3 (1.0-2.0) vs. 0.5 (0.0-1.0) (p: 0.004). *Cuadro no. 17.* Ninguno de los grupos presentó datos significativos en el apartado de fibrosis tanto a los 6 como a los 12 meses.

9.0 DISCUSIÓN:

Este estudio es el primero en evaluar a la población con SIRA por influenza H1N1 estratificada por gravedad, y el impacto de ésta en la función pulmonar y el patrón tomográfico a 1 año.

En los pacientes que sobreviven al SIRA generado por causas diferentes al H1N1, se observan una serie de alteraciones funcionales tempranas principalmente de tipo restrictivo²⁸, y tardías en el intercambio de gases. Todas estas anomalías funcionales podrían deberse a la presencia de fibrosis pulmonar, como se ha demostrado en los pocos casos en los que se dispone de estudios anatomopatológicos³⁰. A largo plazo, el impacto principal es en la calidad de vida, disminución que se ha visto relacionada con debilidad muscular y disfunción diafragmática³¹.

Existen evidencias teóricas para pensar que la evolución a largo plazo de los sobrevivientes del SIRA por H1N1 es diferente a la de otros tipos de SIRA pulmonar: la fisiopatología parece involucrar primariamente al epitelio pulmonar¹⁷ y hay mayor impacto en el intercambio gaseoso de los pacientes críticos¹⁸

Con respecto al SIRA por H1N1, la tesis inédita realizada en este mismo instituto y precedente de este trabajo, encontró a corto plazo persistencia de desaturación en reposo y ejercicio en más de un tercio de pacientes, con DLCO levemente disminuida y patrón restrictivo, así como alteraciones tomográficas persistentes en 94% de los pacientes y disminución en la calidad de vida²³. Por otra parte en Argentina, una serie de casos a los 6 meses no encontró anormalidades en la espirometría ni en la prueba de difusión de monóxido de carbono en pacientes con SIRA por H1N1, pero sí repercusiones moderadas en la calidad de vida²².

Nuestro estudio coincide con los resultados de la serie Argentina en cuanto a función pulmonar, y aunque la muestra es pequeña, nuestros 30 pacientes mostraron valores completamente normales de espirometría, sin datos de obstrucción ni reversibilidad al broncodilatador; así como pletismografía en límites normales sin evidencia de restricción; oxigenación adecuada en reposo evidenciada por gasometría al aire ambiente y DLCO por encima de 80% del valor predicho tanto a los 6 meses como a 1 año de seguimiento.

Las anormalidades tomográficas de los pacientes con SIRA por otras causas tienden a desaparecer completamente en un plazo de 5 años y no correlacionan con las pruebas de función respiratoria²⁹. En nuestro estudio se observó una discreta correlación positiva entre el grado de inflamación medido por escala de Kazerooni y la edad; así como una correlación negativa entre la inflamación y la FVC. Debido a la dispersión de los datos, y a pesar de la significancia estadística, no se puede concluir que efectivamente estas correlaciones traduzcan un impacto en las variables evaluadas.

Dos series de casos latinoamericanas reportaron que 6 meses después de SIRA por influenza H1N1 persisten las anormalidades en el parénquima pulmonar evaluadas por TACAR y que consisten en predominio de vidrio esmerilado y patrón reticular^{20,24}. A un año de seguimiento, sólo un estudio ha demostrado que la mayoría de los pacientes aún permanecen con opacidades en vidrio esmerilado de distribución perilobulillar y muy pocos con bronquiectasias distales²⁵. Los 30 pacientes de nuestro estudio presentaron anormalidades tomográficas a los 6 meses más severas que los estudios mencionados, siendo que 30% de ellos aún permanecían con datos de neumonía organizada, 46.6% enfermedad de vía aérea y sólo 20% vidrio esmerilado. Patrones que al año de egreso hospitalario se modificaron incrementando el número de pacientes con datos de enfermedad de vía aérea a 66.6%, disminuyendo aquellos con vidrio esmerilado a 10% y normalización de la tomografía en 23.3%. Para una evaluación mucho más objetiva del grado de inflamación y fibrosis, hicimos uso de la escala de Kazerooni evidenciando una disminución estadísticamente significativa en cuanto a la inflamación entre los 6 y

los 12 meses de egreso, sin evidencia de fibrosis en ninguna de las mediciones; lo cual habla del carácter transitorio del proceso inflamatorio pulmonar.

El único estudio que ha estratificado a los pacientes en SIRA grave vs. no grave de acuerdo al uso de ECMO demostró que a 1 año las pruebas de mecánica pulmonar y la de ejercicio cardiopulmonar reportaban valores normales, en cuanto al intercambio gaseoso únicamente había una disminución leve en la DLCO y en la calidad de vida: incremento en síntomas de ansiedad y depresión en ambos grupos, pero sin diferencias significativas entre ellos²⁵. Nosotros clasificamos al grupo de SIRA grave vs. leve-moderado de acuerdo al uso o no de ventilación mecánica y PaO₂/FiO₂ menor o superior a 100, respectivamente. Las comparaciones entre ambos grupos en nuestro estudio arrojaron datos esperados como menores índices de oxigenación y más días de estancia intrahospitalaria en aquellos pacientes ventilados. Sin embargo, con respecto a las pruebas de función pulmonar se documentaron mecánica pulmonar e intercambio de oxígeno normales tanto a los 6 como a los 12 meses, sin diferencias estadísticamente significativas. De igual forma los valores de la escala de Kanzerooni entre ambos grupos mostraron el mismo grado de inflamación a los 6 meses, pero mayor grado de inflamación en los pacientes que cursaron con SIRA grave al año de seguimiento con respecto a los de SIRA leve-moderado, con diferencia estadísticamente significativa.

Creemos que el comportamiento tanto funcional como tomográfico del SIRA por influenza H1N1 se debe a la causa desencadenante, y por tratarse de una infección viral cuyo mecanismo patogénico cursa con una gran respuesta inflamatoria desregulada, explicaría en gran parte, la gravedad y evolución de la enfermedad durante la fase replicativa activa del virus, pero también explicaría un proceso más autolimitado y con menores secuelas luego de la fase aguda en aquellos pacientes que sobreviven.

Las áreas de oportunidad de nuestro estudio fueron el diseño retrospectivo que no nos permitió contar con pruebas integradoras de ejercicio cardiopulmonar completas, datos de caminata de 6 minutos ni aplicación de algún cuestionario de calidad de vida. De igual forma el uso de la escala de Kazerooni no está validado

para pacientes con SIRA, sin embargo es una forma objetiva de evaluar la inflamación y la fibrosis por TACAR y los datos arrojados por ella fueron interesantes en cuanto a demostrar mayor inflamación tomográfica al año en los pacientes que cursaron con SIRA grave vs. aquellos con SIRA leve-moderado.

10.0 CONCLUSIONES:

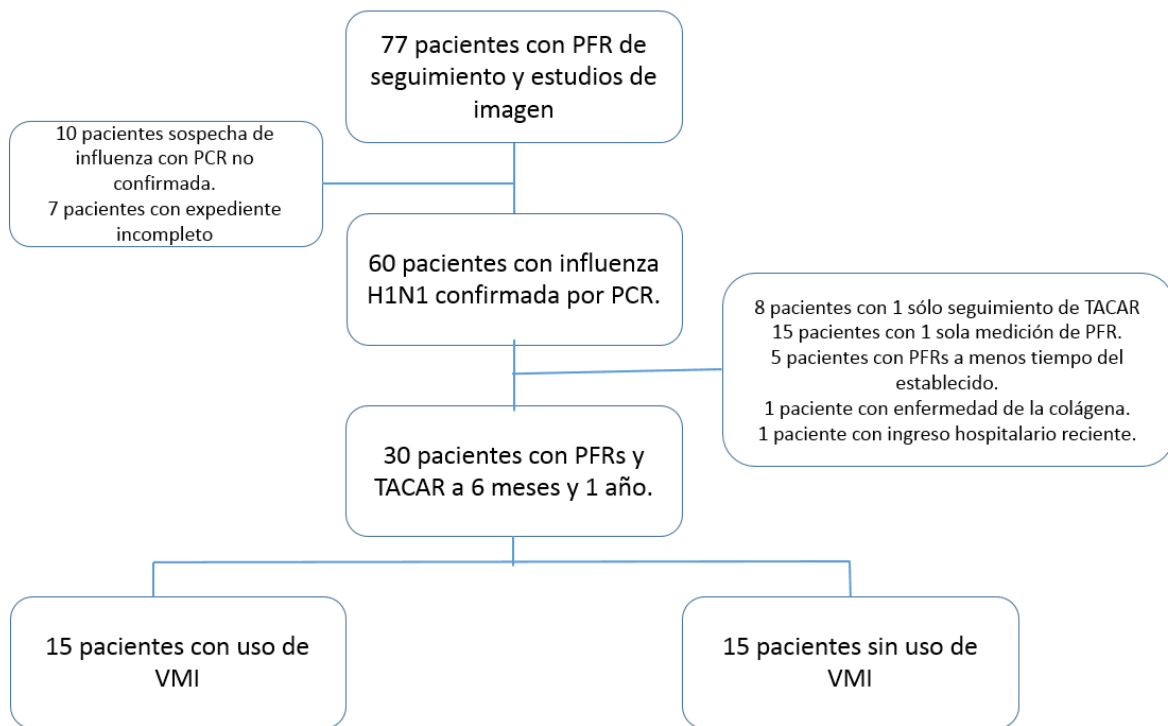
En nuestra población, y durante la pandemia de influenza H1N1 del 2009, los pacientes que cursaron con neumonía presentaron normalización de las pruebas de función pulmonar de mecánica y de intercambio gaseoso en reposo desde los 6 meses del egreso hospitalario, aunque un 96.6% persistió con anomalías por imagen del parénquima pulmonar predominando el patrón de afectación de vía aérea y al año solamente 23.3% había normalizado la tomografía, con disminución significativa del grado de inflamación por escala de Kanzerooni. Lo que significa que las pruebas de función pulmonar normalizan tempranamente en relación con las anomalías tomográficas, pero estas últimas parecen no dejar secuelas de fibrosis; lo cual diferencia a este grupo de pacientes con SIRA respecto al SIRA de otras causas.

De igual manera no hubo diferencia en la evolución hacia la normalidad de las pruebas de función pulmonar en los pacientes que presentaron SIRA de mayor gravedad con respecto a SIRA leve-moderado, por el contrario la tomografía tarda más en normalizar las alteraciones inflamatorias en aquellos pacientes que presentaron mayor gravedad de SIRA.

Es importante realizar un estudio prospectivo con una muestra de mayor tamaño dónde se evalúen parámetros integradores de función pulmonar y calidad de vida, a un plazo mayor a 1 año.

11.0 CUADROS, GRÁFICOS Y FIGURAS.

Figura no 1. Integración de los pacientes al estudio



PFR, Pruebas de función respiratoria; PCR, Reacción en cadena de la polimerasa; TACAR, Tomografía Computarizada de Alta Resolución; VMI, Ventilación Mecánica Invasiva

Cuadro no 1. Características generales de pacientes hospitalizados con Neumonía por influenza*.

Variable	n = 30
Edad en años	45 (37-56)
Sexo masculino, n (%)	20 (67)
IMC	29.4 (27.9-32.2)
Tiempo de evolución (días)	8 (5-10)
APACHE II al ingreso	8 (6-12)
PSI	
Clase I-II, n (%)	14 (46.7)
Clase III-IV, n (%)	11 (36.7)
Clase IV, n (%)	5 (16.7)
Ventilación mecánica, n (%)	15 (50)
Días de Ventilación mecánica	18 (11-24)
PEEP máximo	18 (14-22)
DEIH	15 (9-29)

*Los datos se expresan en medianas e intervalo intercuartílico. n, número; IMC, Índice de masa corporal; APACHE II, Evaluación Fisiológica de Salud Aguda y Crónica II; PSI, Índice de Severidad de Neumonía; PEEP, Presión positiva al final de la espiración; DEIH, Días de estancia intrahospitalaria.

Cuadro no 2. Comparación intragrupo de gasometría arterial 6 y 12 meses de egreso hospitalario*.

Variable	6 meses (n=30)	12 meses (n=30)	p
pH	7.43 (7.42-7.45)	7.42 (7.40-7.44)	0.06
PCO2 (mmHg)	30.0 (28.0-34.1)	30.3 (27.1-33.1)	0.39
PO2 (mmHg)	62.8 (57.2-71.7)	61.9 (59.3-71.7)	0.88
HCO3 (mEq/L)	19.2 (17.8-21.9)	20.2 (18.0-22.2)	0.82
EB (mmol/L)	-3.5 (-4.6/-0.9)	-4.1 (-5.0/-1.7)	0.17
SO2 (%)	92.5 (90.0-94.4)	91.0 (90.0-93.4)	0.26
Lactato (mmol/L)	1.3 (1.1-1.8)	1.2 (1.0-1.5)	0.89

La comparación entre medianas se realizó con la prueba de Wilcoxon.

*Los datos se expresan en medianas e intervalo intercuartílico.

pH, pondus hydrogeni o logaritmo con signo negativo de la concentración de iones hidrógeno; pCO₂, Presión parcial de dióxido de carbono; Po₂, presión parcial de oxígeno; HCO₃, Bicarbonado; EB, Exceso de base; SO₂, Saturación de oxígeno.

Cuadro no 3. Comparación intragrupo de DLCO a los 6 y 12 meses de egreso hospitalario*

Variable	6 meses (n=30)	12 meses (n=30)	P
DLCO	31.6 (26.4-37.1)	35.7 (29.6-30.1)	<0.001
DLCO (%)	98.0 (83.3-120.0)	110.0 (94.8-125.0)	0.02

La comparación entre medianas se realizó con la prueba de Wilcoxon.

*Los datos se expresan en medianas e intervalo intercuartílico.

DLCO, Difusión de monóxido de carbono.

Cuadro no 4. Comparación intragrupo de valores espirométricos a los 6 y 12 meses de egreso hospitalario*

Variable	6 meses (n=30)	12 meses (n=30)	p
Espirometría simple			
FEV1/FVC	81.2 (79.0-83.6)	81.4 (78.3-84.3)	0.64
FEV1 (L)	3.0 (2.6-3.3)	3.1 (2.7-3.5)	0.11
FEV1 (%)	102 (88-109)	102 (92-107)	0.23
FVC (L)	3.68 (3.3-4.1)	4.0 (3.4-4.3)	<0.001
FVC (%),	103 (94-113)	106 (98-110.)	0.06
Espirometría post BD			
FEV1/FVC (%)	83.9 (81.4-86.5)	83.7 (81.3-85.3)	0.59
FEV1 (L)	3.1 (2.6-3.5)	3.2 (2.9-3.7)	0.16
FEV1 (%)	104 (94-113)	105 (98-111)	0.29
FVC (L)	3.6 (3.1-4.1)	3.9 (3.5-4.3)	0.06
FVC (%)	103 (97-111)	105 (98-109)	0.25
Respuesta a BD (%)	4.0 (0.75-6.0)	5 (0.8-7.0)	0.36

La comparación entre medianas se realizó con la prueba de Wilcoxon.

*Los datos se expresan en medianas e intervalo intercuartílico.

FEV1, Volumen espiratorio forzado al primer segundo; L, Litros; FVC, Capacidad vital forzada; %, porcentaje; BD, broncodilatador.

Cuadro no 5. Comparación intragrupo de pletismografía a los 6 y 12 meses de egreso hospitalario*

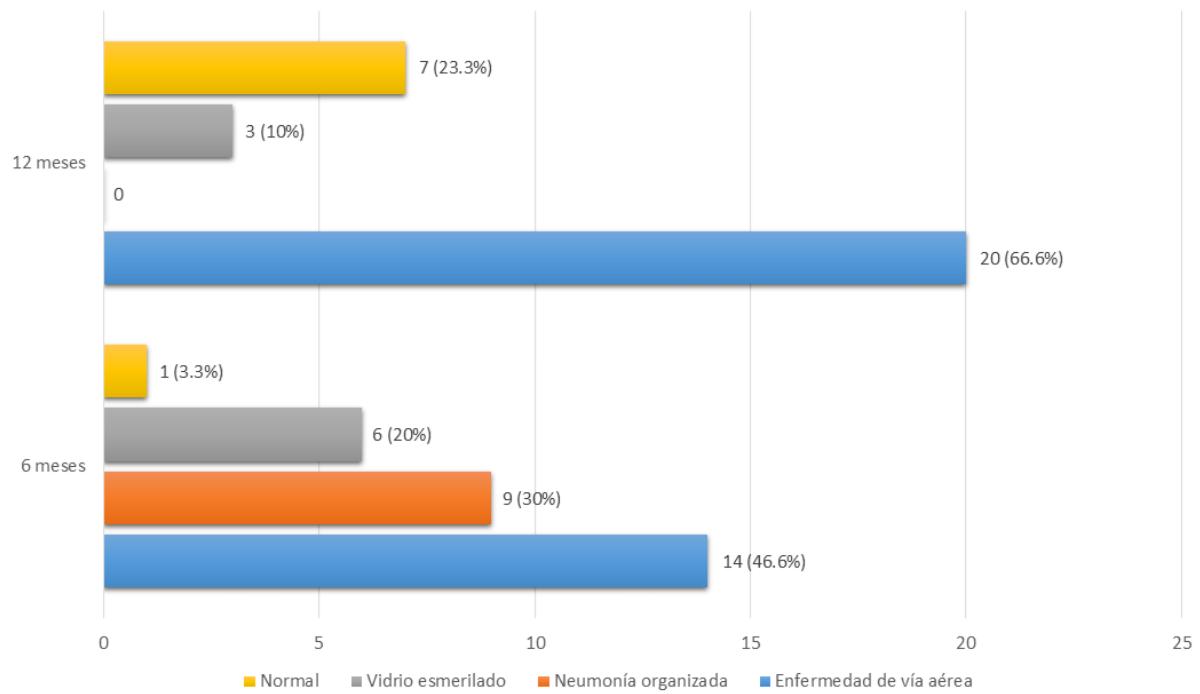
Variable	6 meses (n=30)	12 meses (n=30)	P
TLC (L)	5.4 (4.8-6.3)	5.8 (5.2-6.4)	<0.001
TLC (%)	99.5 (90.8-106.3)	100.5 (94.0-109.5)	0.001
RV (L)	1.4 (1.2-1.7)	1.6 (1.4-1.8)	0.001
RV (%)	83.5 (78.0-91.0)	91.0 (85.0-107.0)	0.004
IC (L)	2.9 (2.3-3.3)	3.2 (2.7-3.7)	<0.001
IC (%)	111.5 (90.5-129.5)	120.5 (106.0-134.5)	0.001
VC (L)	3.9 (3.4-4.6)	4.2 (3.7-4.6)	0.03
VC (%)	107.5 (93.8-114.5)	106.0 (97.7-113.5)	0.15
VRE (L)	1.0 (0.72-1.2)	0.80 (0.61-1.18)	0.10
VRE (%)	74.5 (56.8-100.8)	66.0 (49.5-86.8)	0.04
RV/TLC	26.6 (25.4-31.2)	28.7 (24.7-32.2)	0.22
RV/TLC (%)	86.0 (78.3-101.2)	92.0 (82.0-99.8)	0.33

La comparación entre medianas se realizó con la prueba de Wilcoxon.

*Los datos se expresan en medianas e intervalo intercuartílico.

TLC, Capacidad pulmonar total; RV, Volumen residual; IC, Capacidad inspiratoria; VC, Capacidad vital; VRE, Volumen de reserva espiratorio; L, Litros; %, porcentaje

Gráfico no 1. Patrones tomográficos intragrupo a los 6 y 12 meses.



Los datos se expresan en números (%)

Cuadro no 6. Comparación intragrupo de inflamación y fibrosis por Escala de Kazerooni los 6 y 12 meses de egreso hospitalario*

Variable	6 meses (n=30)	12 meses (n=30)	P
Inflamación	2.1 (1.8-2.5)	1.0 (0.45-1.52)	<0.001
Fibrosis	0.0 (0.0-0.3)	0.0 (0.0-0.0)	0.20

La comparación entre medianas se realizó con la prueba de Wilcoxon.

*Los datos se expresan en medianas e intervalo intercuartílico

Gráfico no 2. Correlación de inflamación por escala de Kazerooni a los 6 meses y edad en pacientes supervivientes a la pandemia de influenza A H1N1.

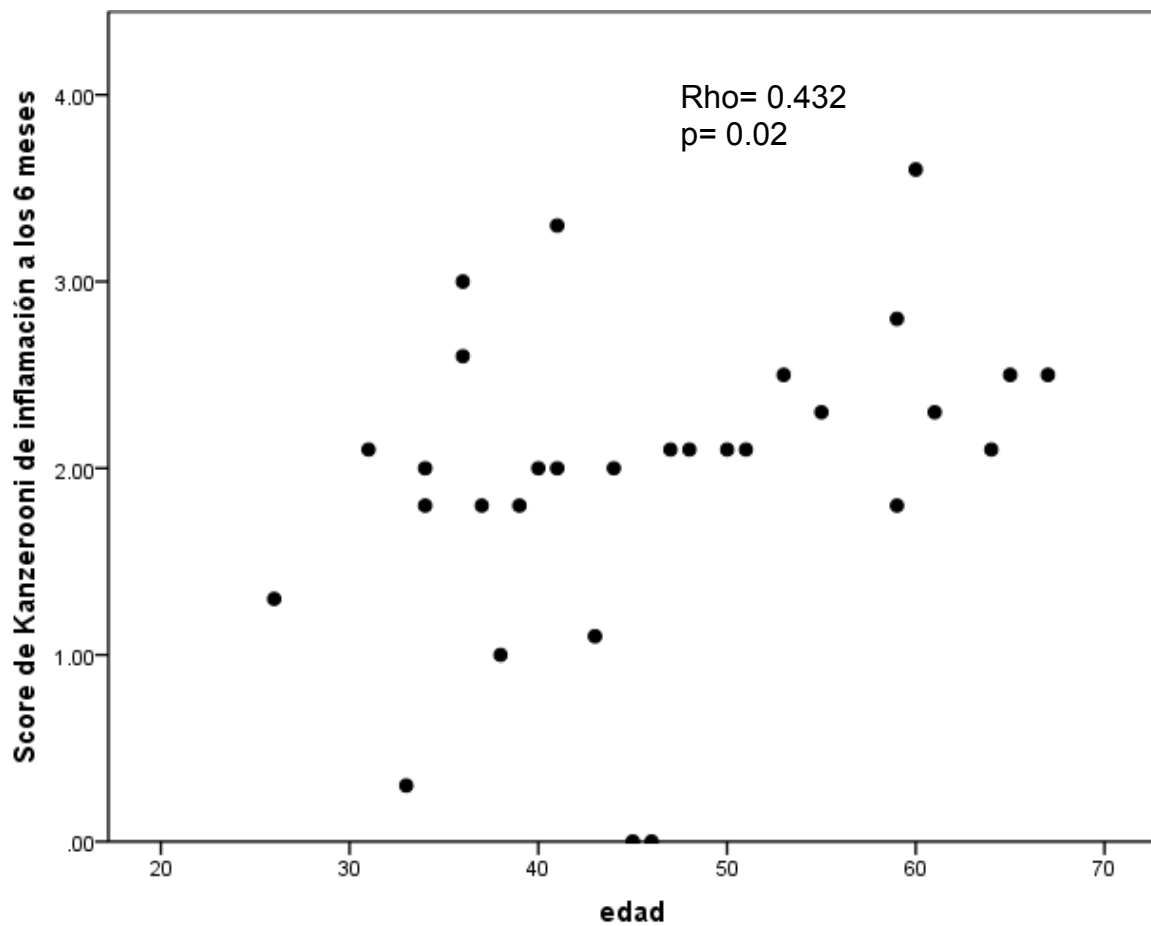
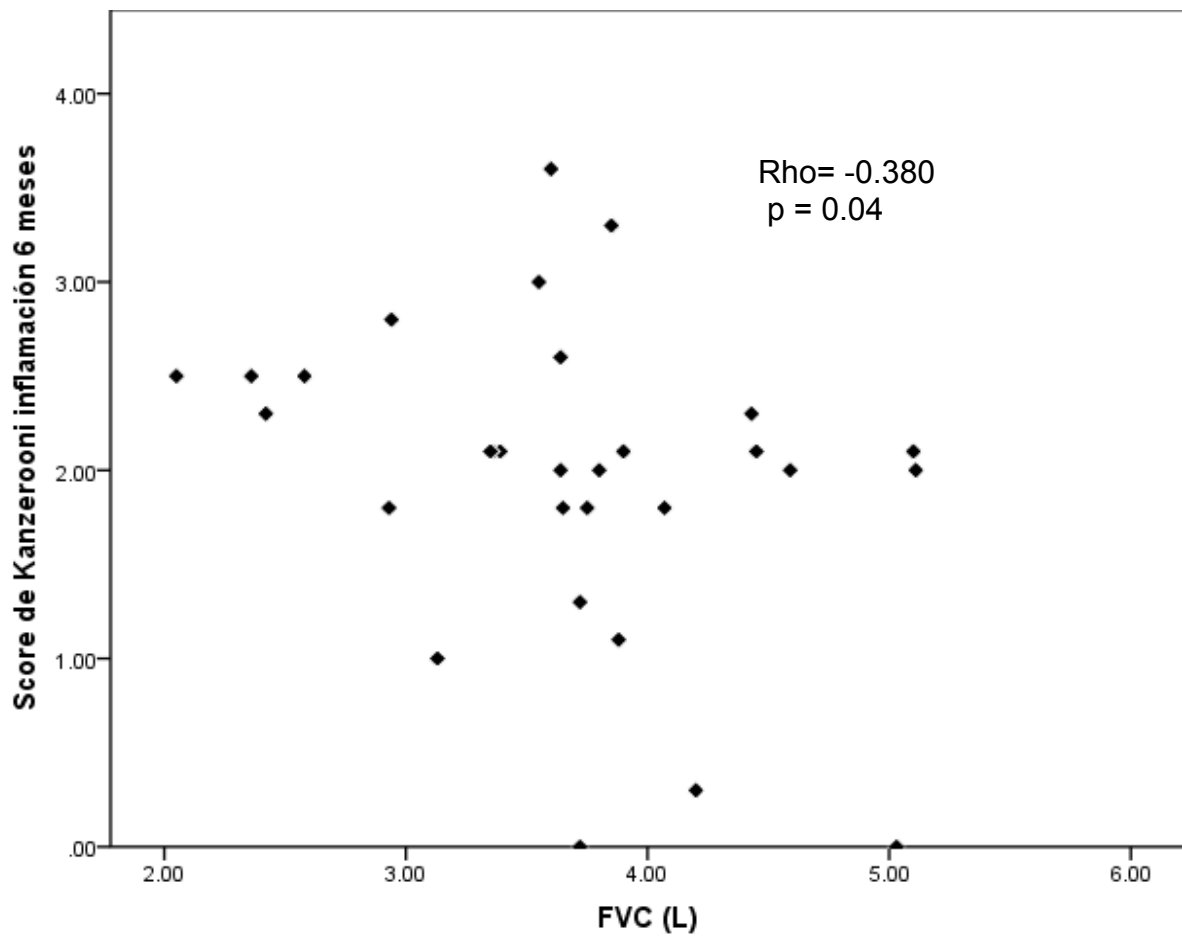


Gráfico no 3. Correlación de inflamación por escala de Kazerooni a los 6 meses y FVC en pacientes supervivientes a la pandemia de influenza A H1N1



FVC, Capacidad vital forzada.

Cuadro no 7. Características generales de los pacientes con SIRA grave (ventilados) vs. SIRA leve-moderado (no ventilados)*

Variable	VMI (n=15)	Sin VMI (n=15)	P
Edad	44 (37-59)	45 (36-50)	0.87
IMC	28.8 (26.4-32)	29.8 (29.1-37.6)	0.14
Comorbilidades	1	2	0.33
Uso de esteroides	10	11	1.00
Evolución del PA en días	9 (7-10)	7 (4-10)	0.06
DEIH	28 (19-44)	9 (8-12)	<0.001
PaO ₂ /FiO ₂	80 (67-94)	200 (145-240)	<0.001
Días de uso de oseltamivir	13 (10-14)	7 (5-8)	<0.001

La comparación entre medianas se realizó con la prueba de U de Mann-Whitney.

*Los datos se expresan en medianas e intervalo intercuartílico

VMI, Ventilación mecánica invasiva; IMC (Índice de Masa Corporal), PA (Padecimiento actual), DEIH (Días de estancia intrahospitalaria), PaO₂/FiO₂ (Presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno)

Cuadro no. 8. Comparación entre grupo de gasometría arterial a los 6 meses de egreso hospitalario*

Variable	VMI (n=15)	Sin VM (n=15)	p
pH	7.43 (7.43-7.44)	7.43 (7.41-7.45)	0.81
PCO2 (mmHg)	29.0 (26.4-32.2)	33.5 (29.7-34.7)	0.08
PO2 (mmHg)	63.0 (60.0-71.6)	58.9 (53.0-71.8)	0.20
HCO3 (mEq/L)	18.0 (17.7-21.8)	19.5 (19.1-22.0)	0.19
EB (mmol/L)	-4.5 (-5.0/-1.3)	-2.3 (-4.0/1.7)	0.06
SO2 (%)	92.7 (90.0-94.3)	91.6 (87.8-94.6)	0.54
Lactato (mmol/L)	1.5 (1.3-1.9)	1.1 (0.8-1.3)	0.02

La comparación entre medianas se realizó con la prueba de U de Mann-Whitney.

*Los datos se expresan en medianas e intervalo intercuartílico.

VMI, Ventilación mecánica invasiva; pH, pondus hidrogeni o logaritmo con signo negativo de la concentración de iones hidrógeno; pCO2, Presión parcial de dióxido de carbono; Po2, presión parcial de oxígeno; HCO3, Bicarbonado; EB, Exceso de base; SO2, Saturación de oxígeno.

Cuadro no. 9. Comparación entregupo de gasometría arterial a los 12 meses de egreso hospitalario*

Variable	VMI (n=15)	Sin VM (n=15)	p
pH	7.42 (7.39-7.44)	7.43 (7.41-7.45)	0.27
PCO2 (mmHg)	29.0 (26.5-32.0)	32.2 (28.0-33.5)	0.13
PO2 (mmHg)	62.5 (60.0-67.3)	60.0 (56.8-72.8)	0.29
HCO3 (mEq/L)	19.0 (17.9-21.4)	21.2 (18.4-23.0)	0.13
EB (mmol/L)	-4.2 (-5.0/-3.5)	-2.9 (-5.0/-0.7)	0.29
SO2 (%)	90.9 (90.0-93.1)	92.0 (89.1-94.7)	0.98
Lactato (mmol/L)	1.2 (1.0-1.8)	1.2 (1.0-1.4)	0.74

La comparación entre medianas se realizó con la prueba de U de Mann-Whitney.

*Los datos se expresan en medianas e intervalo intercuartílico.

VMI, Ventilación mecánica invasiva; pH, pondus hidrogeni o logaritmo con signo negativo de la concentración de iones hidrógeno; pCO2, Presión parcial de dióxido de carbono; Po2, presión parcial de oxígeno; HCO3, Bicarbonado; EB, Exceso de base; SO2, Saturación de oxígeno.

Cuadro no. 10. Comparación entregupo de DLCO a los 6 meses de egreso hospitalario*

Variable	VMI (n=15)	Sin VMI (n=15)	P
DLCO	27.7 (20.6-32.6)	34.9 (28.6-37.5)	0.056
DLCO (%)	90.0 (72.0-98.0)	110.0 (98.0-121.0)	0.01

La comparación entre medianas se realizó con la prueba de U de Mann-Whitney.

*Los datos se expresan en medianas e intervalo intercuartílico.

VMI, Ventilación mecánica invasiva; DLCO, Difusión de monóxido de carbono.

Cuadro no. 11. Comparación entregupo de DLCO a los 12 meses de egreso hospitalario*

Variable	VMI (n=15)	Sin VMI (n=15)	P
DLCO	31.0 (28.8-38.2)	38.0 (30.5-30.4)	0.31
DLCO (%)	100.0 (93.0-120 .0)	120.0 (100.0-130.0)	0.05

La comparación entre medianas se realizó con la prueba de U de Mann-Whitney.

*Los datos se expresan en medianas e intervalo intercuartílico.

VMI, Ventilación mecánica invasiva; DLCO, Difusión de monóxido de carbono.

Cuadro no. 12. Comparación entregrupo de valores espirométricos a los 6 meses de egreso hospitalario*

Variable	VMI (n=15)	Sin VMI (n=15)	p
Espirometría simple			
FEV1/FVC	81.4 (79.1-84.3)	81.9 (78.7-83.4)	0.90
FEV1 (L)	3.0 (2.5-3.2)	3.0 (2.6-3.7)	0.78
FEV1 (%)	101 (87-108)	105 (89-114)	0.35
FVC (L)	3.7 (3.4-3.9)	3.7 (3.1-4.5)	0.84
FVC (%)	100 (95-107)	106 (91-117)	0.26
Espirometría post BD			
FEV1/FVC	83.7 (82.4-85.1)	84.3 (80.0-86.6)	0.94
FEV1 (L)	3.1 (2.6-3.5)	3.1 (2.6-3.6)	0.98
FEV1 (%)	102 (94-110)	107 (92-115)	0.38
FVC (L)	3.7 (3.4-4.0)	3.7 (3.0-4.4)	0.94
FVC (%)	102 (98-110)	106 (93-120)	0.23
Respuesta a BD (%)	4.0 (0.0-6.0)	4.0 (2.0-7.0)	0.87

La comparación entre medianas se realizó con la prueba de U de Mann-Whitney.

*Los datos se expresan en medianas e intervalo intercuartílico.

VMI, Ventilación mecánica invasiva; FEV1, Volumen espiratorio forzado al primer segundo; L, Litros; FVC, Capacidad vital forzada; %, porcentaje; BD, broncodilatador.

Cuadro no. 13. Comparación entregupo de valores espirométricos a los 12 meses de egreso hospitalario*

Variable	VMI (n=15)	Sin VMI (n=15)	p
Espirometría simple			
FEV1/FVC	81.5 (79.0-82.8)	81.4 (78.3-84.3)	0.97
FEV1 (L)	3.1 (2.7-3.5)	3.1 (2.7-3.5)	0.71
FEV1 (%)	101 (90-104)	102 (92-107)	0.07
FVC (L)	4.0 (3.7-4.3)	4.0 (3.4-4.3)	0.76
FVC (%)	103 (97-106)	106 (98-110.)	0.11
Espirometría post BD			
FEV1/FVC	83.1 (81.4-85.3)	81.2 (76.3-86.6)	0.71
FEV1 (L)	3.3 (3.0-3.7)	3.0 (2.7-3.7)	0.41
FEV1 (%)	103 (96-105)	105 (93-119)	0.10
FVC (L)	3.4 (3.9-4.2)	4.0 (3.3-4.6)	0.57
FVC (%)	103 (97-107)	107 (102-117)	0.15
Respuesta a BD (%)	5.0 (2.0-7.0)	4.0 (-2.0/5.0)	0.33

La comparación entre medianas se realizó con la prueba de U de Mann-Whitney.

*Los datos se expresan en medianas e intervalo intercuartílico.

VMI, Ventilación mecánica invasiva; FEV1, Volumen espiratorio forzado al primer segundo; L, Litros; FVC, Capacidad vital forzada; %, porcentaje; BD, broncodilatador.

Cuadro no. 14. Comparación entre grupo de pletismografía a los 6 meses de egreso hospitalario*

Variable	VMI (n=15)	Sin VMI (n=15)	P
TLC (L)	5.3 (4.8-5.7)	5.5 (4.7-6.5)	0.27
TLC (%)	92.0 (88.0-99.0)	104.0 (100.0-110.0)	0.003
RV (L)	1.4 (1.2-1.6)	1.6 (1.2-2.0)	0.78
RV (%)	80.0 (75.0-85.0)	87.0 (82.0-104.0)	0.07
IC (L)	2.7 (2.1-3.1)	3.1 (2.5-3.6)	0.17
IC (%)	104.0 (85.0-120.0)	121.0 (110.0-133.0)	0.05
VC (L)	3.7 (3.5-4.1)	4.1 (3.4-4.7)	0.46
VC (%)	107.0 (93.0-110.0)	111.0 (101.0-127.0)	0.12
VRE (L)	1.0 (0.8-1.2)	0.9 (0.7-1.2)	0.60
VRE (%)	77.0 (58.0-103.0)	70.0 (53.0-100.0)	0.84
RV/TLC	27.1 (26.0-31.2)	26.2 (23.5-31.7)	0.57
RV/TLC (%)	86.0 (76.0-101.0)	86.0 (79.0-102.0)	0.84

La comparación entre medianas se realizó con la prueba de U de Mann-Whitney.

*Los datos se expresan en medianas e intervalo intercuartílico.

VMI, Ventilación mecánica invasiva; TLC, Capacidad pulmonar total; RV, Volumen residual; IC, Capacidad inspiratoria; VC, Capacidad vital; VRE, Volumen de reserva espiratorio; L, Litros; %, porcentaje

Cuadro no. 15. Comparación entregupo de pletismografía a los 12 meses de egreso hospitalario*

Variable	VMI (n=15)	Sin VMI (n=15)	P
TLC (L)	5.8 (5.3-6.1)	5.8 (5.1-6.7)	0.74
TLC (%)	94.0 (92.0-100.0)	107.0 (104.0-115.0)	0.002
RV (L)	1.6 (1.4-1.8)	1.7 (1.5-1.9)	0.37
RV (%)	89.0 (79.0-91.0)	107 (87-118)	0.02
IC (L)	3.2 (2.8-3.6)	3.2 (2.5-3.8)	0.94
IC (%)	111.0 (99.0-127.0)	126.0 (117.0-145.0)	0.03
VC (L)	4.2 (4.0-4.3)	3.7 (3.4-4.9)	0.84
VC (%)	103.0 (97.0-109.0)	111.0 (103.0-125.0)	0.06
VRE (L)	0.8 (0.6-1.1)	0.7 (0.6-1.3)	0.60
VRE (%)	68.0 (48.0-62.0)	58.0 (50.0-91.0)	0.81
RV/TLC	28.2 (22.8-31.0)	29.2 (26.3-32.6)	0.31
RV/TLC (%)	90.0 (80.0-94.0)	92.0 (82.0-105)	0.14

La comparación entre medianas se realizó con la prueba de U de Mann-Whitney.

*Los datos se expresan en medianas e intervalo intercuartílico.

VMI, Ventilación mecánica invasiva; TLC, Capacidad pulmonar total; RV, Volumen residual; IC, Capacidad inspiratoria; VC, Capacidad vital; VRE, Volumen de reserva espiratorio; L, Litros; %, porcentaje

Cuadro no. 16. Comparación entre grupo de inflamación y fibrosis por Escala de Kazerooni los 6 meses de egreso hospitalario*

Variable	VMI (n=15)	Sin VMI (n=15)	P
Inflamación	2.1 (1.8-2.6)	2.0 (1.0-2.1)	0.22
Fibrosis	0.0 (0.0-0.3)	0.0 (0.0-0.0)	0.02

La comparación entre medianas se realizó con la prueba de U de Mann-Whitney.

*Los datos se expresan en medianas e intervalo intercuartílico.

VMI, Ventilación mecánica invasiva

Cuadro no. 17. Comparación entregupo de inflamación y fibrosis por Escala de Kazerooni los 12 meses de egreso hospitalario*

Variable	VMI (n=15)	Sin VMI (n=15)	P
Inflamación	1.3 (1.0-2.0)	0.5 (0.0-1.0)	0.004
Fibrosis	0.0 (0.0-0.3)	0.0 (0.0-0.0)	0.06

La comparación entre medianas se realizó con la prueba de U de Mann-Whitney.

*Los datos se expresan en medianas e intervalo intercuartílico.

VMI, Ventilación mecánica invasiva

12. 0 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. World Health Organization. Global Alert and Response. Pandemic (H1N1) 2009 Update 93. Available at: http://www.who.int/csr/don/2010_03_26/en/index.html.
2. Influenza A (H1N1) — update 14. Geneva: World Health Organization, 2009. Available at http://www.who.int/csr/don/2009_05_04a/en/index.html.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection: California, April-May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:536- 541.
4. Human infection with pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus: clinical observations in hospitalized patients, Americas, July 2009 - update. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:305-308.
5. Epidemiological summary of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus: Ontario, Canada, June 2009. *Weekly Epidemiol Rec* 2009;84:485-491.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A (H1N1): New York City, May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;58:1436- 1440.
7. Brote de Influenza Humana a H1N1 6. México Dirección General Adjunta de Epidemiología. Dirección General Adjunta de Epidemiología, 2009. Available at <http://portal.salud.gob.mx/ contenidos/noticias/influenza/estadisticas.html>.
8. Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al Critically Ill Patients With 2009 Influenza A (H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009; 1536-8.
9. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009;302: 1872–9.
10. Webb SAR, Pettilä V, Seppelt I, Bellomo R, Bailey M, Cooper DJ, et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* 2009; 361:1925–34.
11. Rodríguez A, Socías L, Guerrero JE, et al. Gripe A pandémica en una unidad de cuidados intensivos: experiencia en España y Latinoamérica (Grupo Español de Trabajo de Gripe A Grave/Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias). *Med Intensiva*. 2010;34(2):87–94.

12. Perez-Padilla R, M.D., De la Rosa-Zamboni D, M.D., Ponce de Leon S, M.D. et al. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009;361:680-9.
13. Hui DS, Lee N, Chan PKS. Clinical management of pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection. *Chest* 2010;137:916–25.
14. Rello J, Pop-Vicas A. Clinical review: primary influenza viral pneumonia. *Crit Care* 2009;13:23.
15. Davies A , Jones D , Bailey M , et al; Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators . Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2009;302(17):1888 - 1895 .
16. Grasso S, Terragni P, Birocco A, Urbino R, Del Sorbo L, Filippini C, et al. ECMO criteria for influenza A (H1N1) – associated ARDS: role of transpulmonary pressure. *Intensive Care Med* 2012;38:395–403.
17. Kirsty R Short, Edwin J B Veldhuis Kroeze, Ron A M Fouchie, et al. Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 57–69.
18. Töpfer L, Menk M¹, Weber-Carstens S, et al. Influenza A (H1N1) vs non-H1N1 ARDS: Analysis of clinical course. *J Crit Care*. 2014 Jun;29(3):340-6.
19. Udomittipong K, Chokephaibulkit K, Susiva C, et al. Clinical presentation and lung function of children hospitalized with 2009 pandemic influenza A (H1N1) pneumonia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2011 Jul;42(4):824-30.
20. Toufen C Jr, Costa EL, Hirota AS. Follow-up after acute respiratory distress syndrome caused by influenza a (H1N1) virus infection. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(6):933-7.
21. Zarogoulidis P, Kouliatsis G, Papanas N, et al. Long-term respiratory follow-up of H1N1 infection. *Virol J*. 2011 Jun 25;8:319.
22. Quispe-Laime AM, Fiore C, González-Ros MN, et al. Capacidad de difusión pulmonar y calidad de vida a los 6 meses del alta de la unidad de cuidados

- intensivos en sobrevivientes a síndrome de distrés respiratorio agudo por influenza A H1N. *Med Intensiva*. 2012 Jan-Feb;36(1):15-23.
23. Romero, Sergio. *Alteraciones tempranas de la función pulmonar y calidad de vida después de neumonía grave por influenza A H1N1*. (Tesis de especialidad inédita). INER. México, D.F.
24. Edgeworth D, Brohan J, O'Neill S, et al. Pulmonary sequelae of severe H1N1 infection treated with high frequency oscillatory ventilation. *Ir Med J*. 2013 Sep;106(8):249-52.
25. Luyt CE, Combes A, Becquemin MH, et al. Long-term Outcomes of Pandemic 2009 Influenza A(H1N1)-Associated Severe ARDS. *CHEST* 2012; 142(3):583–592.
26. 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.
27. 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.
28. Manteiga Riestra E, Martínez González Ó, Frutos Vivar F, et al. Epidemiología del daño pulmonar agudo y síndrome de distrés respiratorio agudo. *Med Intensiva*. 2006;30:151-61
29. Wilcox M.E, Patsios D, Murphy G, et al. Radiologic Outcomes at 5 Years After Severe ARDS. *CHEST* 2013; 143(4):920–926.
30. Gattinoni L, Proti A. Diffusion of carbon monoxide: Any place in intensive care? *Critical Care Medicine*: January 2010 - Volume38 - Issue 1 - pp 314-315
31. Herridge M.S, Catherine M. Tansey. Functional Disability 5 Years after Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2011;364:1293-304.
32. Flanders Dana W, Tucker Gary, et al. Validation of the Pneumonia Severity Index. *J Gen Intern Med*. Jun 1999; 14 (6): 333-340.

33. Capelastegui A, España P.P, Quintana J.J. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 27:151–157.
34. Cunha B.A, Syed U, Stroll S, et al. Winthrop- University Hospital Infectious Disease. Division's swine influenza (H1N1) pneumonia diagnostic weighted point score system for hospitalized adults with influenza-like illnesses (ILIs) and negative rapid influenza diagnostic tests (RIDTs). *Heart Lung* 2009; 38:534–8
35. Ranieri Marco, Rubenfeld Gordon, Thompson Taylor, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome. The Berlin Definition. *JAMA*. 2012; 307 (23): 2526-2533