HALLAZGOS RADIOLÓGICOS Y CORRELACIÓN CON LA EVOLUCIÓN CLÍNICA EN PACIENTES INGRESADOS CON INFECCIÓN POR GRIPE A (H1N1)

B. Jiménez Rodriguez[1], I. Jiménez Rodríguez[3], B. Alcázar Navarrete[2], M.A. Sánchez García[4], A.D. Romero Ortiz[1].

[1] Servicio de Neumología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. [2] Neumología, AIG de Medicina, Hospital de Alta Resolución de Loja, Granada. [3] Medicina de Familia y Comunitaria, Hospital San Cecilio, Granada. [4] Anestesiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Resumen

Objetivo: analizar si distintas variables radiológicas y de presentación clínica de los pacientes hospitalizados por infección por Influenza H1N1 se asocian con la gravedad del cuadro y ayudan a predecir su pronóstico.

Material y métodos: estudio observacional retrospectivo, en el que se incluyeron pacientes hospitalizados por infección confirmada por Influenza AH1N1 durante las epidemias de los años 2009-2010 y 2010-2011. Para cada paciente se recogieron variables sociodemográficas, de presentación clínica y características radiológicas. Las variables continuas se presentan como media ± DE y las variables dicotómicas se presentan como frecuencias. Para la comparativa de variables continuas hemos utilizado la prueba de la T de Student y para las variables dicotómicas la χ^2, considerando un nivel de significación estadísticas para $p < 0,05$. Se realizó un análisis multivariante para obtener las variables que predecían el resultado principal (ingreso en UCI y/o muerte durante el ingreso), mostrando los resultados de los intervalos de confianza al 95% para la OR.

Resultados: durante los períodos de estudio ingresaron en nuestro centro 98 pacientes con infección confirmada por Influenza AH1N1, con una edad media (± DE) de 42,45 (± 16,35), siendo un 53,1% de los mismos varones, de los que un 16,3% precisó ingreso en UCI, con una mortalidad durante el mismo del 6,1%. La comorbilidad más frecuente fue el asma bronquial (28,6%), seguida de la EPOC (11,2%) y con sólo un 3,1% del total con embarazo. En cuanto a las características radiológicas al ingreso, un 26,8% presentaba un estudio normal, un 38,8% un infiltrado bilateral y un 24,5% un infiltrado unilateral. Los pacientes que sufrieron el resultado principal se diferenciaban por un mayor porcentaje de varones, de embarazadas, infiltrados bilaterales al ingreso, peor SpO_2 y un mayor porcentaje de pacientes con enfermedad complicada. El análisis multivariante demostró que la única variable que se asociaba de forma significativa a la evolución favorable fue la SpO_2 (OR por cada -1% de SpO_2 1,521, $p < 0,001$), con una tendencia a la significación estadística para la presencia de infiltrados unilaterales (OR 8,243, $p = 0,134$).

Conclusiones: la evolución desfavorable de la infección por Influenza AH1N1 que precisa ingreso hospitalario puede ser determinada por el grado de insuficiencia respiratoria presente al ingreso.

Palabras clave: neumonía vírica, influenza, H1N1, hallazgos radiológicos, consolidación, insuficiencia respiratoria.

RADIOLOGICAL FINDINGS AND CORRELATION WITH THE CLINICAL DEVELOPMENT IN PATIENTS WHO WERE HOSPITALIZED DUE TO AN H1N1 FLU INFECTION

Abstract

Objective: to examine whether different radiological and clinical variables of patients hospitalized with H1N1 influenza infection are associated with disease severity and help predicting prognosis.

Material and methods: a retrospective observational study, which included patients hospitalized for influenza AH1N1 confirmed infection during 2009 - 2010 and 2010 -2011 epidemics. For each patient, sociodemographic, clinical, and radiographic features were registered. Continuous variables are presented as mean ± SD, and dichotomous variables are presented as frequencies. For the comparison of continuous variables we used the T- Student test, and χ^2 for dichotomous variables, considering a statistical significance level of $p < 0.05$. Multivariate analysis was performed looking for variables that predicted the primary outcome (ICU admission and / or death during hospitalization), showing the results of the confidence intervals at 95% for the OR.

Results: during the study periods 98 patients with confirmed Influenza AH1N1 infection were admitted to our hospital, with a mean age (± SD) of 42,45 (± 16,35) years, 53,1% male, 16,3% requiring ICU admission and total hospital mortality of 6,1%. The most frequent comorbidity was bronchial asthma (28,6%) followed by COPD (11,2%), and pregnancy (3,1%). Regarding the radiological characteristics at admission, 26,8% had a normal study, 38,8% bilateral infiltrates and 24,5% unilateral infiltrates. Patients who met the primary outcome differed by a higher percentage of males, pregnant, bilateral infiltrates on admission, worse SpO_2 and a higher percentage of complicated disease. Multivariate analysis showed that the only variable that was significantly associated with the outcome was the SpO_2 (OR for every -1% SpO_2 1,521, $p < 0,001$), with a trend toward statistical significance for unilateral infiltrates (OR 8,243, $p = 0,134$).

Conclusions: influenza AH1N1 infection associated with ICU admission and/ or mortality during hospital admission may be determined by the degree of respiratory failure present at the ED.

Key words: H1N1 viral pneumonia, radiological, consolidation, respiratory failure.

Recibido: 27 de junio de 2013. Aceptado: 31 de julio de 2014.

Beatriz Jiménez Rodríguez
beajirod@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El 11 de junio de 2009 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró establecida la situación de pandemia, producida por un nuevo virus influenza A (H1N1) de origen porcino[1]. Cabe atribuir esta declaración a que a primeros de junio la infección había infectado ya a personas de 74 países, causando cerca de 30.000 casos confirmados por el laboratorio y 145 muertes, teniendo propagación comunitaria sostenida en 6 países[2]. El virus había empezado a producir casos de gripe en el mes de marzo en México[3], y a partir de mediados de abril se extendió por todo el mundo. Así, la situación de pandemia elevó la fase epidemiológica a seis, reflejo de la diseminación del virus y no de la gravedad de la enfermedad. Fue el 10 de agosto de 2010 cuando la OMS anunció el fin de la pandemia, es decir, 14 meses después de su proclama[4].

La mayoría de los casos de infección por Influenza H1N1 han sido enfermedades de tipo gripal[5] leves o moderadas, autolimitadas en el tiempo, aunque en diferentes estudios ha sido descrita la aparición de complicaciones en un número importante de pacientes, como por ejemplo neumonía en cifras cercanas al 40% de los ingresados[6]. El cuadro más grave es una neumonitis vírica con hipoxemia grave, síndrome de distrés respiratorio agudo, y en ocasiones shock y fallo renal, que suele progresar rápidamente, necesitando a menudo intubación en las primeras 24 horas. Otros cuadros descritos en estos pacientes incluyen exacerbaciones prolongadas de EPOC o asma y sobreinfecciones bacterianas generalmente debidas a *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae y Streptococcus pyogenes*[7, 8, 9]. A pesar de que las comorbilidades médicas eran comunes entre los distintos pacientes, la enfermedad grave también fue frecuente entre las personas jóvenes previamente sanas[10].

En algunos estudios realizados, la presentación radiológica del cuadro ha sido identificada como un factor predictor de una mala evolución de la infección por Influenza H1N1[11, 12], aunque dichos estudios tienen deficiencias al no incluir otras variables clínicas, como el grado de insuficiencia respiratoria o escalas de valoración de la gravedad. Debido a ello y a la falta de datos en nuestra área de influencia acerca de los ingresos hospitalarios por Influenza H1N1, planteamos un estudio con el objetivo principal de comprobar si la presentación radiológica inicial en el momento del ingreso podría predecir una mala evolución clínica (definida como necesidad de ingreso en UCI o muerte durante el ingreso hospitalario) en el grupo de pacientes ingresados en nuestro centro hospitalario por Influenza H1N1 durante las temporadas epidémicas 2009 - 2010 y 2010 - 2011.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo, realizado en un único centro, en el que se analizaron todos los pacientes hospitalizados durante los periodos 2009 - 2010 y 2010 - 2011 con diagnóstico confirmado de infección por H1N1 en base a los criterios y recomendaciones internacionales[13], a los que se realizó una radiografía de tórax en las primeras 24 horas del ingreso.

Los criterios de inclusión eran: pacientes mayores de 14 años, con criterios de infección por Influenza H1N1 (temperatura corporal ≥ 37,8ºC, tos o dolor de garganta y confirmación diagnóstica mediante reacción en cadena de polimerasa [PCR] para Influenza H1N1), inmunocompentes o inmunodeprimidos, hospitalizados en nuestro centro desde el 1 de enero de 2009 hasta el 31 de diciembre de 2011. Los criterios de exclusión eran: edad menor de 14 años, infección no confirmada por PCR o ausencia de estudio radiológico convencional al ingreso.

Para cada paciente, un médico ajeno a la historia clínica evaluó la radiografía del ingreso, clasificándola inicialmente como normal o anormal y, en este segundo supuesto, definiendo la imagen según el patrón predominante (vidrio deslustrado, consolidación alveolar, patrón nodular), distribución (uni o bilateral) y localización del mismo (campos superiores, inferiores, tanto superiores como inferiores y campos medios) de acuerdo a consensos radiológicos previamente publicados[14]. Del mismo modo, se obtuvieron datos de la historia clínica referentes a clínica de presentación del cuadro, tiempo de evolución del mismo, comorbilidades y antecedentes personales, signos exploratorios al ingreso, evolución durante el ingreso hospitalario y desenlace final del cuadro.

Con todos estos datos, se pudo clasificar a los pacientes según criterios de gravedad previamente definidos[4, 15]: enfermedad leve (caracterizada por la presencia de fiebre, tos, dolor de garganta, rinorrea, dolor muscular, cefalea, escalofríos, malestar general y, en algunos casos, diarrea y vómitos, pero sin hipoxia ni cambios en las condiciones de salud crónicas), enfermedad progresiva (definida como aquella que se caracteriza por la presencia de síntomas típicos y datos que sugieran enfermedad no leve, como dolor torácico, dificultad respiratoria, insuficiencia cardiocirculatoria, deshidratación grave, alteraciones del sistema nervioso central o descompensación de patologías subyacentes) y enfermedad grave o com-

plicada (caracterizada por la presencia de signos de enfermedad del tracto respiratorio inferior, hipoxia que requiere oxigenación o ventilación mecánica, afectación del sistema nervioso central con encefalitis o encefalopatía, complicaciones que acompañan al shock, miocarditis, rabdomiólisis o sobreinfección bacteriana).

Los pacientes fueron divididos en casos (pacientes con mala evolución clínica definida como necesidad de ingreso en UCI y/o muerte durante el ingreso) y controles (si no presentaron mala evolución clínica).

ANALISIS ESTADÍSTICO

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo general de las variables incluidas en el estudio, que incluyó las medias (y desviaciones típicas correspondientes) en el caso de variables continuas (como la edad y el porcentaje de saturación) y una descripción de frecuencias relativas y absolutas (porcentajes) en el caso de variables cualitativas.

En una segunda fase, y con el objetivo de determinar la posible existencia de una asociación entre variables categóricas, se construyeron tablas de contingencia y se utilizó el test de χ^2, fijando para significación estadística un valor $p < 0,05$. Para la comparación entre variables cuantitativas utilizamos el test T - Student (si existía una distribución normal). En caso de no seguir tal distribución normal (según el test de Kolmogorov-Smirnov), se utilizaron pruebas no paramétricas (test de Kruskall Wallis y el de Mann Whithney) para analizar la posible asociación.

Finalmente se realizó un análisis multivariante empleando un modelo de regresión logística, ajustando la variable del estudio (ingreso en UCI y/o muerte durante el ingreso) por las variables que demostraron diferencias significativas entre los 2 grupos en el análisis bivariante, mostrando los resultados de los intervalos de confianza al 95% para la OR. Las variables salieron del modelo de regresión logística cuando la p era menor de 0,1. El programa estadístico utilizado fue SPSS 15.0. (SPSS, Chicago, Illinois).

RESULTADOS

Durante los periodos estudiados incluimos a 98 pacientes con infección confirmada por Influenza H1N1, con una edad media de 42,45 (± 16,35), un 53,1% de los mismos varones, de los que un 16,3% precisó ingreso en UCI, con una mortalidad durante el ingreso del 6,1%. Las características de la población de estudio están indicadas en la tabla 1.

De forma resumida, un 79,6% de los pacientes presentaban una comorbilidad asociada, siendo la más frecuente el asma bronquial y los síntomas más frecuentemente indicados por los pacientes la fiebre y la tos, presentes en más del 90% de los casos. Cerca de un 20% de los pacientes presentaban clínica gastrointestinal al inicio.

En cuanto a los patrones radiológicos presentes al ingreso hospitalario, un 26,8% de los pacientes presentaban una radiografía de tórax normal y un 38,8% un infiltrado bilateral. Las alteraciones radiológicas más frecuentes se encontraban localizadas en los lóbulos inferiores.

En cuanto a los niveles de gravedad, 21 pacientes (21,4% del total) presentaron una enfermedad progresiva y 77 (78,6% del total) una enfermedad complicada o grave. No hubo casos de enfermedad leve.

Al comparar los pacientes que presentaron una mala evolución clínica con los controles (tabla 2), encontramos diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes embarazadas, en el porcentaje de pacientes con asma bronquial, en las alteraciones radiológicas (tipo de infiltrado, distribución uni o bilateral y localización de las lesiones) y en el grado de insuficiencia respiratoria medida mediante la saturación transcutánea de oxígeno (SpO_2), así como en la estancia media hospitalaria. No encontramos diferencias en los síntomas clínicos al ingreso, tabaquismo, demora desde el inicio de los síntomas al ingreso hospitalario y servicio de ingreso.

El análisis multivariante realizado con las variables que mostraban diferencias significativas entre los dos grupos de estudio evidenció que la única variable que predecía un curso desfavorable del ingreso hospitalario fue la SpO_2, con una tendencia a la significación estadística para la presencia de infiltrados radiológicos bilaterales (tabla 3).

Tabla 1: Características basales de los casos y controles participantes en el estudio.

Variable	Valor (n=98)
Edad, años	42,45 (±16,35)
Sexo, varón	52 (53,1%)
Tabaquismo activo	34 (34,7%)
Comorbilidad asociada	78 (79,6%)
Asma	28 (28,6%)
EPOC	11 (11,2%)
Obesidad	17 (17,3%)
Infección por VIH	3 (3,1%)
ADVP activa	2 (2,1%)
Características clínicas	
Fiebre	92 (93,9%)
Tos	92 (93,9%)
Expectoración purulenta	31 (32,0%)
Náuseas/ vómitos	19 (19,6%)
Cefalea	28 (28,6%)
Características radiológicas	
Rx normal	26 (26,8%)
Vidrio deslustrado	3 (3,1%)
Infiltrado unilateral	24 (24,5%)
Infiltrado bilateral	38 (38,8%)
Localización en LLII	45 (46,9%)
Características clínicas y del ingreso	
SpO2	88,1 (±9,96)
Días de ingreso	9,4 (± 8,3)
Enfermedad progresiva	21 (21,4%)
Ingreso en Neumología, %	66 (67,3%)
Ingreso en UCI, %	16 (16,3%)
Mortalidad en ingreso	6 (6,1%)

Tabla 2: Diferencias entre los pacientes ingresados por neumonía asociada a Influenza A (H1N1), en función del resultado principal (ingreso en UCI y/o muerte durante el ingreso).

	Grupo estudio (n=16)	Grupo Control (n=82)	P
Edad, años	46,7 (± 18,4)	41,6 (±15,8)	0,25
Sexo, varón	12 (75%)	40 (48,8%)	0,055
Tabaquismo activo	6 (37,5)	28 (34,1%)	0,077
Embarazo	2 (12,5%)	1 (1,2%)	0,017
Comorbilidad asociada	10 (62,5)	68 (82,9%)	0,064
Asma	0 (0%)	28 (34,1%)	0,006
EPOC	3 (18,8%)	8 (9,8%)	0,297
Obesidad	3 (18,8%)	14 (17,1%)	0,871
Infección por VIH	0 (0%)	3 (3,7%)	0,437
ADVP activa	1 (6,3%)	5 (6,1%)	0,981
Características clínicas			
Fiebre	16 (100,0%)	76 (92,7%)	0,264
Tos	15 (93,8%)	77 (93,9%)	0,981
Expectoración purulenta	6 (40,0%)	25 (30,5%)	0,467
Náuseas/ vómitos	2 (13,3%)	17 (20,7%)	0,507
Cefalea	5 (33,3%)	23 (28,0%)	0,507
Características radiológicas			
Rx normal	0 (0%)	26 (31,7%)	<0,001
Vidrio deslustrado	2 (12,5%)	1 (1,2%)	<0,001
Infiltrado unilateral	1 (6,3%)	23 (28,0%)	<0,001
Infiltrado bilateral	13 (81,3%)	25 (30,5%)	<0,001
Localización en LLII	4 (25,0%)	41 (50,0%)	<0,001
Características clínicas y del ingreso			
SpO2, %	72,6 (±12,6)	91,2 (±5,5)	< 0,001
Días de ingreso	19,9 (± 5,8)	7,3 (± 5,8)	<0,001
Enfermedad complicada	16 (100,0%)	61 (74,4%)	0,022
Ingreso en Neumología, %	9 (56,3%)	57 (69,5%)	0,09
Demora ingreso > 7 días	4 (25,0%)	10 (12,2%)	0,181

Tabla 3: Análisis multivariante. Predictores de la variable resultado principal (ingreso en UCI y/o muerte).

	Odds Ratio	IC al 95%	Valor p
SpO2, por cada -1%	1,521	1,133- 2,043	< 0,001
Infiltrado RX bilateral	8,243	0,473- 143,666	0,148
Demora ingreso> 7d	1,314	0,078- 22,247	0,850
Embarazo, no	4,158	0,001- 16,813.	0,999

DISCUSIÓN

El principal hallazgo de nuestro trabajo es que el grado de insuficiencia respiratoria en la valoración inicial de la infección por Influenza H1N1, medida de forma no invasiva mediante la SpO_2, es el mejor predictor de complicaciones graves y/o mala evolución clínica. Este hallazgo está en consonancia con otros trabajos en los que se han evaluado las técnicas radiológicas en la infección por Influenza H1N1, en los que siempre se observan diferencias muy importantes en el grado de insuficiencia respiratoria entre los pacientes más leves y los graves. Esto puede ser explicado por la baja concordancia inter-observador que tiene la radiología torácica simple para diferenciar opacidades y clasificarlas en alveolares o intersticiales, siendo las primeras las que más efecto shunt provoquen[16].

A diferencia de la gripe estacional y como ya se ha descrito para esta pandemia[10, 17, 18], la mayoría de los pacientes hospitalizados eran jóvenes y de edad media (42 años ± 16,35). En los pacientes ingresados en UCI la edad promedio era mayor que en el grupo control, lo cual es coherente con los informes de otros lugares[19, 20, 21] y se explica probablemente por el hecho de que en nuestros pacientes la probabilidad de comorbilidad subyacente aumentaba con la edad. Además, más del 80% de la muestra presentaban un factor de riesgo asociado a gripe estacional grave.

El embarazo ha sido previamente informado como un posible factor de riesgo de complicaciones por gripe pandémica[22, 23], lo cual está en consonancia con nuestros resultados, ya que la presencia de embarazo aumentaba las posibilidades de presentar un curso clínico desfavorable (2 pacientes embarazadas de 3 del total) y siendo más frecuente el embarazo entre el grupo de pacientes pertenecientes al grupo de estudio frente al grupo control (12,5% vs 1,2%).

Existen múltiples estudios publicados de diferentes países del mundo acerca de los pacientes que en 2009 estuvieron hospitalizados por gripe A (H1N1) y se sometieron a una radiografía de tórax[11, 24 - 33]. De acuerdo con estas publicaciones, la gripe A afecta de manera extensa al parénquima pulmonar, por lo general de forma bilateral. Sin embargo, en algunas de estas revisiones los resultados se basan en registros médicos, de pequeñas series, o incluyen pacientes ambulatorios. De ahí que uno de nuestros propósitos fuera revisar la radiología de tórax en pacientes hospitalizados con diagnóstico de gripe A y analizar si los hallazgos en dichas radiografías podían hacernos predecir la evolución tórpida de los mismos, con resultados de ingreso en UCI y/o muerte. En nuestra serie, el 69% de los pacientes tenían radiografías patológicas, predominando el patrón de infiltrado bilateral y de localización inferior. Esto es similar a lo descrito en las publicaciones existentes hasta ahora[11]. Además, también podemos deducir que al tener hasta un 31% de radiografías normales, algunas hospitalizaciones se debieron a otros criterios de gravedad, como el grado de insuficiencia respiratoria, la cual según el análisis multivariante es la única variable que verdaderamente explica las diferencias observadas entre el grupo control y el grupo estudio.

Cuando los casos de nuestra muestra se compararon según los criterios CDC de gravedad, se observó que todos los casos hospitalizados eran de evolución progresiva y/o complicados, sin encontrar ningún caso leve. Del mismo modo, como era de esperar, el 100% de los casos que ingresaron en UCI eran complicados, con mayor grado de insuficiencia respiratoria y provocando una estancia media más prolongada.

El intervalo desde el inicio de la enfermedad hasta la hospitalización lo establecíamos de tres a siete días. La demora en pacientes UCI fue en un 75% inferior a siete días, a diferencia del grupo control, en el que había mayor porcentaje de retraso para el diagnóstico. Esto puede ser debido a que los pacientes que inicialmente estaban más graves tenían un empeoramiento más rápido y hasta un 16% necesitó ingreso por ello en cuidados intensivos.

Nuestros datos están sujetos a una seria de limitaciones. Todos fueron recogidos de forma retrospectiva y pertenecen a un único centro, por lo que los resultados deben ser interpretados con precaución para extrapolarlos a otras poblaciones. Además, destacamos la ausencia de una prueba de imagen como es el TAC torácico, que en este caso nos hubiera aportado una mayor descripción de los hallazgos del parénquima pulmonar[26, 27, 28, 32, 33].

Como fortalezas del estudio, cabe destacar la recogida de datos no exclusivamente radiológicos de la presentación clínica del cuadro y su inclusión en modelos de predicción multivariante, para excluir la posibilidad de variables de confusión. Por otro lado, el haber incluido en el análisis todo el periodo pandémico y el posterior a éste, lo cual nos permite hacer diferenciaciones entre dos periodos. Este aspecto creemos que es importante, porque la mayoría de los trabajos realizados sobre radiología de la infección por Influenza H1N1 solo tienen en cuenta el periodo de tiempo 2009 - 2010.

En conclusión, los resultados de nuestro estudio demuestran que, aunque las características radiológicas iniciales pueden diferir entre grupos de distinto pronóstico, al igual que ocurre con distintas comorbilidades, el factor más importante a la hora de detectar

casos de infección por Influenza H1N1 potencialmente graves es el grado de insuficiencia respiratoria medido por la SpO_2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vaqué Rafart J. Epidemiología de la gripe A H1N1 en el mundo y en España: Arch Bronconeumol 2010; 46: 3-12.
2. World Health organization (WHO). Epidemic and Pandemic Alert and Response. Situation uptades, 1 June 2009. Disponible en http://www.who.int/csr/disease/swineflu/updates/en. (Último acceso 20 Diciembre de 2013).
3. Pérez-Padilla R, De la Rosa-Zamboni D, Ponce de León S et al; INER Working Group on Influenza. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. N Engl J Med. 2009; 361: 680-9.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: influenza activity-United States, 2009. MMWR 2010; 59: 901-8.
5. Peiris JS, Poon LL, Guan Y. Emergence of a novel swine-origin influenza A virus (SOIV) H1N1 virus in humans. J Clin Virol 2009; 45: 169–73.
6. Viasus D, Oteo Revuelta JA, Martínez-Montauti J et al. Influenza A (H1N1) pdm 09 - related pneumonia and other complications. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012; 30 (Suppl 4): 43-8.
7. Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z et al. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection. N England J Med 2010; 362: 1708-19.
8. Sullivan SJ, Jacobson RM, Dowle WR et al. 2009 H1N1 Influenza. Clin Proc. 2010; 1: 64-76.
9. Rello J, Rodríguez A, Ibáñez P et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1) in Spain. Crit Care 2009; 13: R148.
10. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April – June 2009. N Engl J Med 2009; 361: 1925-44.
11. Aviram G, Bar-Shai A, Sosna J et al. H1N1 influenza: initial chest radiographic findings in helping predict patient outcome. Radiology. 2010; 255: 252-9.
12. Nicolini A, Ferrera L, Rao F et al. Chest radiological findings of influenza A H1N1 pneumonia. Rev Port Pneumol. 2012; 18: 120-7.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance on specimen collection, processing, and testing for patients with suspected novel influenza A (H1N1) virus infection. May 13, 2009. Disponible en http://www.cdc.gov/h1n1flu/specimencollection.htm (último acceso 20 de Diciembre de 2013).
14. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H et al. Fleischner Society. Glossary of terms for thoracic imaging. Radiology 2008; 246: 679-722.
15. Health Protection Agency (HPA). Pandemic (H1N1) 2009 in England: an overview of initial epidemiological findings and implications for the second wave. v4. 2 Dec 2009.Disponible en: http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1258560552857 (Último acceso 20 de Diciembre de 2013).
16. Albaum MN, Hill LC, Murphy M, et al. Interobserver reliability of the chest radiograph in community-acquired pneumonia. Chest 1996; 110: 343–350.
17. Fuhrman C, Bonmarin I, Paty AC et al. Severe hospitalised 2009 pandemic influenza A(H1N1) cases in France, 1 July-15 November 2009. Euro Surveill. 2010; 15(2): pii=19463. Available online: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19463.
18. Van't Klooster TM, Wielders CC, Donker T et al. Surveillance of hospitalisations for 2009 pandemic influenza A(H1N1) in the Netherlands, 5 June - 31 December 2009. Euro Surveill 2010; 15(2):pii=19461. Available online: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19461.
19. Louie JK, Acosta M, Winter K et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. JAMA. 2009; 302: 1896-902.
20. Donaldson LJ, Rutter PD, Ellis BM et al. Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study. BMJ. 2009; 339: b5213.
21. New South Wales public health network. Progression and impact of the first winter wave of the 2009 pandemic H1N1 influenza in New South Wales, Australia Euro Surveill. 2009; 14(42): pii=19365. Available online: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19365.
22. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. Lancet. 2009; 374: 451-8.
23. Denholm JT, Gordon CL, Johnson PD et al. Hospitalised adult patients with pandemic (H1N1) 2009 influenza in Melbourne, Australia. Med J Aust. 2010; 192: 84-6.
24. Agarwal PP, Cinti S, Karezooni EA. Chest radiography and CT findings in the novel swine – origin influenza A (H1N1) virus (S-OIV) infection. Am J Roentgenol. 2009, 193: 1488-93.
25. Mollura DJ, Asnis DS, Crupi RS et al. Imaging findings in a fatal case of pandemic swine influenza of A (H1N1). Am J Roentgenol 2009, 193: 1500-3.
26. Ajlan AM, Quiney B, Nicolaou S et al. The swine influenza A (H1N1) virus: X-rays and CT scan results. Am J Roentgenol 2009, 193: 1494-9.
27. Marchiori E, Zanetti G, Hochhegger B et al. Computed tomographic findings of high resolution of adult patient with influenza A (H1N1) virus associated pneumonia. Eur J Radiol 2010; 74: 93-8.
28. Elicker BM, Schwartz BS, Liu C et al. Thoracic CT findings of novel influenza A (H1N1) infection in immunocompromised patients. Emerg Radiol 2010; 17: 299-307.
29. Lee EY, McAdamAj, Chaudry G et al. Swine influenza A (H1N1) virus in children: initial findings of radiographic chest. Radiology 2010; 254: 934-41.
30. McEwen RE, Scriven JE, Green CA et al. Chest radiography findings in adults with pandemic influenza H1N1 2009. Br J Radiol 2010; 83: 499-504.
31. Semionov A, Tremblay C, Samson L et al. Pandemic influenza A (H1N1) 2009: the results of chest radiographs of 147 confirmed cases in the area of Montreal. Can Assoc Radiol J 2010; 61: 233-40.
32. Abbo L, Quartin A, Morris MI et al. Images lung H1N1 influenza pandemic: the relationship between clinical presentation and disease burden in the chest radipgraphic and CT. Br J Radiol 2010; 83: 645-51.
33. Karadeli E, Koç Z, Ulusan S et al. Chest radiography and CT findings in patients with the 2009 pandemic (H1N1) influenza. Diagn Interv Radiol. 2011; 17: 216-22.