



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**Características clínicas de pacientes con Influenza
A/California/7/2009 H1N1 atendidos en el Hospital
Infantil de México Federico Gómez**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN**

PEDIATRIA

PRESENTA

Dra. Marcela Silva Méndez

DIRECTORES DE TESIS

Dra. Margarita Nava Frías

Dra. Alejandra Nava Ruiz

Dr. Julio Augusto Cordero Lobaton



**HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ**
Instituto Nacional de Salud

México DF

Febrero 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Características clínicas de pacientes con Influenza
A/California/7/2009 H1N1 atendidos en el Hospital
Infantil de México Federico Gómez

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA
PRESENTA

Dra. Marcela Silva Méndez

DIRECTORES DE TESIS

Dra. Margarita Nava Frías

Dra. Alejandra Nava Ruiz

Dr. Julio Augusto Cordero Lobaton



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

México DF

Febrero 2011

A mis padres y hermanas, con todo mi cariño y agradecimiento por el apoyo incondicional con el cual estoy logrando esta meta.

A mis tutores, gracias por todo el apoyo, enseñanza y motivación para la realización de este trabajo de tesis.

Índice

I.	Resumen.....	5
II.	Introducción.....	6
III.	Antecedentes.....	8
IV.	Marco teórico.....	10
V.	Justificación.....	36
VI.	Pregunta de investigación.....	37
VII.	Objetivos.....	38
VIII.	Tipo de estudio.....	38
IX.	Población de estudio,.....	38
X.	Periodo y sitio de estudio	38
XI.	Criterios de Selección.....	38
XII.	Variables.....	38
XIII.	Metodología de investigación.....	49
XIV.	Análisis Estadístico.....	49
XV.	Consideraciones éticas.....	49
XVI.	Resultados	50
XVII.	Discusión.....	53
XVIII.	Conclusiones.....	56
XIX.	Bibliografía.....	57
XX.	Anexo.....	61

I. Resumen.

A finales de Marzo del 2009, en Perote, Veracruz (México) se iniciaron reportes sobre un brote de enfermedad respiratoria aguda; lo cual llevo a una serie de investigaciones que culminaron con el reporte del aislamiento de un nuevo virus de Influenza A (H1N1) de origen porcino y la declaración de una fase 6 de pandemia de Influenza por la OMS el 11 Junio del 2009. Desde los primeros meses de la pandemia se tienen reportes de casos tanto en adultos como niños acerca de ciertas características de esta nueva enfermedad, observándose diferencias clínicas entre ambos grupos. Se realiza esta investigación para conocer las características clínicas y evolución de los pacientes con Influenza A/California/7/2009 H1N1 atendidos en Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo Abril de 2009 a Febrero 2010.

Es un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal. Se incluyeron a los pacientes de 0 a 22 años con diagnóstico por RT-PCR de Influenza A H1N1. Hubo 182 casos de Influenza A H1N1. El mes con la mayoría de casos fue Octubre con el 33.5% (61). La edad de los pacientes fue de <1 mes a 22 años, mediana de 6. La relación hombre – mujer fue 1:1. 56% (102) tenían condiciones médicas preexistentes; las más frecuentes fueron enfermedades oncohematológicas, alérgicas y neurológicas. Los signos y síntomas de presentación clínica fueron fiebre en el 95% (173) de los casos, tos 83.5% (152), rinorrea 55% (100), odinofagia 20.3% (37) y cefalea 19.2% (35). La presencia de disnea, sibilancias y cianosis fueron la causa más frecuente de hospitalización. 36% (66) requirieron hospitalización, 9.8%(18) admisión en terapia intensiva; 7.1%(13) ventilación mecánica fase III; 24.7%(45) presentaron complicaciones; siendo la más común la neumonía; hubo 4 (2.2%) defunciones. Con respecto al tratamiento; el 34.5% (63) recibieron antibióticos, 4.5% (8) amantadina, y 43.4% (79) con oseltamivir. La duración de hospitalización tuvo un promedio de 7.9 días (rango de 1 a 28, mediana 7). Como método diagnóstico inicial se uso la Inmunofluorescencia indirecta, que tuvo una sensibilidad de 46.7% y especificidad del 95%. Se concluye que los pacientes presentaron características clínicas similares a los reportes internacionales; tales como grupo etario más afectado, la presencia en los pacientes de comorbilidad, los síntomas de presentación y la mortalidad. Al momento de definir enfermedad similar a influenza se tiene que considerar que los síntomas más frecuentes fueron fiebre, tos y rinorrea; y que la odinofagia no es tan frecuente en la edad pediátrica. La infección por influenza A H1N1 se caracterizo por ser más grave en lactantes y en pacientes con antecedentes personales patológicos.

Características clínicas de pacientes con Influenza A/California/7/2009 H1N1 atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

II. Introducción.-

Con los primeros informes sobre un brote de enfermedad respiratoria aguda a finales de Marzo del 2009, en Perote, Veracruz (México) y el posterior reporte del aislamiento de un nuevo virus de influenza A (H1N1) de origen porcino en 2 niños de California con síntomas de gripe, confirmados por RT-PCR por los CDC (Centers for Disease Control and Prevention) se inicia un serie de acontecimientos a nivel mundial que finalmente resultan con la declaración de una fase 6 de pandemia de Influenza por parte de la OMS (11 Junio del 2009).

Sin embargo a varios meses de haberse descubierto esta nueva mutación del virus de la Influenza aun no se conocen del todo las manifestaciones clínicas del mismo, ni las complicaciones y/o las características farmacológicas del tratamiento, esto en el contexto de atención del paciente pediátrico.¹

La Secretaría de Salud informó que a la fecha (14.06.10) se tienen confirmados 72,545 casos, con 1251 defunciones totales. La distribución de casos por grupo etario es la siguiente: 0-4 años 7,877(10.8%) casos, 5-9 años: 10,828 (15%) casos, de 10 a 19 años 20,464 (28.2%) casos, 20 a 29 años 13,988 casos (19.2%), de 30 a 39 años 7,966 (11%) casos, de 40 a 49 años 5,555 (7.6%) casos, de 50 a 59 años 3,499 (4.8%), de 60 años y mas 1,482 (2%). El 54% de los casos reportados en el país corresponden a población pediátrica, adolescentes y adulto joven. Con respecto a las defunciones el 70% corresponden a adultos entre 20 a 54 años de edad. En los grupos etarios pediátricos y adolescentes se reportan las siguientes defunciones: en el grupo de 0 -4 años 73 (5.8%) defunciones, de 5 a 9 años con 45 (3.6%) defunciones, de 10 a 14 años 36 (2.9%) y en el grupo de 15 a 19 años 37(3%) defunciones.²

El Hospital Infantil de México Federico Gómez, Instituto Nacional de Salud de tercer nivel de atención es centro de referencia tanto local como nacional del diagnóstico y manejo de pacientes pediátricos con enfermedad tipo influenza (ETI) y de aquellos con Influenza A/California/7/2009 H1N1 confirmada por RT-PCR, contando para tal efecto con guías de diagnóstico y manejo elaboradas con base en datos propios y evidencias científicas disponibles, las cuales están dirigidas al tipo de población que atiende, pacientes inmunocomprometidos y con padecimientos de alta complejidad (oncológicos, VIH, trasplantados, etc.).

Es en este contexto que se requiere contar con información propia que permita optimizar el diagnóstico, manejo y tratamiento de pacientes con influenza.

III. Antecedentes.-

Desde el 18 de Abril el Hospital Infantil de México Federico Gómez intensificó las acciones de vigilancia epidemiológica frente al incremento en los casos de Influenza A/California/7/2009 H1N1. En los primeros meses de la epidemia (16 de abril al 31 de mayo de 2009) se realizó una descripción de los casos vistos hasta esa fecha donde se reportaron 261 casos de enfermedad tipo influenza (ETI) se identificaron 29 casos de Influenza A por prueba de Inmunofluorescencia directa y de estos se confirmaron por RT PCR para Influenza A/California/7/2009 H1N1 16 pacientes. Los síntomas más frecuentes en estos pacientes fueron fiebre (100%), rinorrea (87%) y tos (81%).³

El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de México (INER), hospital de tercer nivel que brinda atención a población adulta e infantil, hace una descripción de los casos atendidos en esa institución del 24 de marzo al 24 de abril de 2009 reportando 214 emergencias por neumonía o ETI; de estos, 18 casos se confirmaron por RT-PCR para Influenza A/California/7/2009 con 7 decesos. La relación hombre-mujer fue 1:1; se describen 5 pacientes menores de 15 años, presentándose dos defunciones en este grupo. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre (100%), tos (100%) y artralgias/mialgias (44%).⁴

En las descripciones pediátricas sobre la epidemia se tiene el reporte del grupo argentino; el cual realiza un reporte retrospectivo del 1 de mayo al 31 de julio de 2009 de los casos presentados en la ciudad de Buenos Aires (Capital de la República Argentina) que requirieron hospitalización. Se reportan 241 casos confirmados de Influenza A/California/7/2009 H1N1 por RT PCR. La mayoría de los niños ingresados (75%) fueron menores de 2 años de edad, el 60% eran niños menores de 1 año. Ochenta y un niños (32%) tenían una o más condiciones preexistentes, como asma, inmunosupresión, enfermedad pulmonar crónica, trastornos neurológicos, y cardíacos. Los síntomas presentados por frecuencia son fiebre (88%), tos (70%), rinorrea (32%). De 241 pacientes 13 (5%) fallecieron, la media de duración de la presentación de síntomas a la muerte fue de 5 días.⁵

Así mismo, un grupo canadiense de la Universidad de Toronto, reporta los casos de 58 niños con influenza pandémica, hospitalizados en Ontario, Canadá del 8 de Mayo al 22 Julio de 2009. La edad de los pacientes más común > 5 años con 37(64%) casos, con una edad promedio de 6.4 años. 46 (79%) pacientes tenían alguna enfermedad de base, siendo el asma la enfermedad más común. Los síntomas de presentación más comunes fueron fiebre y tos con o sin signos o síntomas adicionales, en un 84% de los casos. La media de duración de estancia hospitalaria fue de 4 días. 12 (21%) requirieron admisión a terapia intensiva y 7(12%) ventilación mecánica. No se reportan defunciones.⁶

En otro estudio de la República de Argentina sobre la epidemia de influenza A H1N1, reporta los pacientes pediátricos críticos, hospitalizados en cuidados intensivos del 1 Junio hasta el 1 de Agosto 2009. Se registraron 20 casos confirmados. Todos los pacientes provenían de salas de internación pediátrica. La edad promedio de los pacientes de 9.5 meses (con un rango de uno a 24 meses), con predominio masculino (1,85:1). El tiempo de comienzo de síntomas fue en promedio 4.4 días previos al ingreso a terapia; la manifestación clínica inicial fue tos (95%), fiebre (65%), rinorrea (60%), vómitos (10%) y náuseas (10%). 35% con antecedentes patológicos, enfermedad pulmonar crónica (15%), prematurez (10%), desnutrición (10%), entre otras. 19 pacientes (95%) requirieron asistencia respiratoria mecánica. La media de días de internación fue 18.45 y la media de días de ventilación fue de 15.35, con una tasa de mortalidad de 50%, siendo mayor en los pacientes con antecedentes patológicos.⁷

Se tiene el reporte, de la Isla de Chipre, en el cual describen los casos de 45 niños menores de 16 años con influenza pandémica que se presentaron del 4 de Julio al 6 Agosto 2009, en Nicosia. La edad de los pacientes fue de 40 días a 15 años de edad con una edad promedio de 9 años. Los síntomas más comunes fueron fiebre en un 98% de los casos, tos 96%, rinorrea 79% y odinofagia en un 73%. 5 (11%) niños fueron hospitalizados y en general sus síntomas fueron leves, con una media de 3.4 días de hospitalización. 3 (6.6) pacientes tenían enfermedad crónica de base; todos con asma, Ninguno de los niños hospitalizados tenía enfermedad crónica de base. No se reportan defunciones.⁸

IV. Marco Teórico.-

Virología.-

La familia de virus Orthomyxoviridae es la causante de la influenza, y fue descrita por primera vez en cerdos por Richard Schope en 1931. Este descubrimiento fue seguido en breve por el aislamiento del virus en humanos por un grupo de investigación dirigido por Patrick Laidlaw y el Medical Research Council del Reino Unido en 1933. Sin embargo, hubo que esperar hasta 1935 para que Wendell Stanley estableciera la verdadera naturaleza no celular de los virus.⁹

Las palabras *gripe* y *gripa* proceden de la francesa *grippe* (procedente del suizo - alemán *grüpi* (acurrucarse), mientras que *influenza* procede del italiano (enfermedad originada por *influenza* de la estrellas).

El virus de la gripe es un virus ARN de la familia de los Orthomyxoviridae, que comprende cinco géneros:

- Influenza virus A
- Influenza virus B
- Influenza virus C
- Isa virus
- Thogotovirus

Los virus influenza son miembros de la familia Orthomyxoviridae son RNA virus de cadena negativa. El virus de influenza A se encuentra en humanos, otros mamíferos y aves. Es el único virus de influenza que históricamente ha causado pandemias. Los tipos B y C causan enfermedades menos severas y aunque antes habían sido aislados solamente en humanos también han sido descritos en la actualidad en animales marinos y cerdos respectivamente. Influenza A y B son más comunes que el tipo C. El virus de influenza C es causa de infección en niños menores de 6 años de edad y la mayoría de la población adquiere anticuerpos protectores en etapas tempranas de la vida y no desarrolla subsecuentemente enfermedad clínica.

Las aves acuáticas silvestres son los reservorios naturales de los virus influenza del tipo A. Ellos tienen 16 tipos de hemaglutinina (H1-H16) y 9 tipos de neuraminidasa (N1-N9) y todos estos tipos han sido encontrados circulando en aves domesticas.

Tres tipos de hemaglutinina (H1-H3) y dos de neuraminidasa (N1-N2) son conocidos como causa de enfermedad en humanos (H1N1, H2N2, H3N2). Solo dos de estos virus (H1N1 Y H3N2) son encontrados circulando en la temporada de influenza estacional. El tipo H2N2 no circula en humanos desde 1968.¹⁰

Los diferentes subtipos de virus influenza se han generado por cambios en los antígenos de superficie H y/o N. Las variaciones antigénicas ocurren por recombinaciones genéticas que generan cambios mayores (shift) que modifican el subtipo viral y producen epidemias y pandemias, o por mutaciones puntuales en la secuencia de aminoácidos que generan cambios menores (drift). Estos cambios, tan frecuentes en este virus, se facilitan por la fragmentación de su ARN, hecho que permite las recombinaciones genéticas entre virus influenza de diversas especies (humanos, aves marítimas y domésticas, cerdos, equinos, ballenas, focas) durante una doble infección.

La nomenclatura general de los virus de la gripe como tipos A, B o C se basa en características antigénicas de la nucleoproteína (NP) y los antígenos proteínicos de la matriz (M) para cada género que a su vez, se subtipifica y las cepas o subtipos se designan siguiendo estos criterios:

- Tipo del virus gripal
- Lugar de origen
- Número de cepa
- Año de aislamiento
- Subtipo según estructura H/N

Por ejemplo:

A/Hong Kong/5/68 (H3N2): Gripe de Hong Kong en 1968

A/California/7/2009(H1N1): Nueva Influenza A H1N1 2009.

La influenza A y B consiste de 8 segmentos de genoma cubiertos por la nucleocápside, juntos constituyen la ribonucleoproteína (RNP) y cada segmento codifica para una proteína funcionalmente importante:

1. Polimerasa B2 (PB2)
2. Polimerasa B1 (PB1)
3. Polimerasa A (PA)
4. Hemaglutinina (HA)
5. Proteína de la nucleocápside (NP)
6. Neuraminidasa (NA)
7. Proteína de la matriz (M): M1 constituye la matriz y en influenza A M2 actúa como un canal iónico que mantiene estable el pH del endosoma.
8. Proteína No estructural (NS).

Sub tipos de Hemaglutinina - Neuraminidasa

Subtipo de hemaglutinina	Subtipo de neuraminidasa
H1 (H,C, PS, AD)	N1 (H, C, PS, AD)
H2 (H, PS, AD)	N2 (H, C, PS, AD)
H3 (H, C, CA, PS, AD).	N3 (PS, AD)
H4 (PS, AD)	N4 (PS, AD)
H5 (PS, AD)	N5 (PS, AD)
H6 (PS, AD)	N6 (PS, AD)
H7 (CA, PS, AD)	N7 (CA, PS, AD)
H8 (PS, AD)	N8 (CA, PS, AD)
H9 (PS, AD)	N9 (PS, AD)
H10 (PS, AD)	
H11 (PS, AD)	
H12 (PS, AD)	
H13 (PS, AD)	
H14 (PS, AD)	
H15 (PS, AD)	
H16 (PS,AD)	

H: hombre, C: cerdo, CA: caballo, PS: pato silvestre, AD: otras aves migratorias.¹¹

La actividad de la RNA polimerasa es responsable de la replicación y transcripción, la cual es formada por PB2, PB1 y PA. Esta enzima tiene una actividad de endonucleasa y está ligada a RNP. Las proteínas NS1 y NS2 tienen una función regulatoria para promover la síntesis de los componentes virales en la célula infectada.^{12, 13}

La hemaglutinina (HA) es una glicoproteína que contiene 2 a 3 sitios de glicosilación. HA sirve de receptor al ácido siálico (ácido N-acetil-neuramínico) e induce la penetración de las partículas virales por fusión de membranas a la célula huésped. HA es el sitio antigénico de mayor importancia del virus de la influenza. Las mutaciones importantes en el sitio antigénico de esta proteína reduce o inhibe la unión de anticuerpos neutralizantes, formándose un nuevo subtipo; este fenómeno es conocido como «**drift antigénico**», las mutaciones que se desarrollan por efecto de este fenómeno son la explicación de las epidemias estacionales en climas fríos durante el invierno; sin embargo también se presenta el «**shift antigénico**» el cual es llamado reacomodo genómico, el cual se presenta por ejemplo cuando H1 es reemplazado por H5 y resulta en la formación de un virus mosaico, esta situación puede suceder cuando la célula es infectada por dos diferentes virus al mismo tiempo y sus segmentos genómicos son intercambiados durante la replicación.^{14,15}

La neuraminidasa (NA) cataliza las uniones glicosídicas con el ácido siálico, acción que interviene en la liberación de viriones fuera de las células infectadas. El «drift antigénico» puede ocurrir en la NA y contiene importantes residuos de aminoácidos, los cuales al mutar, pueden condicionar resistencia contra los inhibidores de NA como oseltamivir y zanamavir.^{9,14}

Cada 1 a 2 años, surgen nuevas cepas de virus de la influenza A epidémica, por la introducción de mutaciones puntuales seleccionadas en las dos glicoproteínas de superficie: Hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA). Las nuevas variantes son capaces de evadir la respuesta del sistema inmunitario y, por tanto, no hay una respuesta inmune contra el virus de larga duración. El virus debe cumplir con tres requerimientos para ser considerado potencialmente pandémico:

- Entrar y replicarse en el organismo humano,
- Causar enfermedad
- Ser fácilmente transmisible de persona a persona.

En las cuatro pandemias de este siglo provocadas por influenza y que han afectado a seres humanos, especialmente si padecen enfermedades respiratorias crónicas u otras enfermedades que puedan afectar o no su estado inmune. Las especies aviares del virus han contribuido con genes para el surgimiento de nuevas cepas con características de virulencia particulares .¹⁶

Nuevos Subtipos Emergentes de Virus Influenza.-

En el sureste de China, los virus de la influenza circulan desde hace muchos años. Existe evidencia del origen en China de los virus que causaron pandemias de influenza H2N2 en 1957, influenza H3N2 en 1968 y la reemergencia de H1N1 en 1977. Las recientes epidemias de influenza aviar H5N1 y H9N2 en personas de Hong Kong muestran la importancia de la vigilancia epidemiológica en esta región asiática ante la amenaza de virus potencialmente pandémicos.^{17, 18}

Perspectiva Histórica.-

Los síntomas de la gripe en humanos fueron descritos por Hipócrates hace unos 2.400 años. Desde entonces el virus ha causado, además de la epidemia anual, numerosas pandemias. Los datos históricos sobre la gripe son difíciles de interpretar porque los síntomas pueden ser similares a los de otras enfermedades, como la difteria, la neumonía, el dengue o el tifus. Desde 1510 se han descrito unas 31 pandemias. El primer registro detallado de una pandemia gripal se produjo en 1850. Comenzó en Asia y se extendió a Europa y a África. Las pandemias se sucedieron durante los siglos XVII y XVIII, siendo la de 1830–1833 especialmente virulenta y de gran morbilidad, ya que infectó aproximadamente una cuarta parte de la población expuesta.^{19, 20}

La pandemia más letal y conocida fue la denominada gripe española (virus A, subtipo H1N1), que duró desde 1918 a 1919. Se denomina así porque España era el país que publicaba más datos sobre el desastre sanitario que estaba ocasionando pues muchos los censuraban con motivo de la primera guerra mundial en la cual estaban inmersos. Las estimaciones más antiguas hablaban de unos 40 ó 50 millones de muertos causados por ella, aunque las aproximaciones más actuales sitúan la cifra entre 50 y 100 millones de personas fallecidas por aquella gripe en todo el mundo. Esta pandemia ha sido descrita como el mayor holocausto médico de la historia, y causó al menos tantos muertos como la peste negra.¹⁹

Esta gran mortalidad fue debida a la gran tasa de ataque en una población susceptible (hasta el 50% de la población expuesta) y a la gravedad de los síntomas causados por la producción masiva de citoquinas. A esto hay que sumar que los primeros síntomas, en 1918, fueron atribuidos a otras enfermedades como dengue, cólera, o la fiebre tifoidea. Un observador escribía que "una de las peores complicaciones es la hemorragia de las mucosas, especialmente la nasal, la del estómago o la intestinal. La mayor parte de las muertes ocurrieron por neumonía bacteriana, hemorragias masivas y edema pulmonar."²¹

La pandemia de la gripe española tuvo un origen geográfico aún dudoso y se extendió por todo el planeta incluso al Ártico y a remotas islas del Océano Pacífico. La gravedad inesperada de la enfermedad produjo la muerte de entre el 2 y el 20% de todos los infectados, (frente a la tasa habitual de mortalidad de la gripe común, que está en torno al 0,1%). Otra característica diferencial de esta pandemia fue que la mortalidad afectó sobre todo a adultos jóvenes, con un 99% de las muertes en personas por debajo de los 65 años, y más de la mitad en adultos entre los 20 y los 40 años. La gripe común tiene sus mayores tasas de mortalidad, por el contrario, en los estratos de población más joven (menores de dos años) y sobre todo entre los mayores de 70. La mortalidad total real de la pandemia de gripe de 1918–1919 no se conoce con certeza pero se estima que en torno al 2.5% al 5% de la población mundial murió por su causa (unos 25 millones de personas sólo en las primeras 25 semanas). Fue la pandemia más mortífera de la historia de la humanidad, superando a la de la peste negra. Valga como comparación que el virus del SIDA ha causado esa misma cantidad de muertes en sus primeros 25 años de existencia.

Las pandemias posteriores de gripe (la gripe asiática (tipo A, subtipo H2N2) y la de 1968 o gripe de Hong Kong (tipo A, subtipo H3N2) no han sido tan devastadoras pero han provocaron millones de defunciones. En las últimas pandemias, la disponibilidad de antivirales y antibióticos ha contribuido a controlar las infecciones oportunistas y reducir la tasa de mortalidad con respecto a la de la gripe española de 1918.

Las cepas H1N1 que han circulado en los últimos años se considera que han sido menos virulentas intrínsecamente, causando enfermedad menos grave, incluso en sujetos sin inmunidad al virus, por lo que existen otros factores no precisados en la epidemiología de la gripe.

Seguidamente se describen las pandemias, epidemias o brotes conocidos de gripe por virus influenza A tras un cambio antigénico mayor con aparición de subtipos antigénicos:

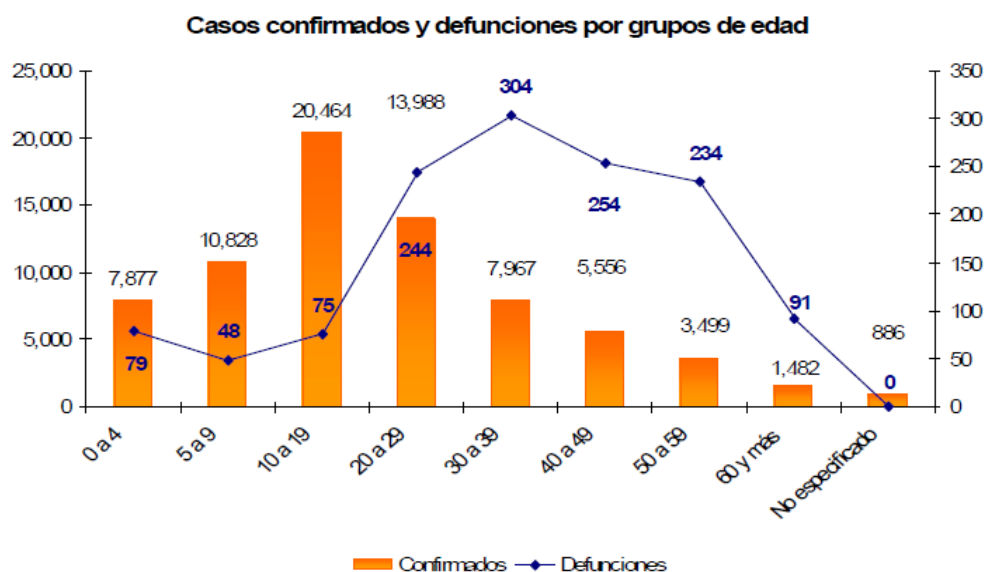
- 1889-1890 producida por subtipo H2N8 según estudio serológico retrospectivo de personas que vivieron en esos años. Fue una pandemia intensa.
- 1900-1903, por el H3N8, se duda que produjera una epidemia moderada. Determinada también por serología retrospectiva.
- 1918-1919 por el H1N1 que produjo una pandemia intensa. Denominada Gripe española y considerada la más mortífera, con en torno a 40 millones de fallecidos. Se detectó por primera vez en Fort Riley, Kansas (Estados Unidos) en marzo de 1918. Fue de origen aviar.
- 1933-1935 por H1N1, epidemia ligera. En 1933 se aisló por primera vez el Influenza A. 1946-1947 por H1N1, epidemia ligera.
- 1957-1958 por H2N2, que produjo una pandemia intensa. Es denominada Gripe asiática, detectado inicialmente en Pekin. También de origen aviar.
- 1968-1969 por H3N2, que dio una pandemia moderada. Es denominada como Gripe de Hong Kong. De origen aviar.

- 1976 episodio de brote de gripe porcina H1N1 en Estados Unidos en una población hacinada, en un campamento militar, que no se diseminó.
- 1977-1978 por H1N1, que produjo una pandemia ligera. Denominada Gripe rusa.
- 1997 por H5N1, la Gripe aviaria aparecida en Hong Kong produjo casos esporádicos en humanos en ese año y otros en los años 2000 sin llegar a extenderse, que llevó en el 2006 a que la Organización Mundial de la Salud (OMS) mantuviera un nivel de alerta tres en el riesgo de pandemia hasta el 2009.
- 2009 iniciada en marzo, por cepa H1N1, la Gripe A (H1N1) y que está en expansión en la actualidad, siendo declarada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en junio del 2009.

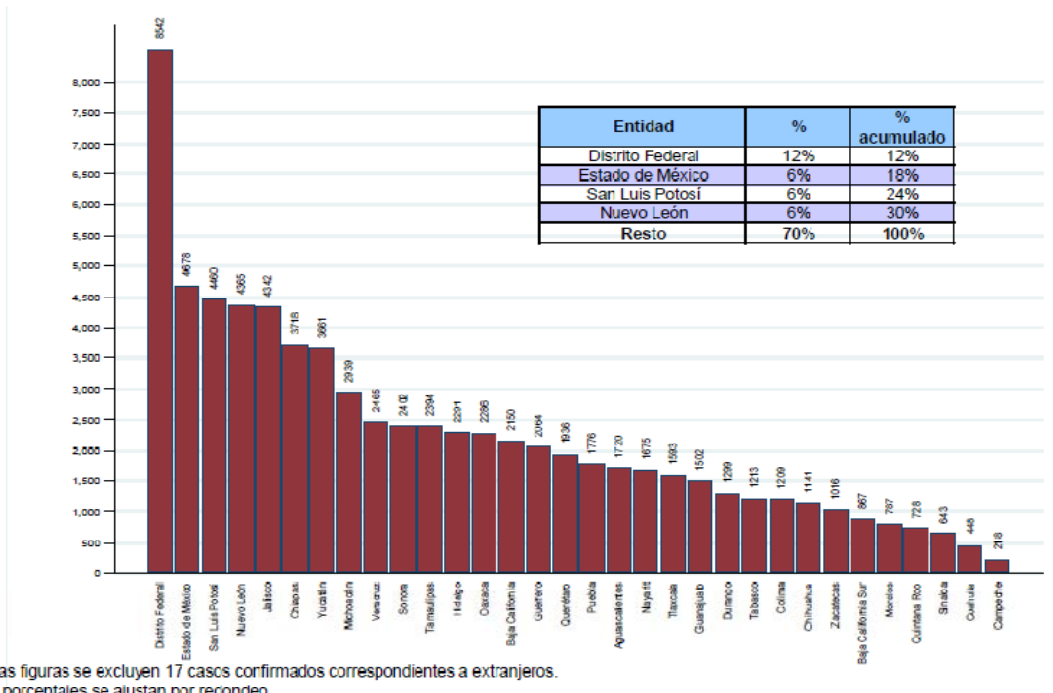
Epidemiología Nacional.-

Casos confirmados y defunciones por grupos de edad

(72,548 casos confirmados y 1,316 defunciones)



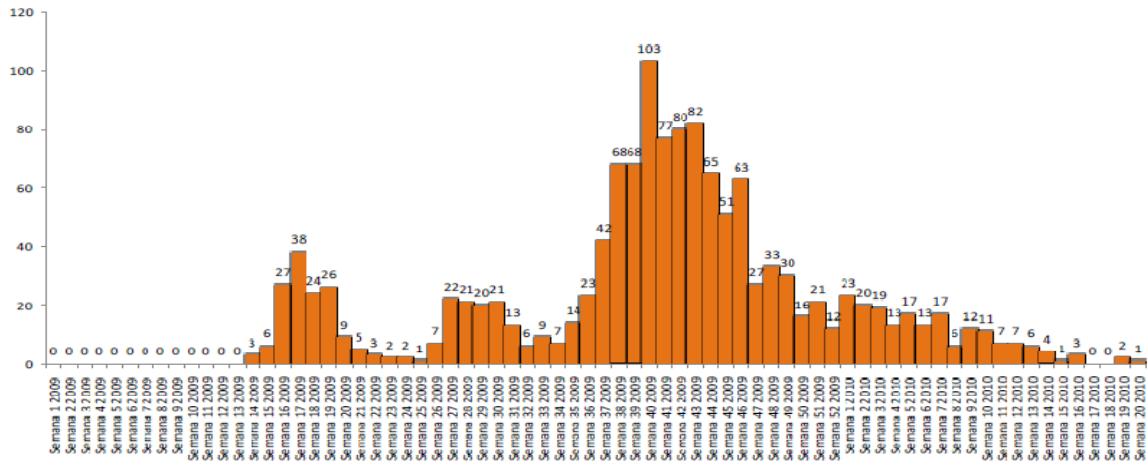
FUENTE: Casos confirmados: Base de datos InDRE; Defunciones: CONAMED.



^{1/} En las figuras se excluyen 17 casos confirmados correspondientes a extranjeros.

^{2/} Los porcentajes se ajustan por redondeo.

Fuente: Base de datos INDE.



Semana epidemiológica en la que ocurre la defunción

N = 1329

Nota: La semana 1 se toma a partir del día 4 de enero de 2009

Epidemiología Internacional.-

	Total Acumulado
Regiones	Muertes
Oficina Regional de la OMS para África (AFRO)	168
Oficina Regional de la OMS para las Américas (AMRO)	Al menos 8,523
Oficina Regional de la OMS para el Mediterráneo Oriental (EMRO)	1,019
Oficina Regional de la OMS para Europa (EURO)	Al menos 4,879
Oficina Regional de la OMS para el Sudeste Asiático (SEARO)	1,900
Oficina Regional de la OMS para el Pacífico Occidental (WPRO)	1,848
Total	Al menos 18,337

•Fuente: OMS al 12 de julio de 2010

Origen y evolución genómica de la Influenza A/California/7/2009 H1N1.-

Una triple combinación antigénica de virus influenza A que contiene genes de humanos, cerdos y aves fue identificada en U.S.A. En 1998 y para el periodo del 2005 al 2009 12 casos de infección con este tipo de virus con triple arreglo antigénico han sido reportados en U.S.A. por el C.D.C. De los 12 casos humanos reportados previamente por los CDC, 5 de estos casos ocurrieron en pacientes con exposición directa a cerdos, 6 en pacientes que estuvieron en contacto cercano y un en un solo caso no se pudo hallar exposición.

El abril 15 y 17 del 2009, los CDC (Centros de Control de Enfermedades) identificaron dos casos de infección humana con virus influenza A de origen porcino (S-OIV A H1N1) el 5 de mayo de del 2009 casos de infección humana con este mismo tipo de virus fueron identificados en México, Canadá y varios otros lugares del mundo.²²

El 17 de abril del 2009, los CDC determinaron que dos casos de enfermedad respiratoria febril que ocurrieron en niños residentes del Sur de California (pacientes A y B) fueron causados por la infección con virus de influenza de origen porcino. Los virus identificados de ambos casos presentaron similitudes genéticas como la resistencia a amantadina o rimantadina y contenían una combinación de segmentos de genes que nunca antes había sido reportada en humanos, ni cerdos en ningún lugar del mundo. Ninguno de los dos niños tuvo contacto con cerdos. El origen de la infección aun es desconocido.²³

Investigaciones epidemiológicas y de laboratorio.-

No se encontraron nexos epidemiológicos entre los pacientes A y B y no se identificaron más casos cercanos a los mismos. Una caracterización genética preliminar identifico virus influenza porcinos con similitud a otros reportados previamente en U.S.A. desde aproximadamente 10 años, sin embargo dos genes que codifican proteínas para Neuraminidasa y proteínas de matriz correspondieron a virus porcinos de origen eurasiático. Esta particular combinación de genes nunca antes había sido reportada en U.S.A. o algún otro lugar del mundo basados en los análisis de secuencias genómicas de virus influenza disponibles en el GenBank.

Reporte de casos de los primeros 2 casos de Influenza A 2009 H1N1.-

Paciente A.-

Paciente de 10 años residente en San Diego, California. Inicia cuadro con fiebre, tos y vómitos el 30 de marzo del 2009. Acude a clínica donde se le realiza toma de muestra nasofaríngea como parte del estudio clínico. Se le prescribieron sintomáticos y todos sus síntomas resolvieron en una semana. El niño no recibió vacuna para la influenza estacional de ese año. Las pruebas de laboratorio disponibles identificaron Influenza A pero dieron negativas en los subtipos de virus influenza humanos H1N1, H3N2 Y H5N1. El 14 de abril los CDC recibieron la muestra clínica y determino que se trataba de virus influenza de origen porcino A H1N1. Se realizo la investigación epidemiológica y no se encontró contacto con cerdos por parte del niño. La madre y el hermano de 8 años tuvieron síntomas respiratorios días antes que el paciente pero no se recolectaron muestras para su estudio. La familia viajo a Texas el 3 de abril de ese año. Aun no se puede determinar el tipo de contacto que origino el contagio.²³

Paciente B.-

El 17 de abril del 2009 los CDC reciben una muestra de un subtipo inclasificable de virus de influenza A proveniente del Centro de Salud de Investigación Naval de San Diego, California y lo identifica como virus influenza de origen porcino A H1N1. El origen de la muestra fue una niña de 9 años de edad residente en el Imperial County-California, adyacente a San Diego. El 28 de marzo ella tuvo tos y fiebre (40.2°C) recibió amoxicilina/clavulanato y antihistamínico y se recuperó sin eventualidades. No recibió la vacuna de influenza estacional del año. Los familiares no reportan ningún contacto con cerdos. El hermano de 13 años y un primo de la misma edad, que vivía en la misma casa, tuvieron síntomas respiratorios el 1ro. de abril. No se tomaron muestras respiratorias.²³

Brote de infección respiratoria aguda en Veracruz México.

Entre Marzo y Abril del 2009, en la localidad de Veracruz – México se presenta un brote de enfermedad respiratoria aguda y enfermedad similar a influenza, el 12 de abril la dirección general de epidemiología (DGE) realiza el reporte a la organización panamericana de la salud (PAHO). Para el 23 de abril se confirman casos de enfermedad respiratoria aguda grave secundarios a influenza A de origen porcino. Análisis genéticos revelan que la cepa detectada en California/U.S.A. corresponde a la aislada en México.

El brote de infección respiratoria aguda en La Gloria Veracruz con una población de 2155 habitantes, se caracterizó por un amplio número de casos (28.5% de la población) reportados durante el 5 de marzo al 10 de abril. A las muestras respiratorias tomadas en esa ocasión se les realizaron pruebas de laboratorio de donde se obtuvieron los siguientes datos: 2 pacientes dieron positivos para influenza estacional A (influenza A H3N2), uno para influenza estacional B, uno para la nueva influenza A (H1N1). No se observaron casos severos o muertes en este grupo.^{23, 24}

Casos confirmados de Influenza A de origen porcino – México.

Durante el 1ro. De marzo al 30 de abril un total de 1,918 casos se catalogaron como sospechosos, con 97 casos confirmados por RT-PCR, un total de 7 muertes se registraron.

El primer caso de los 97 confirmados inicio sus síntomas en 17 de marzo y el más reciente el 29 de abril. El promedio de edad fue de 1 a 50 años, el 62% fueron mujeres. La mayor parte de los casos se presentaron en el Distrito Federal (15 casos).²⁴

Los datos iniciales sugerían que el nuevo virus de influenza reportado inicialmente en California tenía una rápida diseminación entre personas. Aunque la enfermedad asociada a infección generalmente es auto limitada y sin complicaciones un sustancial número de casos de enfermedad severa y muertes se reportaron en personas previamente sanas particularmente en adultos jóvenes y niños. Varias características de este brote son inusuales comparadas con él con el brote anual de influenza estacional:

- 1) El porcentaje de pacientes que requiere hospitalización fue inusualmente alto comparado con la temporada de influenza estacional.
- 2) La edad de distribución de las hospitalizaciones por la nueva Influenza A H1N1, fue diferente a la influenza estacional la cual ocurre generalmente en niños menores de dos años y adultos mayores de 65 años. El grupo más afectado por esta nueva cepa de influenza fue el de 30 a 44 años.

Definiciones.-

- **Enfermedad Similar a la Influenza:**

Presencia de fiebre, tos y/o presencia de odinofagia.

- **Caso confirmado:**

Persona con una enfermedad similar a la influenza causada por virus influenza A H1N1 confirmada por uno o más de las siguientes pruebas de laboratorio:

1. RT-PCR tiempo real
2. Cultivo viral

- **Caso probable:**

Persona con una enfermedad similar a la influenza positiva para Influenza A pero negativa para Influenza H1 y H3 del virus por RT-PCR.

- **Caso sospechoso:**

Persona con una enfermedad similar a la influenza que no cumple con las definiciones de caso confirmado o probable y no se tiene una prueba negativa de RT-PCR para influenza A H1N1 y:

- que presenta Inmunofluorescencia o pruebas rápidas positivas para Influenza A, o:
- que tuvo vínculo epidemiológico (contacto cercano) en los últimos 7 días a un caso confirmado o probable.

- **Contacto cercano:**

Contacto con un caso confirmado o sospechoso en rango de 1.8 metros

- **Periodo Infectante para casos confirmados:**

Un día antes y 7 días después del inicio de la enfermedad. Más allá de este tiempo deben ser considerados potencialmente contagiosos hasta que sus síntomas se hayan resuelto.

Algunas personas que están infectadas podría ser contagiosas durante períodos más largos (ej.: Infantes, inmunocomprometidos).²⁵

Toma, manejo y envío de muestras respiratorias.-

- **Toma de muestra:**

Objetivo: Diagnosticar rápidamente la infección por el virus Influenza A y descartar otras virosis respiratorias comunes.

Muestra idónea: Exudado o Aspirado nasofaríngeo obtenido en los 3 días que siguen a la aparición de los síntomas.

En toda manipulación de las muestras y durante la realización de las pruebas de diagnóstico se procederá con arreglo a las directrices uniformes en materia de bioseguridad.

- **Técnica de toma de muestra:**

1.- Exudado nasofaríngeo con hisopo nasal o aspirado nasofaríngeo con una torunda de algodón.

2.- No utilizar hisopos de alginato de calcio o mango de madera que inhiben reacción de RT PCR.

3.- Para los pacientes que están intubados: aspiración endotraqueal y/o lavado broncoalveolar.

- **Hisopo:**

Hisopos con una punta sintéticas (por ejemplo, de poliéster o de Dacron ®) y un eje de aluminio o de plástico.

Los viales deben contener 1-3 ml de medio de transporte viral (por ejemplo, estabilizador de proteínas, los antibióticos para desalentar el crecimiento de bacterias y hongos, y la solución tampón).

- **Envío de nuestras clínicas.-**

Las muestras deberán ser colocados en medios de transporte viral estéril (VTM) y colocarse inmediatamente en hielo o frías o en 4 ° C (nevera) para el transporte al laboratorio.

Todas las muestras respiratorias deben mantenerse a 4 ° C durante no más de 4 días.

Triage.-

Tipo de paciente	Referencia	Tratamiento
Sintomatología respiratoria no compatible con influenza	Domicilio, con listado de datos de alarma (Cuadro 3)	Sintomático** Control de infecciones
Caso sospechoso de influenza por definición operacional. Sin condiciones de alto riesgo (Cuadro 2)	Aislamiento domiciliario estricto, con listado de datos de alarma (Cuadro 3)	Control de infecciones y observación
Caso sospechoso de influenza por definición operacional. Con alguna de las condiciones de alto riesgo (Cuadro 2). Sin datos de alarma (Cuadro 3).	Aislamiento domiciliario estricto, con listado de datos de alarma (Cuadro 3), con indicaciones para reevaluar al día siguiente si fuera necesario	Antiviral (Oseltamivir o Zanamivir) Sintomático**
Caso sospechoso de influenza por definición operacional, con enfermedad crónica descompensada y/o complicaciones pulmonares con datos de alarma (Cuadro 3)	Unidad médica hospitalaria con aislamiento estándar, precauciones de gotas y de contacto	Compensación de enfermedad crónica, manejo de complicaciones y tratamiento antiviral (oseltamivir o zanamivir)

Diagnóstico.-

Para el manejo y tratamiento de la Influenza se debe tomar en cuenta la participación de las cepas de la Influenza estacional H1N1, Influenza A 2009 H1N1, Influenza A H3N2 e influenza estacional B.

La efectividad de los test rápido para la nueva influenza A (H1 N1) no ha sido estudiada extensivamente.

Las sensibilidades de los test rápidos parece ser mayor en las muestras recogidas de los niños que en las muestras recogidas de los adultos.

Un resultado negativo no excluye la infección por el virus de la gripe. Si la gripe está circulando en la comunidad, un diagnóstico de la gripe se considerará por defecto basada en la presentación clínica de un paciente y el tratamiento antiviral empírico debe ser considerado, si está indicado.

Si se desea obtener las pruebas más concluyentes, siga las pruebas de confirmación hasta el cultivo viral o bien RT-PCR si se justifica.

Los métodos de detección por IF exhiben baja sensibilidad y especificidad. La calidad de este examen depende de la habilidad del laboratorio y la calidad de la muestra.

Pruebas de Identificación de infección por virus Influenza.-

Métodos diagnósticos para el diagnóstico microbiológico de infección por virus influenza	
Técnica	Comentario
Cultivo viral	Prueba de referencia. La obtención de resultados puede tardar (2-10 días) por lo que resulta poco práctico para la toma de decisiones clínicas
PCR	Las técnicas de transcripción inversa-reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) son más sensibles que los cultivos virales, pero son caras y no están disponibles en todos los centros. Resultados 2-4 hrs.
Inmunofluorescencia / enzimoinmunoanálisis	La detección de antígenos mediante Inmunofluorescencia (IF) (directa e indirecta) o enzimoinmunoanálisis sobre membrana puede proporcionar resultados en 2-4 horas
Pruebas de detección rápida de antígenos virales	Son más accesibles económicamente y proporcionan resultados en minutos

Las muestras de saliva y las obtenidas mediante torunda son menos sensibles ya que en ellas la concentración viral es menor.

La presencia viral en las muestras es mayor en niños menores de 6 meses y en los cuatro primeros días desde el inicio de los síntomas, incrementando la sensibilidad.

La sensibilidad media de las pruebas rápidas de detección de antígenos virales comercializadas se encuentra entre el 70-75% y la especificidad entre el 90-95%. Sin embargo, no es posible diferenciar entre los virus A de la gripe estacional ni identificar subtipos.

El conocimiento de la prevalencia influenza en la comunidad modifica la interpretación de estos resultados ya que influye sobre el valor predictivo positivo y negativo de las pruebas.

Entre los niños menores de 5 años, el riesgo de complicaciones graves de la gripe estacional es mayor entre los niños menores de 2 años de edad

Algunas muertes de niños se han asociado con la co-infección con la influenza y *Staphylococcus aureus*, en particular, *S. aureus* resistente a la metilina (MRSA).

Los niños en mayor riesgo son los lactantes <6 meses y todos los niños con inmunosupresión, embarazo, enfermedad renal crónica, enfermedades del corazón, VIH / SIDA, diabetes, asma u otros problemas de los pulmones, enfermedad de células falciformes, y terapia a largo plazo con aspirina.

El virus Influenza A (H1N1) virus es sensible a los medicamentos antivirales inhibidores de la neuraminidasa, zanamivir y oseltamivir. Es resistente a los medicamentos antivirales adamantinas como la amantadina y la rimantadina.

Oseltamivir ha sido aprobado para el tratamiento de los niños de un año de edad y mayores. Su uso en menores de un año fue aprobado por un comité de emergencia de la FDA –USA. Su utilidad es máxima en las 48 hrs. Del inicio de los síntomas. Zanamivir está aprobado para el tratamiento de los niños de 7 años de edad o más, y es un medicamento inhalado.

Grupos pediátricos de riesgo.-

Característica	Grupos
Enfermedad Crónica o debilitante	VIH / SIDA
	Asma u otros problemas de los pulmones
	Enfermedad de células falciformes
	Terapia a largo plazo con aspirina
	Enfermedad respiratoria crónica
	Enfermedad renal crónica
	Diabetes Mellitus
	Cáncer
	Condiciones con depresión inmunológica
Otras condiciones	Gestación
	Lactantes menores de 6 meses.
	Desnutridos
	trastorno metabólico subyacente
	Déficit Neurológico

TRATAMIENTO DE INFLUENZA A H1N1 EN NIÑOS

Dosis recomendadas de oseltamivir para el tratamiento y prevención de la influenza en niños de 1 a 18 años.

Agente Antiviral		Grupo de Edad (Años)			
		1-6	7-9	10-12	13-18
Oseltamivir	Tratamiento de influenza A	<15Kg. 60 mgxd en 2 dosis	15-23 kg 90 mgxd en 2 dosis	24-40kg 120mgxd en 2 dosis	>40kg 150mgxd en 2 dosis
Duración	La duración del tratamiento antiviral se recomienda por 5 días				

Dosis recomendada de oseltamivir para el tratamiento de influenza A H1N1 para niños menores de 1 año.

EDAD	Tratamiento recomendado por 5 días
<3 meses	12 mg dos veces al día
3-5 meses	20mg dos veces al día
6-11 meses	25 mg dos veces al día

Resistencias a antivirales por virus Influenza

Para los datos actualizados de los CDC de resistencia, consulte <http://www.cdc.gov/flu/weekly/>.

Vacunación Influenza.-

Las epidemias de influenza ocurren durante los meses de invierno y han sido responsables de aproximadamente 36.000 muertes/año en U.S.A. durante la década de los 90. Los virus de la influenza causan enfermedad en todos los grupos de edad pero los casos de enfermedad severa y/o muerte ocurren en personas de mayores de 65 años, niños menores de 2 años y personas con condiciones médicas que incrementen el riesgo de padecer complicaciones de influenza.

Con relación a la Influenza A 2009 H1N1, la característica de presentación fue diferente con relación a los grupos de edad, ya que los adultos jóvenes fueron los que mayor tasa de complicaciones y muerte presentaron, siendo esta y la variación genómica las características diferenciales entre la influenza estacional y la entonces denominada influenza porcina.

La vacunación contra influenza reduce la presentación de enfermedad respiratoria aguda, visitas al médico en todos los grupos de edad, hospitalización y muerte entre personas con factores de riesgo, otitis media entre niños y ausentismo laboral entre adultos.

La vacuna disponible para la temporada de influenza 2009 – 2010 denominada vacuna trivalente de influenza preparada con virus inactivos de influenza conteniendo las cepas:

- A/Brisbane/59/2007 (H1N1)-like,
- A/Brisbane/10/2007 (H3N2)-like, y
- B/Brisbane/60/2008-like antigens.

Los programa de vigilancia epidemiológica constan de más de 110 laboratorios repartidos en los 5 continentes e intentan identificar las cepas virales que circularan 8 meses después para que la vacuna estacional contenga los virus más parecidos o iguales a los que originan la epidemia y conseguir mayor eficacia de la misma.

Para la temporada 2010-2011 la vacuna trivalente de influenza contendrá:

- A/California/7/2009(H1N1)-like
- A/Perth/16/2009 (H3N2)-like,
- B/Brisbane/60/2008-like antigens.

Los cambios con relación a la vacuna trivalente inactiva de la temporada 2009-2010 son el componente A H1N1 y A H3N2, la cepa de A H1N1 usada en esta vacuna será la usada en la vacunación para la influenza pandémica del 2009.

Vacunas Influenza Pandémica.-

	FOCETRIA Novartis	PANDEMRIX GSK	PANENZA Sanofi Pasteur
Composición	Virus inactivados	Virus inactivados	Virus inactivados
Preparados	Monodosis Multidosis	Multidosis	Multidosis
Adyuvante	MF.59C.1 Escualeno: 9.75 mgr.	AS03 Escualeno: 10.69 mgr.	Sin adyuvante
Tiomersal	50 ug vial de 10 dosis.	5 ug (adulto), 2.5 ug. (pediátrica)
Antígeno.	A/California/7/2009/H1N1/ v like strain.	A/California/7/2009/H1N1/ v like strain.	A/California/7/2009/H1N1/ v like strain.
Dosis de Ag.	9.75 ug.	3.75ug. (adulto), 1.7ug(pediátrica)	15 ug
Ensayos	A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)	A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)

Las recomendaciones para la temporada de influenza estacional 2009 – 2010 son las siguientes:

Grupos de Vacunación.-

Personas con elevado riesgo de complicaciones.-La vacunación contra el virus de la influenza está indicada en para los siguientes grupos de personas:

- Personas mayores de 65 años
- Residentes en asilos u otras instituciones de cuidados crónicos, independientemente que presente un condición médica crónica.
- Adultos y niños que presentan patología crónica y/o cardiovascular. Se incluye pacientes asmáticos (la hipertensión no es considerada una condición de elevado riesgo para complicaciones de influenza).
- Adultos y niños que requieren un seguimiento médico regular con hospitalizaciones durante el año precedente causa de enfermedades metabólicas crónicas (incluida diabetes mellitus), insuficiencia renal, hemoglobinopatías o inmunosupresión (pacientes VIH, trasplantados renales, hepáticos cardiacos).
- Adultos y niños que tiene cualquier condición (disfunción cognitiva, lesiones de medula espinal, crisis convulsivas u otro desorden neuromuscular) que pueda comprometer la función respiratoria o incrementar el riesgo de bronco aspiración.
- Niños y adolescentes (edad entre 6 meses y 18 años) que estén recibiendo terapia prolongada con aspirina y/o hayan experimentado Síndrome de Reye después de la infección por virus de influenza.
- La vacunación antigripal frente a la gripe estacional es una estrategia especialmente efectiva cuando se dirige a los niños con procesos de base que condicionan un mayor riesgo de complicaciones cuando padecen una infección por el virus de la gripe. Las recomendaciones de vacunación en la infancia deben dirigirse a:
 - 1. Niños mayores de 6 meses y adolescentes pertenecientes a los grupos con factores de riesgo de complicaciones (tabla 1).
 - 2. Niños mayores de 6 meses y adolescentes que son contactos domiciliarios (convivientes) de pacientes (niños o adultos) pertenecientes a grupos de riesgo.
- Mujeres que están o estarán embarazadas durante la temporada de influenza.
- También deben vacunarse frente a gripe estacional los adultos que son contactos domiciliarios (convivientes o cuidadores) de niños, adolescentes o adultos que pertenecen a los grupos de riesgo. Es especialmente importante la vacunación del entorno familiar cuando existen lactantes menores de 6 meses de edad con factores de riesgo, ya que estos no pueden recibir la vacuna.²⁶

Vacunación frente al virus de la gripe A H1N1 2009.-

Es muy importante definir una adecuada estrategia sobre el uso de la vacunación frente al virus A H1N1 2009, priorizando cuidadosamente los distintos grupos de población a los que va a ser dirigida. Los beneficios que ofrezca la vacunación deben ser siempre claramente superiores a los riesgos potenciales, especialmente en individuos sanos en los que la enfermedad se presenta de forma benigna.

1. Primeros grupos prioritarios: Las primeras personas que deberían ser vacunadas:

- Mayores de 6 meses de edad con enfermedades de base que incrementan el riesgo de desarrollar enfermedad grave (tabla 1).
 - *El grupo de edad de 0 a 6 meses se excluye porque no pueden ser vacunados, debiendo ser protegidos mediante otras medidas.*
- Mujeres embarazadas.
- Personal sanitario.

2. Grupos diana posteriores: Cada Estado Miembro continuará vacunando a su población según estrategias nacionales, hasta cubrir sus objetivos. Deben ser considerados de forma especial los individuos que conviven con personas en las que la vacuna puede resultar menos eficaz (inmunodeprimidos de cualquier origen) o que no pueden ser vacunados (menores de 6 meses, grupo en el que las vacunas de la gripe no están aprobadas por falta de datos sobre inmunogenicidad y seguridad).²⁷

Inmunización en el personal de salud.-

El personal que trabaja en el área de la salud a causa de su contacto con pacientes o material infectado de pacientes está en continuo riesgo de adquirir enfermedades prevenibles por vacunas. Si ellos se infectan pueden transmitir la enfermedad a los pacientes, a sus colegas o a la comunidad. Por tanto, toda política de salud institucional debe contemplar la implementación de planes de inmunización para todo el personal expuesto como parte del Programa de Prevención y Control de Infecciones.

Los trabajadores de la salud se consideran en riesgo de adquirir o transmitir hepatitis B, influenza, sarampión, rubéola y varicela. Todas ellas enfermedades inmunoprevenibles.

Cuando se planifica un esquema de vacunación para los trabajadores de la salud, debe recordarse:

- Introducir la inmunización antes de que el personal entre en riesgo de infectarse.
- Considerar las características epidemiológicas del lugar y la inmunidad de cada persona en particular por vacunaciones o exposiciones previas.
- Implementar programas de educación para el personal, ya que éstos deben familiarizarse con las recomendaciones locales, indicaciones, dosis y efectos adversos de las vacunas.
- Llevar un registro del personal inmunizado, el cual debería controlarse periódicamente a fin de evitar planes de vacunación incompletos (manteniendo susceptible a trabajadores considerados fuera de riesgo).

Efectos adversos.-

La vacunación se define como la exposición intencional de un individuo a un inmunógeno vivo, muerto, total o parcialmente, para prevenir enfermedades y lograr inmunidad adquirida artificial.

En Estados Unidos Desde 1990 los CDC y la FDA establecieron un sistema de vigilancia pasiva a los efectos adversos de vacunación (VAERS, Vaccine Adverse event reporting system) y se nutre de información proporcionada por personal de salud y padres de pacientes o pacientes mismos. (Disponible en <http://vaers.hhs.gov/>).

La OMS también cuenta con su sistema de vigilancia de reacciones adversas a vacunas. (Disponible en http://www.who.int/vaccine_safety/en/).

La comunidad europea a su vez cuenta con su propio sistema de vigilancia en vacunación (disponible en: www.emea.eu.int/).

El concepto de seguridad en vacunas existe desde el inicio mismo de la era de la vacunación. El concepto actual de eventos adversos posteriores a la inmunización (EAPV) (adverse events following immunization (AEFIs)) surgió desde la introducción de la vacunación por Jenner.

La falta de definiciones adecuadas para entender el concepto de (EAPV) ha ocasionado que se utilice de manera indistinta los términos de reacción adversa o efecto adverso de una vacunación.

Los efectos adversos posteriores a la inmunización (EAPV) denotan una asociación, pero no necesariamente el resultado de, la administración de una vacuna. Aunque la asociación temporal es una condición necesaria, es insuficiente para establecer una relación causal. El término de reacción adversa a vacunación debe ser utilizado solamente si se ha demostrado una relación causal entre el EAPV y la inmunización cumpliendo los criterios de Hill's: Consistencia, fuerza de la asociación, especificidad, temporalidad y plausibilidad biológica.^{28, 29}

Al 30 de abril del 2010, cerca de 127 millones de dosis de la vacuna Influenza a 2009 h1n1 han sido administradas en E.U.A. El VAERS ha recibido un reporte de 11.029 reportes de efectos adversos posteriores a la vacunación. La mayoría de estos reportes el 92.4% han sido clasificados como "no serios" (dolor en el sitio de vacunación).

De los 11.029 reportes, 833 (7.5%) han sido clasificados como "eventos serios de la salud". Este porcentaje es el mismo que se reporta para vacuna de influenza estacional. De estos 833 reportes de efectos adversos serios, 56 reportes son de fallecimientos. El VAERS ha recibido 136 reportes de Sd. De Guillan Barre.

V. Justificación.-

La aparición de un nueva variante del virus influenza inicialmente denominado como Influenza porcina y ahora como Influenza A/California/7/2009 H1N1 originó en su momento una serie de acontecimientos científicos, sociales y económicos (saturación de los servicios de salud, cierre de escuelas y comercios, producción de nuevas vacunas, etc.), producto del desconocimiento de las características epidemiológicas, virológicas y clínicas de este nuevo virus que históricamente constituye una de las principales causas de epidemias en el mundo, con elevado impacto sobre morbilidad y mortalidad. Durante la gripe española de 1918 se reporta una mortalidad de alrededor de 50 a 100 millones de personas. Cuando se comparó el virus de influenza de 1918 con la cepa actual 2009 H1N1, se descubrió que esta cepa solo presenta modificaciones en 25 a 30 aminoácidos de los 4,400 que componen el virus. Por lo que no se debe de restar importancia a esta nueva mutación del virus, que si bien ahora se observa que la mortalidad y gravedad no fue la esperada en los inicios de la pandemia, la posibilidad de nuevos cambios antigénicos con las consecuencias ya observadas está latente por lo que se deben de seguir promoviéndose acciones de salud pública e investigación para conocer las características clínicas y evolución de este virus de Influenza.

Desde los primeros meses de la pandemia se tienen reportes de casos tanto en adultos como niños acerca de ciertas características de esta nueva enfermedad, observándose diferencias en presentación clínica, complicaciones y mortalidad, dependientes del grupo estudiado, área geográfica, muestra utilizada, etc.

Es en este sentido que es necesario contar con estadísticas propias que nos permitan hacer estimaciones del impacto de la enfermedad en los pacientes que son atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Es en este contexto es que se realiza esta investigación para conocer las características clínicas y evolución de los pacientes con Influenza A/California/7/2009 H1N1 atendidos en nuestra institución en el periodo Abril de 2009 a Febrero 2010.

VI. Pregunta de investigación.

¿Cuáles son las características clínicas y evolución de los pacientes con de Influenza A/California/7/2009 H1N1 atendidos en el Hospital Infantil de México?

VII. Objetivos

Objetivo General

1. Describir las características clínicas de los pacientes con diagnóstico por RT-PCR de Influenza A/California/7/2009 H1N1 atendidos en el Hospital Infantil de México en el periodo de Abril 2009 a Febrero de 2010.

Objetivos específicos

1. Describir el número de casos por mes de enfermedad tipo influenza y el número de casos confirmados de Influenza A/California/7/2009 H1N1 en pacientes atendidos en el Hospital Infantil de México en el periodo de Abril 2009 a Febrero de 2010.
2. Describir las características demográficas de los pacientes con diagnóstico de Influenza A/California/7/2009 H1N1.
3. Describir los signos y síntomas de presentación y evolución de los pacientes con diagnóstico de Influenza A/California/7/2009 H1N1.
4. Describir las complicaciones presentadas en los pacientes con diagnóstico de Influenza A/California/7/2009 H1N1.
5. Describir el tratamiento administrado a los pacientes con diagnóstico de Influenza A/California/7/2009 H1N1.
6. Describir los días de hospitalización de los pacientes con diagnóstico de Influenza A/California/7/2009 H1N1.
7. Describir la mortalidad de los pacientes con diagnóstico de Influenza A/California/7/2009 H1N1.

VIII. Tipo de estudio

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal.

IX. Población de estudio

- Pacientes de 0 a 22 años con diagnóstico por RT-PCR de Influenza A/California/7/2009 H1N1 atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

X. Periodo y sitio de estudio

- Periodo de Abril de 2009 a Febrero 2010.

- Sitio de estudio: Hospital Infantil de México Federico Gómez.

XI. Criterio de Selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes de 0 a 22 años con diagnóstico por RT-PCR de Influenza A/California/7/2009 H1N1 atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo de Abril de 2009 a Febrero 2010.

Criterios de exclusión:

- No contar con la información suficiente en el expediente clínico y en hoja de reporte epidemiológico para poder analizar las variables de estudio.

XII. Variables.

Diagnóstico de Influenza A/California/7/2009 H1N1

1. Enfermedad similar a influenza
2. Caso confirmado de Influenza A/California/7/2009 H1N1

Características demográficas de pacientes con Influenza A/California/7/2009 H1N1

1. Edad
2. Género
3. Presencia de comorbilidad.

- a. No.
- b. Enfermedad onco - hematológica
- c. Enfermedad alérgica
- d. Enfermedad cardiaca
- e. Enfermedad neumológica
- f. Enfermedad quirúrgica
- g. Enfermedad hepática
- h. Enfermedad neurológica
- i. Enfermedad reumatológica
- j. Enfermedad renal
- k. Trasplantados
- l. Otras

Características clínicas de los pacientes con Influenza A/California/7/2009 H1N1

1. Signos y síntomas

- a. Fiebre.
- b. Tos
- c. Rinorrea
- d. Odinofagia
- e. Mialgias
- f. Cefalea
- g. Diarrea
- h. Malestar general
- i. Disnea
- j. Sibilancias
- k. Irritabilidad
- l. Cianosis
- m. Artralgias
- n. Dolor abdominal

2. Complicaciones presentadas

- a. Complicación pulmonar
- b. Complicación infecciosa
- c. Complicación cardiaca

- d. Complicación neurológica
 - e. Otras
3. Tratamiento
- a. Antibiótico
 - b. Antiviral
 - i. Amantadina
 - ii. Oseltamivir
4. Atención
- a. Ambulatoria
 - b. Hospitalización
 - i. Días de hospitalización
 - ii. Admisión a Unidad terapia intensiva UTIP
 - 1. Días de estancia en terapia intensiva
 - iii. Uso de ventilación mecánica.
 - 1. Duración de ventilación mecánica
 - iv. Muerte

Definición de variables..-

Diagnóstico de Influenza A/California/7/2009 H1N1

Enfermedad similar influenza

Nivel metodológico: independiente

Definición conceptual: Persona de cualquier edad que presenta fiebre con tos o dolor de garganta. Puede acompañarse de uno o más de los siguientes signos o síntomas: cefalea, rinorrea, coriza, artralgias, mialgias, postración, dolor torácico, dolor abdominal, congestión nasal. En menores de cinco años de edad, la irritabilidad se considera como un signo cardinal, en sustitución del dolor de garganta o cefalea.

Definición operacional: personas con diagnóstico de ETI, a las cuales se les haya realizado prueba RT-PCR para Influenza A/California/7/2009 H1N1, con registro de dato en expediente.

Tipo de dato: cualitativo

Escala de medición: nominal.

Caso confirmado de Influenza A/California/7/2009 H1N1

Nivel metodológico: independiente

Definición conceptual: Persona con enfermedad similar a la influenza causada por virus Influenza A/California/7/2009 H1N1 confirmada por uno o más de las siguientes pruebas de laboratorio: 1. RT- PCR tiempo real 2. Cultivo viral.

Definición operacional: Resultado positivo en la prueba RT-PCR para Influenza A/California/7/2009 H1N1 registrado en expediente.

Tipo de dato: cualitativo.

Escala de medición: nominal.

Características demográficas de pacientes con Influenza A/California/7/2009 H1N1

Edad

Nivel metodológico: independiente.

Definición conceptual: tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.

Definición operacional: registro de dato en el expediente clínico/reporte epidemiológico.

Tipo de dato: cuantitativa.

Escala de medición: intervalo.

Género

Nivel metodológico: independiente.

Definición conceptual: propiedad según la cual pueden clasificarse los organismos de acuerdo con sus funciones reproductivas.

Definición operacional: registro de dato en el expediente clínico/reporte epidemiológico.

Tipo de dato: cualitativa.

Escala de medición: nominal, dicotómica.

Comorbilidad

Nivel metodológico: confusora.

Definición conceptual: enfermedad de base ya diagnosticada para la cual un paciente recibe seguimiento y/o tratamiento.

Definición operacional: registro de la enfermedad de base en el expediente clínico/reporte epidemiológico.

Tipo de dato: cualitativa.

Escala de medición: nominal.

Características clínicas de los pacientes con Influenza A/California/7/2009 H1N1

Signos y síntomas

Fiebre

Nivel metodológico: dependiente.

Definición conceptual: Temperatura corporal mayor de 38.3° ó igual o mayor a 38°C con un duración mayor o igual a 1 hora.

Definición operacional: Registrada como signo de presentación en el expediente clínico/reporte epidemiológico.

Tipo de dato: cuantitativa.

Escala de medición: continua.

Tos

Nivel metodológico: dependiente.

Definición conceptual: Respuesta refleja de la vía respiratoria baja frente a estimulación de los receptores de la tos en la mucosa de la vía respiratoria.

Definición operacional. Registro de síntoma en el expediente clínico/reporte epidemiológico.

Tipo de dato: cualitativo.

Escala de medición: nominal.

Rinorrea

Nivel metodológico: dependiente.

Definición conceptual: término que se refiere a la presencia de secreción nasal.

Definición operacional: registro de síntoma en el expediente clínico/reporte epidemiológico.

Tipo de dato: cualitativo.

Escala de medición: nominal.

Odinofagia

Nivel metodológico: dependiente.

Definición conceptual: síntoma consistente en el dolor de garganta producido al tragar.

Definición operacional: registro de síntoma en el expediente clínico/reporte epidemiológico.

Tipo de dato: cualitativo.

Escala de medición: nominal.

Mialgias

Nivel metodológico: dependiente.

Definición conceptual: síntoma que se refiere a la presencia de dolor muscular que puede afectar a uno o varios músculos del cuerpo.

Definición operacional: registro de síntoma en el expediente clínico/reporte epidemiológico.

Tipo de dato: cualitativo.

Escala de medición: nominal.

Cefalea

Nivel metodológico: dependiente.

Definición conceptual: síntoma que hace referencia a los dolores y molestias localizadas en cualquier parte de la cabeza.

Definición operacional: registro de síntoma en el expediente clínico/reporte epidemiológico.

Tipo de dato: cualitativo.

Escala de medición: nominal.

Diarrea

Nivel metodológico: dependiente.

Definición conceptual: presencia de heces disminuidas en consistencia y aumentadas en frecuencia, en número mayor de tres en 24hrs.

Definición operacional: registro de síntoma en el expediente clínico/reporte epidemiológico.

Tipo de dato: cualitativo.

Escala de medición: nominal.

Malestar general

Nivel metodológico: dependiente.

Definición conceptual: sensación generalizada de molestia, enfermedad o falta de bienestar, puede estar acompañado de una sensación de cansancio o de no tener energía suficiente para cumplir actividades habituales.

Definición operacional: registro de síntoma en el expediente clínico/reporte epidemiológico.

Tipo de dato: cualitativo.

Escala de medición: nominal.

Disnea

Nivel metodológico: dependiente.

Definición conceptual: sensación subjetiva, es la dificultad respiratoria o falta de aire.

Definición operacional: registro de síntoma en el expediente clínico/reporte epidemiológico.

Tipo de dato: cualitativo.

Escala de medición: nominal.

Sibilancias

Nivel metodológico: dependiente.

Definición conceptual: corresponden a un sonido silbante durante la respiración que ocurre cuando el aire fluye a través de las vías respiratorias estrechas.

Definición operacional: registro de signo en el expediente clínico/reporte epidemiológico.

Tipo de dato: cualitativo.

Escala de medición: nominal.

Irritabilidad

Nivel metodológico: dependiente.

Definición conceptual: término para los niños menores de 5 años, en el cual se encuentran quisquillosos, quejumbrosos y coléricos, a pesar de los intentos por aliviarlos y calmarlos.

Definición operacional: registro de síntoma en el expediente clínico/reporte epidemiológico.

Tipo de dato: cualitativo.

Escala de medición: nominal.

Cianosis

Nivel metodológico: dependiente.

Definición conceptual: es la coloración azulada de la piel, mucosas y lechos ungueales, usualmente debida a la existencia de 5gramos o más de hemoglobina reducida en la sangre circulante o pigmentos hemoglobínicos anómalos en los hematíes o glóbulos rojos.

Definición operacional: registro de signo en el expediente clínico/reporte epidemiológico.

Tipo de dato: cualitativo.

Escala de medición: nominal.

Artralgias

Nivel metodológico: dependiente.

Definición conceptual: corresponde a la sensación de dolor en las articulaciones.

Definición operacional: registro de síntoma en el expediente clínico/reporte epidemiológico.

Tipo de dato: cualitativo.

Escala de medición: nominal.

Dolor abdominal

Nivel metodológico: dependiente.

Definición conceptual: síntoma inespecífico que se presenta como dolor en el área abdominal.

Definición operacional: registro de síntoma en el expediente clínico/reporte epidemiológico.

Tipo de dato: cualitativo, escala: nominal.

Complicaciones presentadas

Complicación pulmonar

Nivel metodológico: dependiente.

Definición conceptual: se incluyo a los diagnósticos clínicos de neumonía adquirida en la comunidad, neumonía nosocomial y neumonía de focos múltiples, presentadas durante el curso de la enfermedad por Influenza A/California/7/2009 H1N1.

Definición operacional: registro de estos diagnósticos en el expediente clínico/reporte epidemiológico.

Tipo de dato: cualitativo.

Escala de medición: nominal.

Complicación infecciosa

Nivel metodológico: dependiente.

Definición conceptual: se incluyo a los diagnósticos de sepsis grave y choque séptico, presentadas durante el curso de la enfermedad por Influenza A/California/7/2009 H1N1.

Definición operacional: registro de estos diagnósticos en el expediente clínico/reporte epidemiológico.

Tipo de dato: cualitativo.

Escala de medición: nominal.

Complicación cardiaca

Nivel metodológico: dependiente.

Definición conceptual: se incluyo a los diagnósticos de insuficiencia cardiaca congestiva y paro cardiaco reversible durante su estancia hospitalaria, independientemente si presento alguna otra complicación, ocurriendo estas complicaciones durante el curso de la enfermedad por Influenza A/California/7/2009 H1N1.

Definición operacional: registro de estos diagnósticos en expediente clínico/reporte epidemiológico.

Tipo de dato: cualitativo.

Escala de medición: nominal.

Complicación neurológica

Nivel metodológico: dependiente.

Definición conceptual: se incluyo a los diagnósticos de síndrome de Reye, presentado durante el curso de la enfermedad por Influenza A/California/7/2009 H1N1

Definición operacional: registro de este diagnóstico en el expediente clínico/reporte epidemiológico.

Tipo de dato: cualitativo.

Escala de medición: nominal.

Otras

Nivel metodológico: dependiente.

Definición conceptual: se incluyeron las complicaciones no mencionadas en ningún otro apartado y correspondieron a infección de vías urinarias y derrame pleural bilateral.

Definición operacional: registro de los diagnósticos en el expediente clínico/reporte epidemiológico.

Tipo de dato: cualitativo.

Escala de medición: nominal.

Tratamiento

Nivel metodológico: dependiente.

Definición conceptual: tratamiento ya sea antibiótico y/o antiviral recibido por el paciente con Influenza A/California/7/2009 H1N1, durante el curso clínico de la enfermedad.

Definición operacional: registro en expediente del tratamiento recibido por el paciente con Influenza A/California/7/2009 H1N1

Tipo de dato: cualitativo

Escala de medición: nominal

Tipo de atención

Nivel metodológico: dependiente.

Definición conceptual: sistema al cual fue asignado un paciente durante su consulta, ya se atención ambulatoria o internamiento.

Definición operacional: registro de la atención dada en el expediente clínico.

Tipo de dato: cualitativo

Escala de medición: nominal, dicotómica.

Días de hospitalización

Nivel metodológico: dependiente.

Definición conceptual: días de permanencia en el hospital durante el curso de enfermedad por Influenza A/California/7/2009 H1N1.

Definición operacional: mediante registros de fechas de ingreso y egreso.

Tipo de dato: cuantitativa, continua.

Escala de medición: intervalo.

Días de estancia en terapia intensiva

Nivel metodológico: dependiente.

Definición conceptual: días de permanencia en la unidad de terapia intensiva cuando paciente curso con Influenza A/California/7/2009 H1N1

Definición operacional: mediante registro de fecha de ingreso y egreso de la unidad de terapia intensiva.

Tipo de dato: cuantitativa, continua.

Escala de medición: intervalo.

Ventilación mecánica

Nivel metodológico: dependiente.

Definición conceptual: técnica por la cual se realiza el movimiento de gas hacia y desde los pulmones por medio de un equipo externo conectado directamente al paciente, se tomó en cuenta en este estudio a partir de la fase III de ventilación mecánica.

Definición operacional: registro en expediente de apoyo con ventilación mecánica fase III.

Tipo de dato: cualitativo.

Escala de medición: nominal.

Muerte

Nivel metodológico: dependiente.

Definición conceptual: Es la extinción del proceso homeostático y por ende el fin de la vida.

Definición operacional: registro en expediente.

Tipo de dato: cualitativa.

Escala de medición: ordinal, dicotómica.

XIII. Metodología de investigación.

Se realizó mediante la revisión de expedientes clínicos y hoja de reporte epidemiológico.

Instrumento de recolección: hoja de recolección de datos y posteriormente base de datos electrónica.

XIV. Análisis estadístico.

Se realizó análisis estadístico descriptivo, medias y medianas.

XV. Consideraciones éticas.

Se trata de un estudio que se realizará sobre reportes en expedientes clínicos, sin intervención en pacientes, no interfiere con la declaración de la adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki. No se necesita de consentimiento informado.

XVI. Resultados

En el Hospital Infantil de México, durante el periodo de Abril 2009 a Febrero 2010, se registraron 1875 casos de enfermedad similar a la influenza (ESI) en pacientes de 0 a 22 años y de estos 9.7% (182) fueron casos confirmados por RT-PCR para Influenza A/California/7/2009 H1N1.

Los meses con mayor número de casos de ESI fueron Octubre con 19% (363), Noviembre con 16.5% (311) y luego Diciembre con 12.5% (235); presentándose el menor número de casos en el mes de Julio con 3.2% (60). (Gráfica y tabla1).

Con respecto a los casos confirmados, la mayoría se presentó en los meses de: Octubre con 33.5% (61), Abril con 17%(31) y Septiembre con 14.2% (26). No hubo ningún caso en los meses de Julio 2009 y en Febrero 2010. (Gráfica y tabla1).

Para el estudio se incluyeron los 182 casos confirmados por RT-PCR para Influenza A/California/7/2009 H1N1.

Las características demográficas de los pacientes fueron las siguientes: la edad tuvo un rango de <1 mes a 22 años, con una mediana de 6 años. El grupo etario más frecuente fue el de niños de 5 a 9 años 11 meses de edad, con 29.1% (53) de los casos, le siguieron los lactantes (1 mes a 1 año 11 meses de edad) con 25.2% (46) de los casos. (Gráfica 2). Hubo 94 (52%) casos de sexo masculino y 88 (48%) de sexo femenino. 56% (102) de los pacientes tenían una o más condiciones médicas preexistentes; las cuales correspondieron a los siguientes rubros: enfermedad oncohematológica con 23.5% (24) de los casos, enfermedad alérgica 12.7% (13) de los casos y enfermedad neurológica 9.8% (10) de los casos. (Gráficas 3-4).

Del grupo de enfermedad oncohematológica de base: 50% (12) tenían diagnóstico de LLA, 12.5% (3) LMA y 8.3% (2) tumor sólido. En enfermedad alérgica de base; 61.5% (8) con diagnóstico de asma, 23% (3) rinitis alérgica y 15.3% (2) dermatitis atópica. En el grupo de enfermedad neurológica: 20% (2) con parálisis cerebral infantil; al igual que epilepsia y encefalopatía hipóxico isquémica. (Tablas 2 a 12).

De manera individual, las enfermedades de base más frecuentes en pacientes con Influenza A/California/7/2009 H1N1 fueron en orden decreciente: leucemias linfoides agudas, asma e hipertensión arterial pulmonar.

Los signos y síntomas presentación clínica inicial fueron: fiebre en el 95% (173) de los casos, tos 83.5% (152), rinorrea 55% (100), odinofagia 20.3% (37) y cefalea 19.2% (35). La presencia de disnea, sibilancias y cianosis fueron la causa más frecuente de hospitalización, presentándose en el 32% (21), 19.7% (13) y 15% (10) respectivamente en el grupo de pacientes hospitalizados. (Gráfica 5).

Del total de casos, 64% (116) de los pacientes recibieron atención ambulatoria y 36% (66) requirieron hospitalización. (Gráfica 6). El grupo etario con mayor tasa de hospitalización fue el de lactantes (1 mes a 1 año 11 meses) con 34.8% (23) de los casos. 94% (62) pacientes de los hospitalizados tenían alguna comorbilidad asociada.

Requirieron hospitalización en terapia intensiva el 9.8% (18); ventilación mecánica fase III 7.1% (13); la duración de la ventilación mecánica tuvo un promedio de 5.3 días (rango 1-24, mediana de 4); la estancia en terapia intensiva tuvo una duración promedio de 6.2 días (rango 1-24, mediana de 5). (Tabla 13).

Se presentaron complicaciones en el 24.7% (45) de los pacientes, 88% (40) de ellas en el grupo de pacientes hospitalizados. La complicación más común fue la pulmonar que se definió como neumonía; presentándose en el 17.5% (32) de los casos confirmados. Las complicaciones infecciosas (sepsis grave, choque séptico) y las cardíacas (insuficiencia cardíaca congestiva y paro cardíaco revertido) se presentaron en el 2.7% (5) cada una. Otras complicaciones (síndrome de Reye, infección de vías urinarias, derrame pleural bilateral) se presentaron en el 0.5% (1) cada una (0.5%). (Tabla 14).

Hubo 4 (2.2%) defunciones; de estos 75% (3) durante su estancia hospitalaria y uno con muerte extrahospitalaria; 75% (3) se presentaron en el mes Octubre, 75% (3) eran lactantes y un adulto joven, todos tenían antecedentes personales patológicos, 75% (3) tuvo choque séptico y 50% (2) recibieron tratamiento con oseltamivir. (Tabla 15).

En relación al tratamiento; el 34.5% (63) de los pacientes recibió algún esquema antibiótico. Con relación al manejo antiviral, 4.5% (8) recibieron tratamiento con amantadina y 43.4% (79) con oseltamivir. Ningún paciente recibió tratamiento con ambos antivirales. (Gráfica 7 y 8).

La duración de hospitalización tuvo un promedio de 7.9 días (rango de 1 a 28, mediana 7).

A todos los casos confirmados, se les proceso de primera instancia Inmunofluorescencia indirecta, de la cual se tienen los siguientes resultados; 46.7% (85) tuvieron resultado positivo para Influenza A positivo y 53.3% (97) resultado negativo. Así la Inmunofluorescencia directa tuvo una sensibilidad de 46.7%, especificidad del 95%, valor predictivo positivo de 51% y valor predictivo negativo de 94.3%.(Tabla 16 y17).

XVII. Discusión

En el Hospital Infantil de México, centro de referencia nacional, durante el periodo de Abril 2009 a Febrero de 2010, se registraron 1875 casos de enfermedad similar a influenza y 182 casos confirmados para Influenza A/California/7/2009 H1N1. La distribución mensual de casos confirmados siguió el mismo patrón reportado a nivel nacional, con un mayor número de casos registrados en los meses de Abril y Octubre.

La población pediátrica más afectada en este estudio fueron los pacientes de 5 a 9 años 11 meses de edad; el cual es diferente al grupo etario más afectado según el reporte de la Secretaria de Salud el cual fue de 10 a 19 años; sin embargo coincide con el reporte de pacientes pediátricos realizado por O'Riordan S. et al de pacientes pediátricos hospitalizados en Canadá y con el reporte de M. Koliou et al de pacientes pediátricos en Chipre, siendo en estos estudios un número mucho menor de casos. En comparación con el reporte realizado por Libster R. et al en la Republica de Argentina, en el cual los menores de 2 años fueron los más afectados, tal diferencia podría deberse a que este estudio incluye únicamente pacientes hospitalizados y no pacientes con manejo ambulatorio; si bien el grupo canadiense también realiza su estudio en pacientes hospitalizados. Con relación a pacientes hospitalizados, el grupo etario es igual, los lactantes fueron el grupo con mayor tasas de hospitalización con 34.8% (23). No hubo diferencia con respecto al sexo, una relación hombre – mujer 1:1.

Los casos confirmados en nuestro estudio un 56% tenía una o más condiciones médicas preexistentes; lo cual es esperado ya que en el Hospital Infantil de México, la atención médica está dirigida a pacientes pediátricos con padecimientos de alta complejidad (oncológicos, inmunocomprometidos, trasplantados, cardiópatas, etc).

En este contexto; las enfermedades de base más comunes en pacientes con Influenza A H1N1 fueron las oncohematológicas, le siguieron las alérgicas y neurológicas. Si bien por enfermedad individual destacaron leucemias linfoides agudas, asma e hipertensión arterial pulmonar.

Las principales manifestaciones clínicas motivo de consulta en los pacientes incluidos en este estudio fueron la fiebre, tos y rinorrea. La irritabilidad, considerado signo cardinal en menores de 5 años, en sustitución de odinofagia o cefalea, se presentó en el 8.2% de todos los casos y en el 17% de los menores de 5 años.

Por lo tanto en relación a la definición operacional, que reportan los CDC, la OMS y la Secretaría de Salud, para la población pediátrica de este estudio, la triada encontrada de fiebre, tos y rinorrea, está acorde con lo publicado, al igual con los estudios en población pediátrica argentina, canadiense y chipriota.

La infección por el virus de influenza A/California/7/2009 H1N1 en la población pediátrica de este estudio se caracterizó por los siguientes datos de gravedad; del total de 182 pacientes atendidos, 36% requirieron hospitalización, 17.5% tuvieron neumonía, 9.8% estancia en terapia intensiva, 7.1% ventilación mecánica fase III, 17.5% presentaron neumonía y 2.2% fallecieron. Este impacto de gravedad, no difiere mucho del reportado por Libster R et al en Argentina en donde 19% de los pacientes ingresaron a terapia intensiva, 17% requirieron ventilación mecánica, 12.2% neumonía y 5% fallecieron. Así mismo con respecto a la mortalidad, a nivel nacional la secretaria de salud reporta 154 muertes en pacientes de 0 a 19 años, representando el 0.39% en esta población, coincidiendo con datos pediátricos internacionales; O'Riordan S et al en Canadá y Koliou M en Chipre con cero defunciones; si bien G. Caprotta et al en Argentina reportan una mortalidad de 50%, se trata de un estudio que incluyó solo 20 pacientes, los cuales estuvieron internados en terapia intensiva; desde abril 2009, los CDC han recibido informes de 285 muertes a causa de la Influenza A H1N1 2009.

El impacto de gravedad fue mayor en pacientes menores de dos años y con antecedentes personales patológicos. Así la secretaria de salud reporta que el 5.8% de los pacientes de 0 a 4 años fallecieron; en nuestro estudio 75% de los pacientes que fallecieron eran menores de 2 años.

Con relación a los métodos diagnósticos, el acceso a métodos de diagnóstico rápido fue difícil; de manera que en la Institución se procesó de primera instancia Inmunofluorescencia indirecta la cual tuvo una sensibilidad de 46.7%, y especificidad del 95%; siendo el análisis posteriormente procesado fuera de la institución por medio de RT-PCR.

El tratamiento con oseltamivir se dio al 43.4% de los pacientes, lo cual se considera aceptable, pues siempre se siguieron las recomendaciones en cuanto a los grupos de riesgo en quienes está indicado el tratamiento.

Se incluye en este estudio el término enfermedad similar a influenza, que fue el concepto inicial manejado por la secretaría de salud; ahora en las guías de manejo menciona en lugar de este término el de caso sospechoso de influenza; la cual tiene criterios más amplios de inclusión.

Dentro de las limitaciones del estudio se puede mencionar, que la evaluación clínica y reporte de datos no fue estandarizada, y las observaciones pueden haber diferido entre los médicos a cargo de la atención de los pacientes.

XVIII. Conclusión

Entre los pacientes con Influenza A H1N1 atendidos en el Hospital Infantil de México y las series de niños estudiados en otros países, como Estados Unidos, la República de Argentina y Canadá, se observan ciertas características similares; sin embargo las características con respecto al tipo de paciente, clínica y patología prevalente marcan una diferencia.

Nuestra institución se caracteriza por brindar atención a pacientes con presencia de enfermedades complejas, crónicas, lo cual así mismo puede sobreestimar los datos de impacto y gravedad de la infección por Influenza A H1N1.

De nuestro estudio los datos clínicos que más se presentaron fueron la fiebre, tos y rinorrea, los cuales habría que considerar al momento de definir enfermedad similar a influenza; teniendo como dato de gravedad la presencia de disnea, sibilancias y cianosis.

De acuerdo a los resultados obtenidos, podemos concluir, que los niños menores de 2 años con presencia de comorbilidad asociada exhibieron cuadros más graves de la enfermedad y mayor mortalidad.

El desconocimiento del comportamiento del virus de la Influenza A H1N1 al inicio de la pandemia, ocasionó pánico, saturación de los servicios de salud, cierre de escuelas y comercios, así acontecimientos científicos como estudio y producción de nuevas vacunas.

Con el presente trabajo se pretende dar un instrumento de referencia que permita al clínico tener los elementos de base necesarios para la toma de decisiones, en cuanto a la identificación de pacientes de gravedad, métodos diagnósticos a utilizar, evolución y manejo de pacientes. Esto con base en que los datos presentados son producto de la experiencia del Hospital Infantil de México con relación al manejo de casos de Influenza A 2009 H1N1 por lo que su particular interés radica en ser datos elaborados con base a la experiencia de más de una año de manejo de esta patología con características virológicas, clínicas y de tratamiento no descritas previamente.

En México, hasta el momento no hay otro estudio publicado, que incluya el número de pacientes pediátricos con Influenza A H1N1 que se estudiaron en este trabajo y éste será la primera aportación sobre influenza en pediatría a nivel nacional.

XIX. Bibliografía.

1. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection --- Mexico, March--May, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009 Jun 5;58 (21); 585-9.
2. <http://promocion.salud.gob.mx/dgps/interior1/influenza>
3. Serrano SA, Pérez RV, Nava FM, Villa GM. Experience at the Hospital Infantil de México Federico Gómez from the epidemic caused by Influenza A/SW H1N1 virus: Preliminary report. Bol Med Hosp Infant Mex 2009; 66(4):5-8.
4. Perez Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernández M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, et al. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. N Engl J Med 2009 Aug 13;361(7):680-9.
5. Libster R, Bugna J, Coviello S, Hijano DR, Dunaiewsky M, Reynoso N, et al. Pediatric Hospitalizations Associated with 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) in Argentina. N Engl J Med 2010 Jan 7;362(1):45-55.
6. O'Riordan S, Barton M, Yau Y, Read SE, Allen U, Tran D. Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. CMAJ Jan 12;182(1):39-44.
7. G. Caprotta, P. González Crotti, Y. Primucci, H. Alesio, A. Esen. Infección respiratoria por Influenza A H1N1 en cuidados intensivos de la República Argentina. An Pediatr (Barc) 2010; 72(1):62-6.
8. Koliou M, Soteriades ES, Toumasi MM, Demosthenous A, Hadjidemetriou A. Epidemiological and clinical characteristics of influenza A (H1N1)v infection in children: The first 45 cases in Cyprus, June- August 2009. Euro Surveill 2009 Aug;14(33).

9. Smith, W; Andrewes CH, Laidlaw PP. Reviews in Medical Virology, Vol 5 (4); 187–91. Published Online: 12 Dec 2005
10. Beigel JH. Influenza. Crit Care Med 2008 Sep; 36(9): 2660-6.
11. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. Lancet 2003 Nov 22; 362(9397); 1733-45.
12. Bouvier NM, Palese P. The biology of influenza viruses. Vaccine 2008 Sep 12;26 Suppl 4:D49-53.
13. Wong SS, Yuen KY. Avian influenza virus infections in humans. Chest 2006 Jan;129(1); 156-68.
14. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. Microbiol Rev 1992 Mar;56(1):152-179.
15. Kamps BS, Reyes – Terán G. Influenza 2006. En: Influenza Report. Kamps BS, Hoffman C, Preiser W. Flying Publisher, Wuppertal 2006. Texto completo en: <http://www.influenzareport.com>.
16. Ricardo Stanley Vega Barrientos, Gustavo Reyes-Terán. El virus de la influenza. Neumología y Cirugía de Tórax 2007; 66 (S1):12-4.
17. Cox NJ, Brammer TL, Regnery HL. Influenza: global surveillance for epidemic and pandemic variants. Eur J Epidemiol 1994 Aug;10(4):467-70.
18. Reyes-Terán G, Gottschalk R. Pandemic Preparedness. En: Influenza Report. Kamps BS, Hoffman C, Preiser W. Flying Publisher, Wuppertal 2006.
19. Martin PMV, Martin-Granel E. 2,500-year evolution of the term epidemic. Emerg Infect Dis [serial on the Internet]. 2006 Jun [cited Jun 2006];12(6). Available from <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no06/05-1263.htm>

20. Potter CW. A history of influenza. *J Appl Microbiol* 2001 Oct;91(4)::572-9.
21. Taubenberger JK; Reid AH, Janczewski TA, Fanning TG. Integrating historical, clinical and molecular genetic data in order to explain the origin and virulence of the 1918 Spanish influenza virus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001 Dec 29;356(1416):1829–39.
22. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. *N Engl J Med* 2009 Jun 18;360(25):2605-15.
23. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Swine Influenza A (H1N1) infection in two children---Southern California, March--April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(15);400-2.
24. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Infection --- Mexico, March--April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(17):467-470.
25. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidance on case definition to be used for investigations of novel Influenza A (H1N1) cases. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/casedef.htm>.
26. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines – Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2009. *MMWR* 2009 Jul 24; Early Rease:1-52.
27. Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones sobre el manejo de la gripe en Pediatría 2009-10. Documento de consenso de la Asociación Española de Pediatría. Disponible en http://www.aeped.es/gripe/recomendaciones_gripe.htm.
28. Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health* 2005; 95 (Suppl 1):S144–50.

29. Folb PI, Bernatowska E, Chen R, Clemens J, Dodoo AN, Ellenberg SS, et al. A global perspective on vaccine safety and public health: the Global Advisory Committee on Vaccine Safety. *Am J Public Health* 2004 Nov;94(11):1926-31.

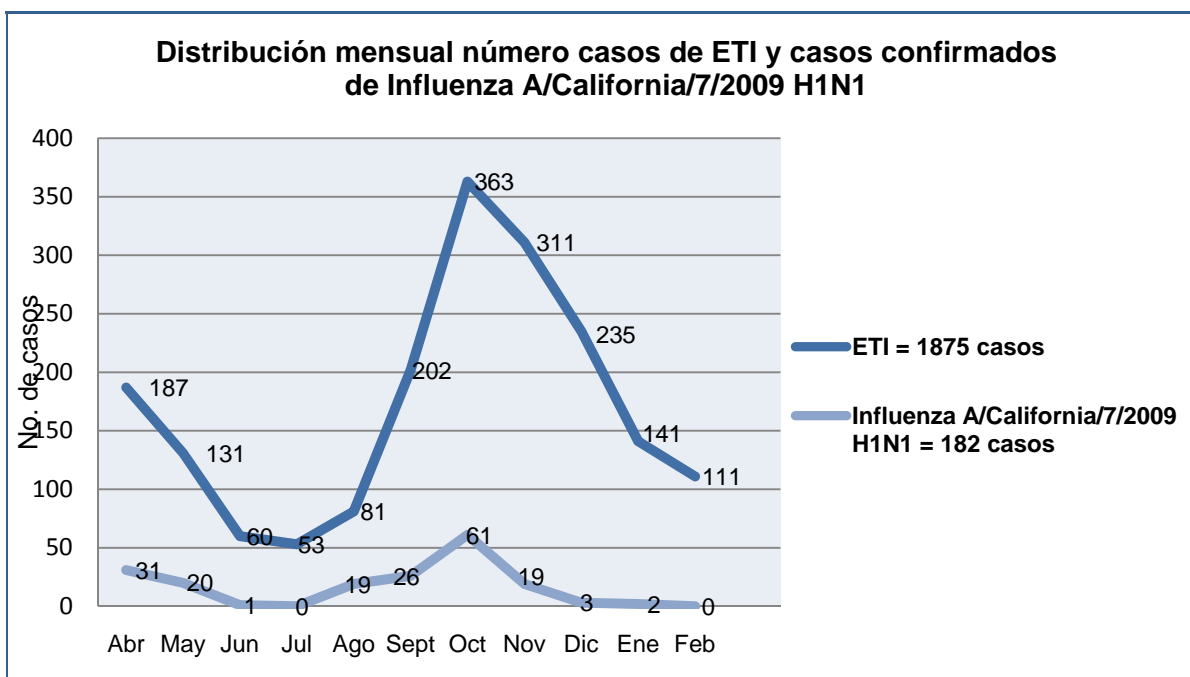
XX. Anexo.-

Tabla 1

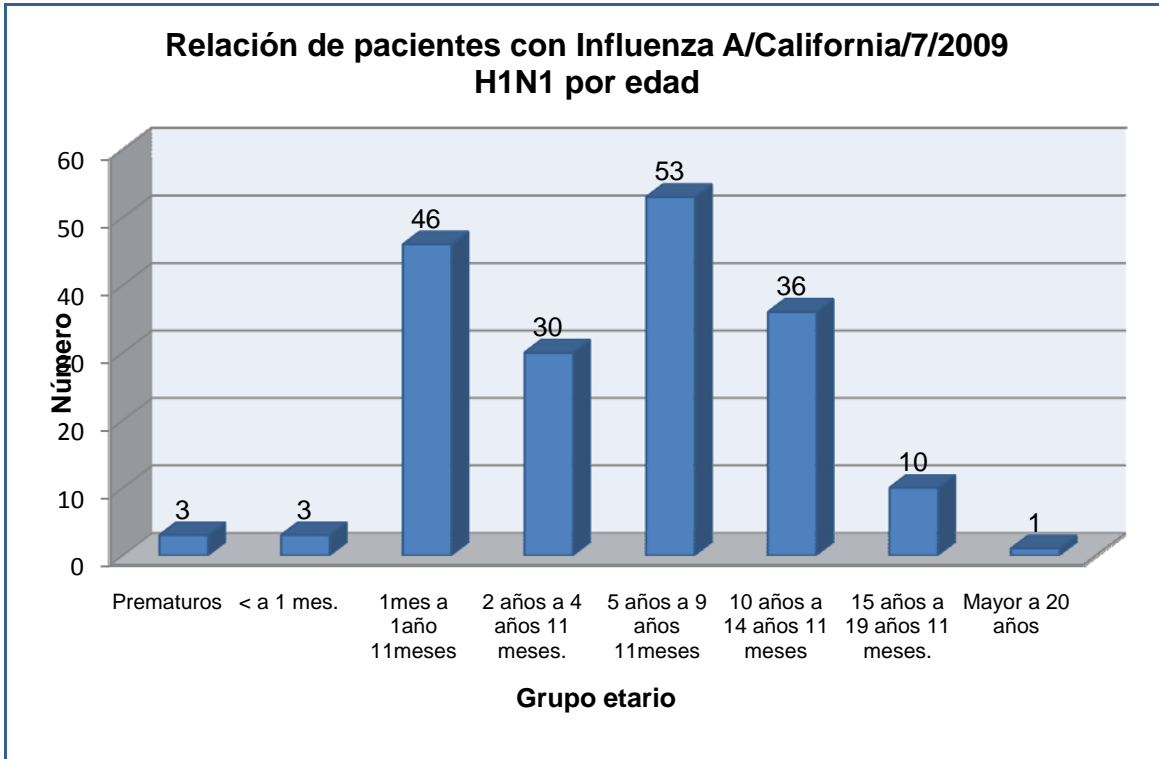
Distribución mensual número casos de ETI y casos confirmados de Influenza A/California/7/2009 H1N1 durante el periodo de Abril 2009 a Febrero de 2010

	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Total
ETI	187	131	60	53	81	202	363	311	235	141	111	1875
Influenza A/California/7/2009 H1N1	31	20	1	0	19	26	61	19	3	2	0	182

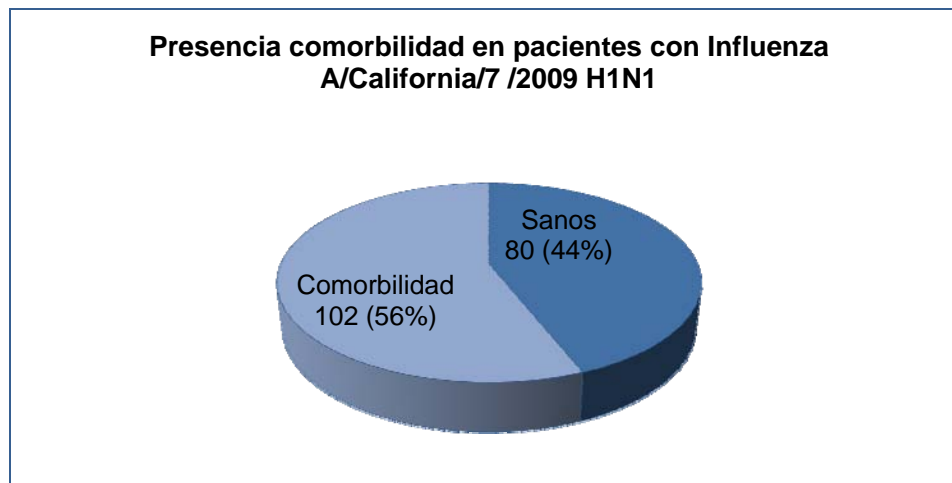
Gráfica 1



Gráfica 2



Gráfica 3



Gráfica 4

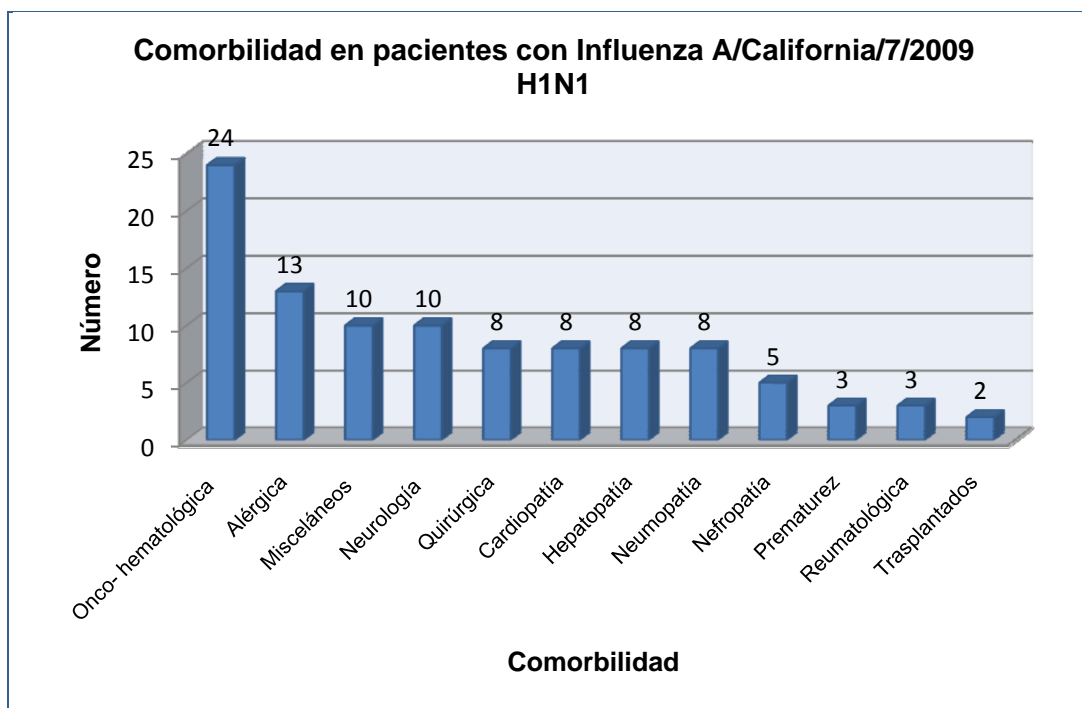


Tabla 2

Enfermedad Onco-hematológica de base en los pacientes con Influenza A/California/7/2009H1N1

Influenza A/California/7/2009 H1N1	LLA	LMA	Tumor sólido	Linfoma Hodgkin	Histiocitosis de células	Púrpura trombocitopénica	Síndrome hemofagocítico	Neutropenia cíclica	Aplasia medular
No.	12	3	2	1	1	2	1	1	1
%	50	12.5	8.3	4.1	4.1	8.3	4.1	4.1	4.1

Tabla 3

Enfermedad alérgica de base en los pacientes con Influenza A/California/7/2009 H1N1

Influenza A/California/7/2009 H1N1 (n:13)	Asma	Rinitis alérgica	Dermatitis atópica
	8 (61.5%)	3 (23%)	2 (15.3%)

Tabla 4

Enfermedad neurológica de base en los pacientes con Influenza A/California/7/2009 H1N1

Influenza A/California/7/2009 H1N1 (n:10)	Parálisis cerebral infantil	Epilepsia	Encefalopatía hipóxico isquémica	Encefalopatía fija	Síndrome de Dandy Walker	Hipotonía central generalizada	Síndrome de Arnold Chiari
	2 (20%)	2 (20%)	2 (20%)	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)

Tabla 5

Enfermedad cardíaca de base en los pacientes con Influenza A/California/7/2009 H1N1

Influenza A/California/7/2009 H1N1 (n=8)	DVSVD	CIA + Estenosis pulmonar	CIA+PCA	Atresia pulmonar + SCIH	CIA+ CIV+PCA	CIA+ CIV	PCA
	2 (25%)	1(12.5%)	1(12.5%)	1(12.5%)	1(12.5%)	1(12.5%)	1(12.5%)

Tabla 6

Enfermedad pulmonar de base en los pacientes con Influenza A/California/7/2009 H1N1

Influenza A/California/7/2009 H1N1 (n=8)	Hipertensión Arterial Pulmonar	Displasia broncopulmonar	Fibrosis Quística	Bronquiectasias en estudio
	4 (50%)	2 (25%)	1(12.5%)	1 (12.5%)

Tabla 7.

Enfermedad quirúrgica de base en pacientes con Influenza A/California/7/2009 H1N1

Influenza A/California/7/2009 H1N1 (n:8)	Malformación anorrectal	Atresia de esófago	Secuela de quemadura por cáusticos	Malformación arterio – venosa	Hernia diafragmática izquierda	Atresia intestinal	Laringomalacia
	2 (25%)	1(12.5%)	1(12.5%)	1(12.5%)	1(12.5%)	1(12.5%)	1(12.5%)

Tabla 8

Enfermedad hepática de base en los pacientes con Influenza A/California/7/2009 H1N1

Influenza A/California/7/2009 H1N1 (n=8)	AVB	Hepatitis autoinmune	Hipertensión portal	Esteatosis hepática
9	3(37.5%)	2(25%)	2(25%)	1(12.5%)

Tabla 9

Enfermedad nefrológica de base en los pacientes con Influenza A/California/7/2009 H1N1

Influenza A/California/7/2009 H1N1 (n=5)	ATR	Síndrome de Alport	IRC	Nefromegalia en estudio
	2 (40%)	1 (20%)	1 (20%)	1 (20%)

Tabla 10

Enfermedad reumatológica de base en pacientes con Influenza A/California/7/2009 H1N1

Influenza A/California/7/2009 H1N1 (n=3)	Púrpura Henoch Schönlein	Lupus eritematoso sistémico	Enfermedad de tejido conectivo
	1	1	1

Tabla 11

Pacientes trasplantados con Influenza A/California/7/2009 H1N1

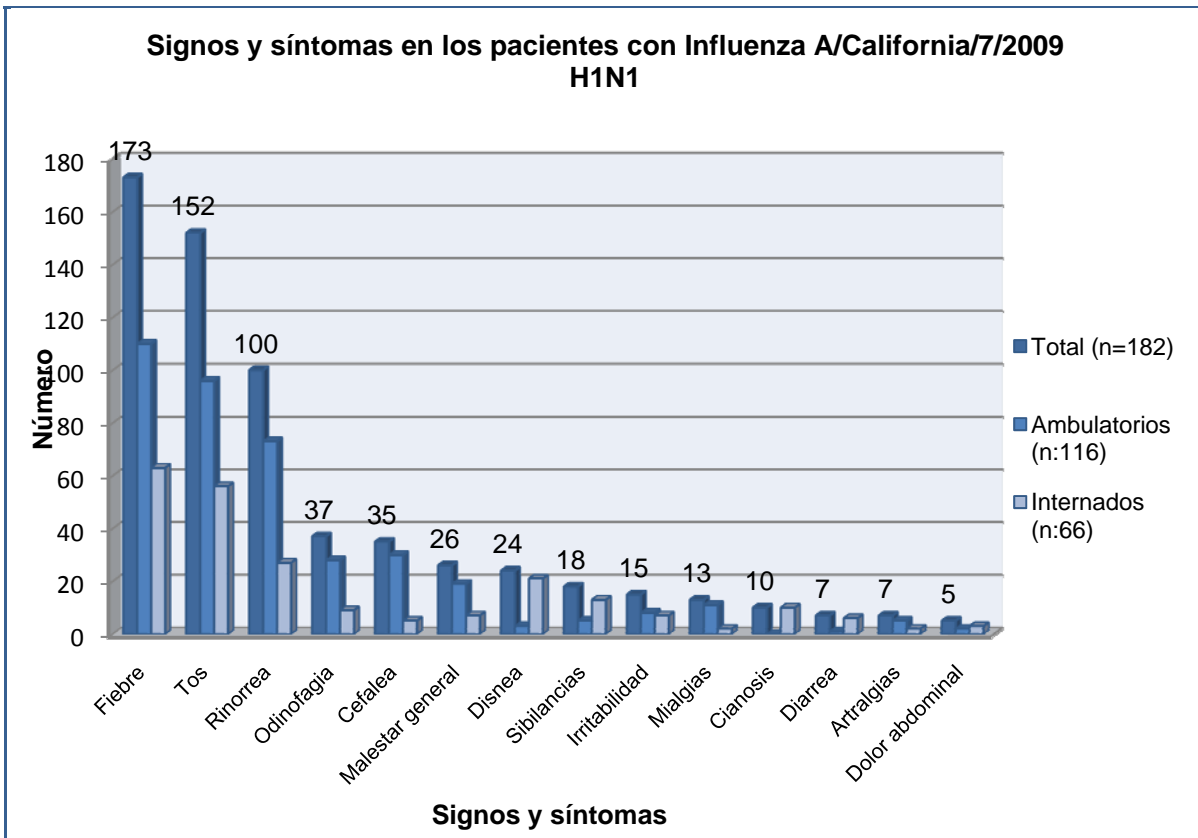
Influenza A/California/7/2009 H1N1 (n:2)	Trasplantados
	Leucemia granulocítica crónica - Trasplantado de Medula ósea.
	Trasplante hepático de donador cadavérico y trasplante renal de donador vivo relacionado.

Tabla 12.

Otros diagnósticos base en pacientes con Influenza A/California/7/2009 H1N1

Influenza A/California/7/2009 H1N1 (n:10)	Acondroplasia	Síndrome de Down	Dismorfia facial	Hiperplasia suprarrenal congénita	Constipación crónica	ERGE	Obesidad	Oligodactilia
	2(20%)	2(20%)	1(10%)	1(10%)	1(10%)	1(10%)	1(10%)	1(10%)

Gráfica 5



Gráfica 6

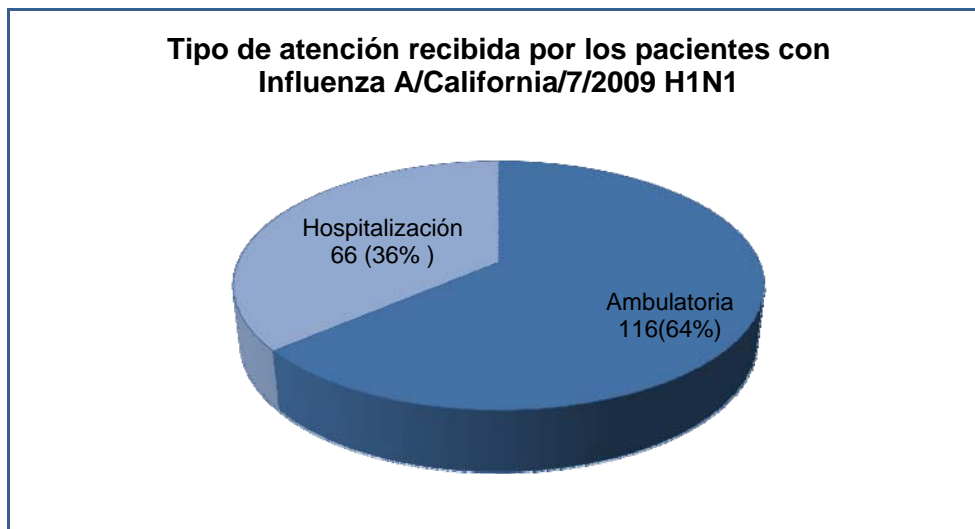


Tabla 13.**Características de los pacientes con Influenza A/California/7/2009 H1N1 que requirieron hospitalización en terapia intensiva.**

NO.	Diagnóstico de base	Diagnóstico de ingreso	Días de hospitalización	Días UTIP	Días VM	Radiografía de tórax	Antibióticos	Oseltamivir	Muerte
1.	Sano	Hepatitis fulminante	15	8	4	Anormal	SI	NO	NO
2.	Sano	Síndrome de Reye	10	4	2	Normal	SI	NO	NO
3.	Discordancia AV, DVSVD, CIA, CIV.	Neumonía grave	7	5	4	Anormal	SI	NO	NO
4.	Síndrome de Down, CIA, CIV, PCA, foramen oval, hipotiroidismo.	ICC/Choque cardiogénico	7	7	7	Anormal	SI	NO	SI
5.	Síndrome de Wolf Hirschhorn, CIA, CIV, agenesia renal derecha.	Neumonía grave	23	5	5	Anormal	SI	SI	NO
6.	Fibrosis quística	Exacerbación pulmonar	15	5	3	Anormal	SI	SI	NO
7.	HTAP, Neumopatía crónica, ERGE.	Neumonía grave	18	15	5	Anormal	SI	SI	NO
8.	HTAP severa	ICC/HATP grave	6	6	6	Anormal	SI	SI	SI
9.	Hipotonía central generalizada, HTAP.	Neumonía grave	26	2	2	Anormal	SI	SI	NO
10.	PCI	Neumonía grave	10	2	1	Anormal	SI	NO	NO
11.	Encefalopatía fija, ERGE.	Neumonía grave	15	5	4	Anormal	SI	SI	NO
12.	TMO, Leucemia granulocítica crónica	Neumonía grave	16	5	3	Anormal	SI	SI	NO
13.	THDC/TRDVR	Neumonía focos múltiples	28	24	2/4	Anormal	SI	SI	SI
14.	Síndrome hemofagocítico	Neumonía	6	3	0	Anormal	SI	NO	NO
15.	MAR	ETI/IVU	10	5	0	Anormal	SI	NO	NO
16.	MAR	Neumonía nosocomial	10	7	0	Anormal	SI	SI	NO
17.	Prematurez	SDR	10	3	0	Anormal	NO	NO	NO
18.	LLA L2 RH	Fiebre y neutropenia/Sepsis severa	8	1	0	Normal	SI	SI	NO

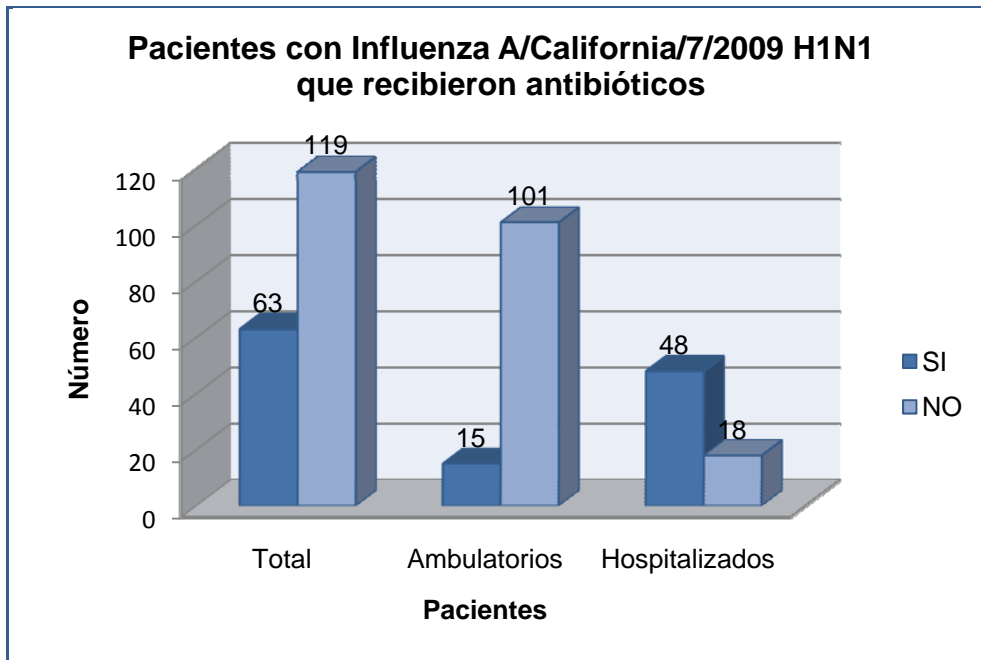
Tabla 14**Complicaciones en pacientes con Influenza A/California/7/2009 H1N1**

Complicación	Pulmonares	Infecciosas	Cardiacas	Neurológicas	Misceláneas	Total
Ambulatorios (n:116)	5	0	0	0	0	5(4.3%)
Internados (n:66)	27	5	5	1	2	40(60%)
Total (n:182)	32(17.5%)	5 (2.7%)	5 (2.7%)	1 (0.5%)	2 (2.7)	45(24.7%)

Tabla 15**Características de los pacientes con Influenza A/California/7/2009 H1N1 que fallecieron.**

No.	Edad	Sexo	Diagnóstico de base	Síntomas previos (días)	Fecha	Días de hospitalización	Días UTIP	Días VM	Complicación/ causa de muerte.
1	1 a, 3m.	F	Epilepsia, panhipopituitarismo	Fiebre (2) Cianosis (2) Disnea (2)	Abril	0	0	0	Muerte extra hospitalaria.
2	1 a.	F	Síndrome de Down, hipotiroidismo, CIA, CIV, PCA.	Fiebre (3) Diarrea (2)	Octubre	7	7	7	Choque séptico, SDRA.
3	1 ^{aa} , 7m.	M	Hipertensión arterial pulmonar severa	Fiebre (1) Tos (1) Cianosis(1)	Octubre	6	6	6	Choque séptico, hemorragia pulmonar, ICC
4	22 años	F	OP DE THDC + OP DE TRDVR	Fiebre (6) Odinofagia(6) Rinorrea (6) Tos (4)	Octubre	28	2 4	24	Neumonía focos múltiples, candidemia, choque séptico.

Gráfica 7



Gráfica 8

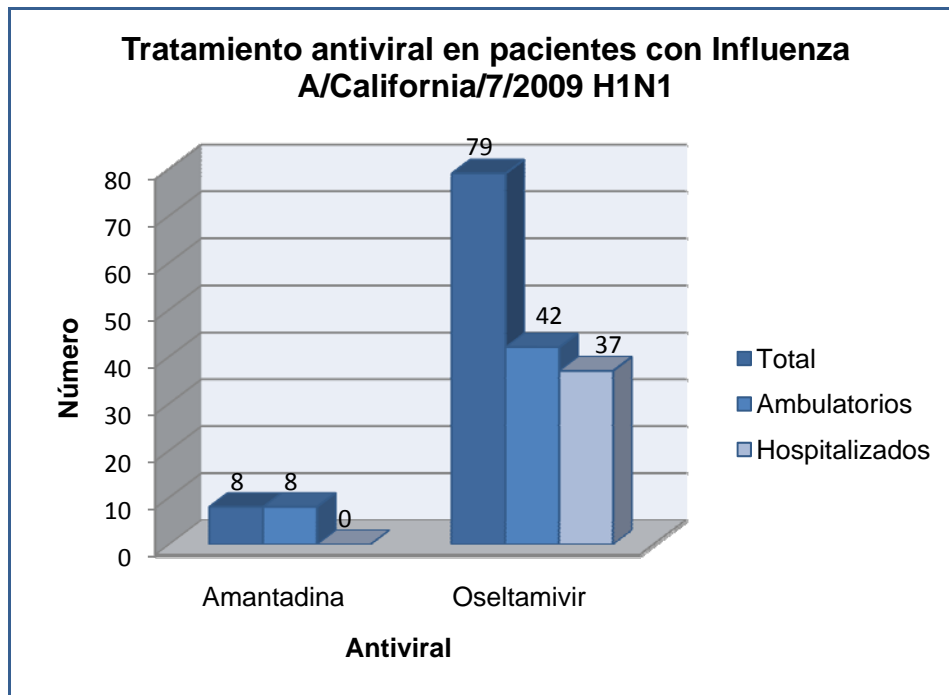


Tabla 16

Relación de RT PCR Influenza A 2009 H1N1 e Inmunofluorescencia A positivos por mes.

	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Total
Influenza A/California/7/2009 H1N1	31	20	1	0	19	26	61	19	3	2	0	182
IFD Influenza A positivo	16	1	1	0	1	21	31	13	1	0	0	85 (46.7%)
IFD Influenza A negativo	15	19	0	0	18	5	30	6	2	2	0	97 (53.3%)

Tabla 17

Inmunofluorescencia indirecta como prueba diagnóstica inicial para Influenza A/California/7/2009 H1N1

RT – PCR Influenza A H1N1				
		Positivo	Negativo	Total
Inmunofluorescencia directa para Influenza A	Positivo	85	82	167
	Negativo	97	1611	1708
Total		182	1693	1875
Sensibilidad 46.7% Especificidad 95%, Valor predictivo positivo 51% Valor predictivo negativo 94.3%.				