



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TITULO DEL TRABAJO**

**“ IDENTIFICACION DE INDICADORES CLÍNICOS TEMPRANOS EN NIÑOS CON INFLUENZA A  
(INCLUYENDO H1N1) E INDICACIÓN DE ALGORITMOS DE SOSPECHA DIAGNOSTICA A TRAVES DE  
ANÁLISIS DISCRIMINANTE (FASE II) ”**

**PRESENTA:**

**DR. JOSE MARIA ESTRADA MONTERROZA.  
CON FIN DE OBTENER EL DIPLOMA DE SUB ESPECIALISTA EN URGENCIAS  
PEDIÁTRICAS**

**TUTOR DE TESIS**

**DR. GUILLERMO SÓLOMON SANTIBÁÑEZ  
DR. JAIME A. RAMIREZ MAYANS  
DRA. BEATRIZ LLAMOSAS GALLARDO.  
DRA. ANA ALEJANDRA ORTIZ HERNÁNDEZ**

**MÉXICO, D. F. ABRIL 2011**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**TITULO DEL TRABAJO**

**"IDENTIFICACION DE INDICADORES CLÍNICOS TEMPRANOS EN NIÑOS CON INFLUENZA A  
(INCLUYENDO H1N1) E INDICACIÓN DE ALGORITMOS DE SOSPECHA DIAGNOSTICA A TRAVES DE ANÁLISIS  
DISCRIMINANTE, FASE II "**

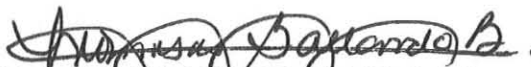
**DR. JOSÉ N. REYNÉS MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO.**



**DR. MARIO A. ACOSTA BASTIDAS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE URGENCIAS PEDIATRICAS.**



**DRA. BEATRIZ LLAMOSAS GALLARDO.  
PROFESOR ADJUNTO A URGENCIAS PEDIATRICAS.  
TUTOR CLINICO.**



**DRA. ANA ALEJANDRA ORTIZ HERNÁNDEZ.  
TUTOR CLÍNICO.**

# INDICE

	Pagina.
ANTECEDENTES.....	1
DESCRIPCION DEL VIRUS.....	2
CICLO DE REPLICACION DEL VIRUS .....	3
SITUACION EN MEXICO.....	4
DIAGNOSTICO.....	6
CUADRO CLINICO.....	7
TRATAMIENTO.....	14
JUSTIFICACION.....	16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
MATERIAL Y METODOS.....	17
DESCRIPCION DEL METODO.....	18
RESULTADOS.....	20
CONCLUSIONES.....	33
ANEXOS.....	35
BIBLIOGRAFIA.....	43

## ANTECEDENTES.

Hacia el siglo XV, en Italia se empleaba la palabra influenza para referirse al contagio de una enfermedad, entendida como la “influencia” ejercida. La palabra italiana, tomada del bajo latín *influentia*, ya era empleada con ese sentido en tratados de medicina desde el siglo XIV. Esta denominación ya había sido adoptada por los franceses en 1782 como la “gripe” y en la misma época se adoptó como el mismo término al inglés.

Aunque es difícil estimar su antigüedad, se cree que la enfermedad ha existido cerca de 2,000 años. Teniéndose registro de la primera epidemia reportada por Hipócrates y Livy en el año 412 AC.<sup>1,2</sup> Y el primer registro de una pandemia en Europa en el año 1170 DC, a la que han seguido al menos 47 epidemias más.<sup>3,4,5</sup> En el siglo XIX se reportan dos graves pandemias en los años 1847 y 1892, alcanzando en esta última una mortalidad de 40 a 70% de la población afectada y al parecer a partir de esta pandemia la gripe se tornó endémica en gran parte del mundo.<sup>2</sup>

Cuando por recombinación genética, una cepa del virus aparece con un nuevo sub tipo HA o NA en la población humana, por lo general causa una pandemia, por no haber inmunidad preexistente contra el nuevo virus. Esto fue en el caso de las tres pandemias que ocurrieron durante el siglo pasado reportadas por la OMS:<sup>6,7</sup>

La “gripe española”, (H1N1) se cree que provocó la más alta morbilidad y mortalidad de la historia, la cual coincidió con la Primera Guerra Mundial y se estima que infectó a un tercio de la población mundial (aproximadamente 500 millones de personas), y alrededor de 50 millones de muertes.<sup>8</sup> La enfermedad se diseminó por todo el mundo en menos de un año y afectó principalmente a individuos entre 25 y 35 años.

En 1957, la “gripe asiática”, causada por un nuevo virus H2N2, condicionó alrededor de dos millones de muertes, afectando principalmente a los extremos de la vida. A diferencia de la “gripe de Hong Kong”, en 1968 causada por un virus H3N2 el cual causó alrededor de un millón de muertes. Ambas pandemias de 1957 y 1968 originadas en Asia resultaron en una menor morbilidad y mortalidad, pero con un efecto global significativo.<sup>8</sup>

Desde su primer aislamiento en los años 30, tres subtipos importantes de los virus de la gripe A han circulado extensamente. El prototipo de cepa para estos intervalos es como sigue:

- 1933 a 1957, Influenza A / Puerto Rico /8/34 (H1N1).
- 1957 a 1967, Influenza A / Japón /305/57 (H2N2).
- 1968 a 1977, Influenza A / Hong Kong /8/68 (H3N2).
- En 1977, hace su aparición Influenza A / URSS / 90/77 (H1N1), y desde entonces las cepas A (H1N1) y la A9 (H3N2) han sido prevalentes.

La diseminación en las pandemias anteriores ocurrió en aproximadamente 6 meses, pero debido a la globalización la del 2009 lo hizo en 6 semanas principalmente debido a la velocidad y volumen de los viajes aéreos. En los Estados Unidos, la pandemia A H1N1 2009, provocó un estimado de 59 millones de enfermos, 265.000 hospitalizados y 12.000 muertos.<sup>9,10,11.</sup>

La influenza, es una enfermedad respiratoria altamente contagiosa, provocada por un virus RNA perteneciente a la familia Orthomyxoviridae, que provoca una amplia gama de enfermedades respiratorias.

La introducción de virus de influenza de animales (aves o cerdos) en la población humana o la recombinación genética entre virus de influenza humanos y animales ha permitido la diseminación en la población humana de virus influenza con características biológicas nuevas, provocando la aparición de pandemias, como la de la gripe española en 1918.

En abril de 2009, una nueva cepa de virus A H1N1 fue detectada entre los humanos en México, siendo declarada por la OMS el 11 de junio de 2009 la primera pandemia de gripe desde 1968. Tres de los segmentos genéticos de la variedad H1N1 2009 tienen su origen en la variedad de gripe que causó la pandemia de gripe de 1918.

De acuerdo a la OMS, existen tres requerimientos para la declaración de una pandemia por influenza:<sup>6,12</sup>

- Emergencia de una hemaglutinina o neuraminidasa nuevas (de la cual no existía Inmunidad en la población).
- La habilidad de infectar humano - humano (Cepa altamente virulenta capaz de causar enfermedad grave).
- Alta transmisibilidad de humano a humano (diseminación mundial).

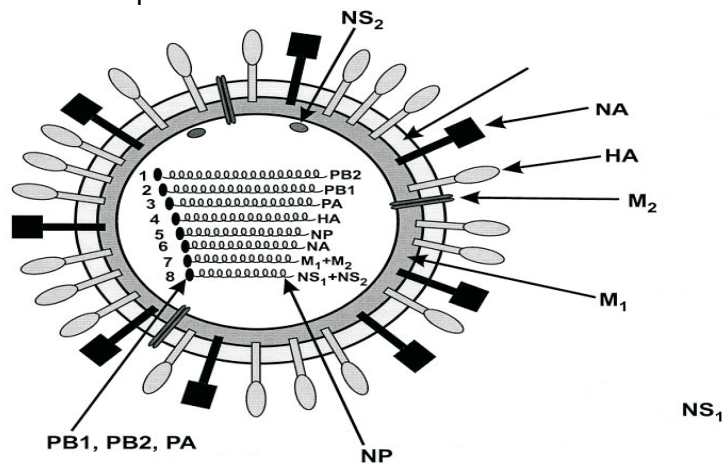
En contraste con la influenza estacional, que afecta entre el 5 y 20 % de la población, una pandemia puede afectar hasta el 50 % de la misma ocasionando mayor número de muertos, crisis social con posible colapso de los servicios médicos, de seguridad y grandes pérdidas económicas. En la pandemia los casos aumentan rápidamente de forma exponencial y suele causar enfermedad en grupos no tradicionales.

### **DESCRIPCIÓN DEL VIRUS:**

El virus de la influenza, es de tipo RNA perteneciente a la familia de los Orthomyxoviridae,<sup>8,11</sup> El cual se divide en dos géneros, basados en las diferencias entre las proteínas nucleares y de la matriz en: 1) influenza A y B, que presentan una estructura similar de 8 segmentos, monocatenario de polaridad negativa con un tamaño de 13.600 nucleótidos<sup>13</sup> 2) y el que corresponde al tipo C que tiene 7 segmentos.<sup>6,13</sup>

El virus de influenza tipo A, se encuentra en humanos, y existen alrededor de 100 subtipos, Todos se han encontrado en aves salvajes, por lo que se considera un reservorio natural de influenza A y fuente de transmisión a otros animales como cerdos. Solo hay un subtipo conocido de virus de influenza tipo B, que infecta a los seres humanos, por lo tanto, el potencial pandémico del virus es muy bajo, aunque puede causar una enfermedad respiratoria grave. El virus de influenza tipo C causa una enfermedad respiratoria leve en los seres humanos y algunos animales, por lo que ha sido poco estudiada.<sup>14</sup>

Estructuralmente el virus se representa así:



**Figura 1:** Estructura del virus A H1 N1.<sup>13</sup>

El virus presenta una envoltura lipídica de donde sobresalen las glicoproteínas Hemaglutinina (HA) y Neuraminidasa (NA) que contienen los principales determinantes antigénicos virales. Una tercera proteína de membrana, la proteína matriz M2 (proteína matriz), forma el canal iónico transmembrana.<sup>13, 14</sup> Este conjunto o envoltura viral está recubierto por dentro por una capa formada por la proteína matriz M1, que encierra las ribonucleoproteína que contienen el genoma viral y el complejo de la polimerasa (PB1, PB2 y PA) que están estructuradas por la nucleoproteína (NP)<sup>11,13,14</sup> Hasta ahora se han descrito 16 subtipos de HA (H1-H16) y 9 subtipos de NA (N1-N9).<sup>8, 13,14.</sup>

La plasticidad de estos virus les permite incorporar pequeños y grandes cambios, siendo la base de su evolución constante y de su naturaleza de agente zoonótico con capacidad para adaptarse a nuevos hospederos y llegar a adquirir capacidades pandémicas para el ser humano.

**Ciclo de replicación del virus:**

La replicación y la transcripción del RNA viral se llevan a cabo por el complejo RNA polimerasa en el núcleo de la célula infectada y es exportado al citoplasma celular por las proteínas NEP y M1, donde los RNA m virales son traducidos. Los viriones progenitores se ensamblan y brotan en la membrana plasmática que se ha modificado previamente con

proteínas de membrana viral HA, NA, y M2<sup>14</sup> La replicación del virus es máxima a las 48 horas después de la infección y desciende lentamente hasta aproximadamente el sexto día.<sup>6</sup> El virus se replica tanto en las células de la vía aérea superior como en la inferior, aun cuando no se encuentren partículas virales infectantes, se puede detectar antígeno viral en las células y en las secreciones de personas infectadas por varios días.

## **SITUACION EN MEXICO.**

En México, durante la segunda quincena de abril del 2009, se difundieron reportes de casos de una enfermedad respiratoria producida por un virus de influenza tipo A, distinto a los conocidos hasta ese momento; siendo el 23 de abril, cuando se emite la emergencia sanitaria por las autoridades de Secretaria de Salud y al día siguiente la Organización Mundial de la Salud (OMS), la declara como una emergencia de salud pública con impacto internacional.<sup>6</sup>

Para el 11 de junio de 2009, dada la transmisión sostenida del virus que se estaba produciendo en otras partes del mundo, la OMS decide pasar del nivel 5 al 6, estableciendo el comienzo de la primera pandemia de influenza del siglo XXI.<sup>6</sup> A partir de esa fecha la OMS reporta que casi todos los países habían presentado casos confirmados por laboratorio, y más de 17.700 muertes entre los casos confirmados, sin embargo el número de casos confirmados por laboratorio subestima significativamente el impacto de la pandemia.<sup>10</sup>

A pesar de las técnicas modernas de epidemiología y comunicación, el verdadero origen geográfico del nuevo virus H1N1 sigue siendo un misterio, aunque parece haber surgido por primera vez en San Luis Potosí, a finales de febrero 2009.<sup>10</sup>

Reportes del 2009, confirman que desde finales de febrero hasta principios del mes de abril, se incrementó el número de hospitalizaciones y defunciones por neumonías graves, siendo evidente un aumento de los casos probables de influenza, observándose lo mismo en EUA y Canadá.<sup>15,16</sup> Este incremento fue tres veces mayor al periodo de 2008, cuya sintomatología se reportaba con fiebre elevada por arriba de 38<sup>0</sup> C, tos, cefalea, ataque al estado general, mialgias y cansancio extremo, lo que obligo a su tipificación, reportándose una nueva cepa A (H1N1).

En la actualidad se dispone de algunos reportes acerca de la experiencia mexicana durante la pandemia de Influenza A H1N1. Uno de ellos es el de Pérez-Padilla y Colaboradores el cual es un estudio descriptivo realizado durante el periodo de marzo - abril de 2009 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) y que describe 18 pacientes (de los cuales 5 son menores de 15 años de edad) con neumonía por enfermedad por influenza confirmada por laboratorio de un total de 98 pacientes hospitalizados por enfermedad respiratoria aguda. La media de edad fue 38 años (promedio 9 meses y 61 años), 9 pacientes tenían enfermedad de base: 3 hipertensión arterial, 3 diabetes mellitus



tipo II, 2 asma y 1 apnea obstructiva del sueño. El tiempo entre el inicio de los síntomas y la admisión fue de 4 a 25 días (media 6 días).

Síntoma	Número de pacientes	Porcentaje
Tos.	18 / 18	100 %
Sangre en esputo.	6 / 18	33 %
Rinorrea.	5 / 18	28 %
Sibilancias.	2 / 18	11 %
Cefalea.	4 / 18	22 %
Mialgia o artralgia.	8 / 18	44 %
Fiebre ( T° > 38° C)	18 / 18	100 %
Disnea o dificultad respiratoria.	18 / 18	100 %
Diarrea	4 / 18	22 %
Inicio súbito de los síntomas.	13 / 18	72 %
Hipotensión que no resuelve con líquidos.	9 / 18	50 %
Ventilación mecánica	10 / 18	56 %
Muerte.	7 / 18	39 %

Tabla # 1: Características clínicas de los 18 pacientes incluidos en el estudio. <sup>17</sup>

Todos los pacientes tuvieron fiebre, con temperaturas mayores de 38° C, tos y disnea o dificultad respiratoria. Cuatro de los 5 niños tuvieron diarrea y solo 2 sibilancias, 10 necesitaron ventilación mecánica en las primeras 24 horas del ingreso y 2 más durante la hospitalización, la duración de la ventilación mecánica fue de 7 a 30 días en los que sobrevivieron y de 4 a 17 en los que fallecieron. Tabla # 1.<sup>17</sup> Los investigadores concluyen: 1) no hubo un dato clínico predictivo por sí solo de mala evolución o muerte. 2) que la infección por A H1N1 causa una afección respiratoria capaz de causar la muerte a jóvenes y pacientes previamente sanos; 3) que en México la pandemia no fue tan grave debido a que desde 2001 se iniciaron actividades de planeación, como la vacunación anual y la producción de la vacuna, y en 2006 se estableció una estrategia de reserva de Oseltamivir, antibióticos y protección del personal de salud. <sup>17</sup>

Otro estudio realizado e informado por Echevarría y Colaboradores durante el periodo de abril a julio de 2009 en los Institutos Mexicanos de Seguros Sociales reportan 6,945 casos confirmados de 63,479 con probable influenza, de los cuales 6,407 (92%) fueron manejados en forma ambulatoria, 475 (7%) se hospitalizaron y hubo 63 defunciones (menos 1%). De los pacientes confirmados 3,717 (57.15%) tenían menos de 19 años. Aquellos entre 10 y 39 años fueron los más afectados 3,922 (56%). La mortalidad fue mayor en los mayores de 70 años, por admisión tardía y la presencia de enfermedades crónicas, los cuales son los principales factores de riesgo con un OR de 1.19 (IC 95%: 1.11-1.28) y 6.1 (IC 95% 2.37-15.99) respectivamente. <sup>18</sup>

Características	Enfermedad tipo influenza (n: 46,240, %)	A H1N1, negativa (n: 10,294, %)	A H1N1, positiva (n: 6,945, %)	A H1N1 negativa vs A H1N1 positiva Odds ratio
Sexo masculino	21,887 (47%)	4,915 (48%)	3,460 (50%)	1.00 (0.94-1.07)
Edad media (Años)	24 (< 1-104)	25 (< 1-109)	16 (0-91)	No aplica.
Contacto con posible A H1N1	4,964/25,547 (19%)	1,660 / 7,307 (23%)	138 / 525 (26%)	0.98 (0.75-1.28)
Enfermedad crónica	16 /46,240 (< 1%)	38 / 10,294 (< 1%)	---	---
Fiebre	26,478 / 39,413 (67%)	7,070 / 10,027 (71%)	4,967 / 5,416 (92%)	4.35 (3.89-4.87)
Tos	11,965 / 13,864 (86%)	2,316 / 2,721 (85%)	4,455 / 4,891 (91%)	1.78 (1.54-2.08)
Cefalea	29,079 / 39,371 (74%)	7,6343 / 10,011 (76%)	4,741 / 5,416 (88%)	2.14 (1.93-2.37)
Dolor de garganta	7,704 / 13,792 (56%)	1523/2670 (57%)	2441/4891 (50%)	0.76 (0.68-0.83)
Mialgias	9,327 /13,796 (68%)	1833/2670 (69%)	3535/4891 (72%)	1.26 (1.13-1.40)
Rinorrea	10,694 / 14,303 (75%)	2013/2809 (72%)	3879/5033 (77%)	1.30 (1.17-1.45)
Congestión nasal	7,400 / 13,791 (54%)	1542/2670 (58%)	2948/4891 (60%)	1.08 (0.98-1.20)
Vacunación 2008-09	3,643 / 25,595 (14%)	1433/8096 (18%)	190/1766 (11%)	0.65 (0.55-0.77)

Tabla # 2: Características y sintomatología clínica de pacientes sospechosos y confirmados ambulatorios con Influenza. <sup>18</sup>

En cuanto a manifestaciones clínicas se encontró que la fiebre OR 4.35; IC 95% (3.89-4.87), la tos OR 1.78; IC 95% (1.54-2.08), la cefalea OR 2.14, IC 95% (1.93-2.37), las mialgias OR 1.26; IC 95% (1.13-1.40) y la rinorrea OR 1.30; IC 95% (1.17-1.45), fueron los principales síntomas. Los extremos de la vida fueron los más afectados y la presencia de postración OR 2.76; IC 95% (1.34 - 5.65), disnea (OR 4.25; IC 95% (2.14 - 8.47), cianosis OR 2.33; IC 95% (1.16 - 4.68) y taquipnea (OR 3.46; IC 1.63 - 7.31) se asoció fuertemente con defunción. <sup>18</sup>

Se concluye que la mayor mortalidad ocurrió en los pacientes jóvenes y que el tratamiento debería iniciar inmediatamente después del inicio de los síntomas. El estudio tiene muchas limitaciones, dado que la información es proporcionada por médicos con diferente entrenamiento y algunos datos están incompletos, pero lo reportan como irrelevante ya que durante una pandemia la pérdida de información puede ser tan alta como 37%. <sup>18</sup>

## DIAGNÓSTICO

La precisión del diagnóstico clínico de la influenza basado solo en síntomas es limitada, debido a que la sintomatología es compartida con otros agentes patógenos diferentes a la influenza por lo que el diagnóstico de laboratorio es fundamental. <sup>19</sup>

Las pruebas de diagnóstico disponibles en la actualidad incluyen el cultivo viral, la serología, la prueba rápida de diagnóstico (antígeno), la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), y ensayos de inmunofluorescencia.

La RT-PCR es la técnica recomendada para el diagnóstico específico, es la prueba más precisa y sensible para detectar el virus de la influenza, incluyendo el virus H1N1 de 2009. Esta detecta RNA viral y fragmentos del gen de la hemaglutinina y de la proteína M2 de H1N1 en muestras de vía aérea superior e inferior. Por su probado funcionamiento los resultados negativos permiten descartar la presencia de virus de influenza A H1N1 con un alto grado de fiabilidad (98% de los casos).<sup>20</sup> Además es capaz de detectar subtipos del virus de influenza tipo A, característica importante cuando existen patrones de resistencia anti viral diferentes dentro de los subtipos de influenza A circulantes.

Una prueba de RT-PCR que puede distinguir el virus H1N1 2009 pandémico de otros virus de influenza tipo A, ha sido aprobada por la FDA, y al parecer tiene una sensibilidad y especificidad similar a la prueba desarrollada por el CDC para vigilancia epidemiológica.<sup>19</sup>

El método óptimo para la identificación de virus respiratorios ha sido estudiado en adultos. En un estudio realizado por Lieberman y cols. el objetivo fue comparar la sensibilidad de 3 métodos en la toma de muestra en 550 pacientes hospitalizados por proceso respiratorio febril secundario a vías aéreas inferiores y 450 controles. Se efectuaron hisopado orofaríngeo, nasofaríngeo, así como lavado nasofaríngeo. El material obtenido se analizó para 12 virus respiratorios por múltiplex RT-PCR. La sensibilidad para la detección por hisopado orofaríngeo fue de 54.2%, 73.3% para hisopado nasofaríngeo y de 84.9% para lavado nasofaríngeo. Presentando diferencias significativas cuando se comparó hisopado orofaríngeo vs nasofaríngeo y lavado nasofaríngeo con una  $p < 0.00001$ ; para hisopado nasofaríngeo versus lavado nasofaríngeo las diferencias reportadas fueron de  $p < 0.003$ .

Cuando se realizó análisis entre los diferentes tipos de virus (influenza, coronavirus y rinovirus) se observa que los tres métodos tienen una significancia semejante para virus sincicial. Pero el lavado nasofaríngeo tuvo el mayor índice de sensibilidad que el hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo.<sup>21</sup>

## **CUADRO CLÍNICO**

De acuerdo a los estudios reportados posterior al inicio de la pandemia, la enfermedad ocasionada por el virus de la influenza H1N1, puede causar todo el espectro de infección típico de los virus gripales desde cuadros de vías respiratorias superiores con afección sistémica, cuadros gripales típicos con fiebre elevada, malestar general, tos; hasta neumonías por lo que el cuadro clínico por el virus de la influenza A H1N1 2009, es similar a la producida por otros patógenos respiratorios como el de la influenza estacional.<sup>12</sup>

Zamorano y cols,<sup>22</sup> reportan que la presentación clínica habitual de la enfermedad es variable según el grupo etario al que pertenecen. Los adultos y los adolescentes presentan un cuadro clínico clásico de inicio brusco, con fiebre alta (38-40°C) que dura 4 días, acompañado de mialgias, cefalea, calofríos, decaimiento, malestar general y fotofobia; y posterior al inicio de la fiebre, aparece obstrucción nasal, tos no productiva, disfagia, faringitis y rinitis. En cambio en los menores de cinco años se reporta además, anorexia y síntomas gastrointestinales como vómitos y diarrea. Los recién nacidos presentan un cuadro clínico muy inespecífico, con fiebre alta, letargia, rechazo al alimento, piel moteada y apneas. Concluye que estos síntomas no se diferencian de infección por virus de influenza A o B, aunque los síntomas gastrointestinales, en especial los vómitos son más frecuentes en la infección por virus influenza B, como se reporta en la literatura.<sup>22</sup>

En los procesos ocasionados por influenza estacional se observa que en los niños el periodo de incubación es más largo (2 a 5 días), con un cuadro clínico caracterizado por: fiebre generalmente alta > 39,5°C, tos, mialgias, cefalea, odinofagia, rinitis, grados variables de compromiso del estado general y lesiones eritematosas de tipo maculopapular, discretamente rubeliforme, las que inician en la cara y tronco y luego se diseminan a las extremidades, como se observa en la Tabla # 3.<sup>23</sup>

Virus	Periodo de incubación en días	Estación principal	Características clínicas	Exantema.	Duración usual en días
Influenza A y B	2-5 días	Otoño, invierno y primavera	Fiebre, tos, cefalea, mialgias. Usualmente en niños pequeños	Eritematoso, maculopapular y discreto rubeliforme. Inicia en la cara y tronco y disemina a extremidades.	1-3 días.

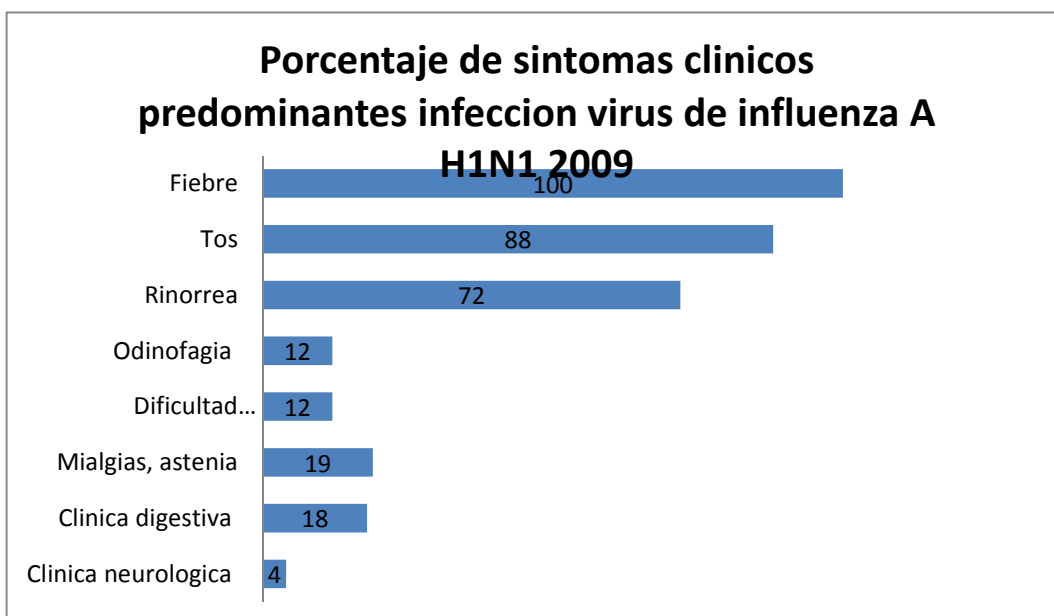
Tabla # 3: Características clínicas de la infección por virus de influenza estacional.<sup>23</sup>

Un estudio descriptivo realizado en New York, por Lessler y cols, informan que durante abril de 2009, 124 estudiantes de High Scholl, presentaron un periodo de incubación con una mediana de 1,4 días (IC 95%, 1,0 a 1,8) con presentación de los síntomas en un 95% de los casos a los 2.2 días (IC 95%, 1,7 a 2,6).<sup>24,30</sup>

Vilà de Muga y col. en 2009, realizaron un estudio multicéntrico para caracterizar el cuadro clínico de la influenza A H1N1, reportando 456 casos, diagnosticados con RT-PCR, en 4 centros de urgencias de Barcelona.<sup>12</sup> Se incluyeron todos los pacientes menores de 18 años atendidos en urgencias pediátricas de los 4 centros hospitalarios (incluyendo a los diagnosticados al ingreso, como los confirmados hospitalariamente). La mediana de edad

de la serie fue de 6,5 años, el 47% de los casos fueron niñas, encontrando a 266 pacientes (59.4%) con factores de riesgo para presentar complicaciones como: patología pulmonar crónica (47.4%), enfermedad cardiovascular (16.1%) neurológica (14.6%) inmunodeficiencias (13.1%) y enfermedades endocrinológicas (3.4%)<sup>12</sup>; la mediana de la evolución de los síntomas hasta la consulta fue de 2 días, con un cuadro clínico predominante con presencia de fiebre, tos, rinorrea, mialgias, astenia y dificultad respiratoria, tal y como se muestra en la gráfica # 1. Otros síntomas menos frecuentes fueron de tipo digestivo y neurológico: vómitos, diarreas, dolor abdominal, deshidratación, convulsiones febriles y encefalitis.

Como se puede observar en este reporte, la clínica de la influenza A H1N1 es muy similar a la gripe estacional. El estudio, presenta algunas limitaciones: 1) Sólo se solicita muestra de aspirado nasofaríngeo a los pacientes con sospecha clínica de gripe que pueden complicarse por la gravedad o por comorbilidades asociadas a mayor riesgo, lo que condiciona sesgo en la selección de la muestra, 2) Se excluyó a los niños diagnosticados de gripe A H1N1 2009 durante su estancia hospitalaria, que se sospecharon una vez ingresados o que ingresaron por otro motivo y se infectaron en el hospital. 3) Se considera co infección bacteriana sólo si es confirmada por PCR o cultivos y no se hace analítica a todos, produciéndose un sesgo al comparar los resultados analíticos entre coinfectados y no coinfectados.



Grafica 1: Síntomas clínicos predominantes en pacientes infectados con el virus influenza A H1N1 2009 (n: 456)<sup>12</sup>

Por otro lado Ou y Cols, estudiaron 150 pacientes en Shanghai con signos típicos de influenza y PCR positiva, en el cual el 22.7% fueron menores de 18 años (el más joven de 4 años). Los principales síntomas observados fueron: fiebre (86%), tos (66%), odinofagia (10%), expectoración (10%), rinorrea (10%), cefalea (3%) y mialgias (2%). Todos los pacientes se recuperaron en 5 a 11 días.<sup>25</sup> El estudio concluye que la influenza H1N1 afecta preferentemente a pacientes jóvenes; sin embargo el análisis estadístico realizado fue sólo de tipo descriptivo por lo que no es posible tener la significancia estadística de cada una de las manifestaciones reportadas.<sup>25</sup>

Por su parte Yamagishi y Cols<sup>26</sup>, en el periodo entre el 19 de mayo y el 30 de junio estudiaron en Fukoma, Japón a 71 pacientes con resultado positivo mediante PCR con una edad promedio de 11 años (2 - 43 años), de los cuales 7 eran asmáticos. Los síntomas reportados más frecuentes fueron fiebre (100%), tos (87.3%), odinofagia (83.1%), fatiga (54.3%) y cefalea (50%), sin embargo es un estudio descriptivo sin significancia estadística reportada no obstante a diferencia de los otros estudios reporta la duración de los síntomas .

Setenta y un pacientes presentaron fiebre mayor a 38.9°C, con una duración de 1 a 5 días con una media de 2 días, la tos presentó una duración de 2 a 11 días y media de 7 días, odinofagia de 2 a 7 días (media de 3 días) etc., ver tabla número 4.<sup>26</sup> Entre los 29 pacientes de los que se tenía información completa 10 presentaron tos antes que la fiebre, 9 el día que empezó la fiebre y 10 posterior al inicio de la misma, mientras que la odinofagia se presentó antes que la fiebre en 2 pacientes, en el mismo día en 2 pacientes y posterior en 3 pacientes.

Síntoma.	Duración (en días)	Media (en días)
Fiebre	1-5	2
Tos	2-11	7
Dolor de garganta.	2-7	3
Fatiga general	No hay datos.	No hay datos.
Diarrea	2	1
Rinorrea.	No hay datos.	No hay datos.
Dolor de cabeza.	No hay datos.	No hay datos.
Mialgias / artralgias	No hay datos.	No hay datos.
Nauseas	No hay datos.	No hay datos.
Vómitos	No hay datos.	No hay datos.
Dolor abdominal.	1-3	1

Tabla 4: Duración de los signos y síntomas de la influenza A H1N1.<sup>26</sup>

Por otra parte los 71 pacientes fueron tratados con inhibidores de la neuroaminidas; 40 con oseltamivir (56.3%) y 31 con zanamivir (43.7%), sin encontrar diferencias significativas en la duración de los síntomas entre los 2 grupos, sin embargo en el estudio

no se especifica la magnitud de la diferencia. En cuanto a la duración de los síntomas una limitante del estudio es que se describen con el uso de antivirales.<sup>26</sup>

La frecuencia y duración de las manifestaciones clínicas fueron similares a las de otras series y aunque los hallazgos son difíciles de generalizar dado lo pequeño de la muestra pueden llegar a ser útiles en el control de un nuevo brote en el futuro.

Un estudio realizado en Macau, China por Zhou y Col,<sup>27</sup> durante el periodo de junio a julio del 2009 que incluyo a 72 pacientes con caso confirmado de influenza mediante prueba positiva a TR-RCP (transcriptasa reversa reacción en cadena de la polimerasa), y caso sospechoso (que se definió como una enfermedad tipo influenza caracterizado por temperatura de 37.5° C y al menos uno de los siguientes síntomas, dolor de garganta, tos, rinorrea o congestión nasal) con historia de haber viajado a un país donde la infección ya ha sido reportada en los 7 días previos. En los 72 casos confirmados se encontró que la fiebre (97.2%) y la tos (77.8%) son las manifestaciones clínicas más frecuentes, mientras que el vómito y las náuseas, fueron los menos comunes.<sup>27</sup>

Es importante tener en cuenta que todos los pacientes en esta serie fueron tratados con oseltamivir, el cuál fue iniciado en las primeras 48 del inicio de la enfermedad, lo que hace imposible identificar si la administración de un inhibidor de neuroaminidasa afecta el curso natural de la enfermedad. En cuanto a la duración de los síntomas se observó que la fiebre tiene una duración media de 3 días (1 a 9 días) y que una vez administrado el Oseltamivir el 80.6% de los pacientes se tornaban a febriles en las siguientes 48 horas y el 48.6% en las primeras 24 horas. Los resultados los podemos ver en la siguiente tabla # 5.<sup>27</sup>

Variables	Caso confirmado Influenza A n: 372	Caso probable Influenza n: 456	OR	CI 95%	valor de p
Tos	336 (90.3%)	240 (52.6%)	8,87	5,89 - 13.38	Menor 0.001
Mialgias	210 (56.5%)	185 (40.6%)	2,18	1,58 - 3,02	Menor 0.001
Fiebre	233 (62.6 %)	199 (43.6%)	1,58	1,23 - 2,02	Menor 0.001
Rinorrea	372 (44.9%)	456 (55.1%)	1,06	0,77 - 1,46	0,727

Tabla # 5: Manifestaciones clínicas iniciales de los pacientes con influenza A H1N1 en Macau China.<sup>27</sup>

La normalización de la temperatura se definió como menor a 37.3° C por al menos 12 horas. Se concluye que en esta serie los pacientes tuvieron un curso leve de la enfermedad además de tener limitaciones, la primera de ellas que los pacientes pueden no ser clínicamente comparables y los resultados generalizables dado las diferencias en las prácticas de manejo hospitalario, así mismo los pacientes sin fiebre no fueron incluidos y por otra parte no fue estudiado la posible resistencia a oseltamivir, el costo potencial y la demanda al sistema de salud del tratamiento temprano con oseltamivir. Así mismo, el de no contar con un grupo control sin administración de antivirales que permita determinar el curso de la enfermedad.<sup>27</sup>

En Korea se realizó un estudio por Kim y Cols, entre noviembre y diciembre del 2009 que incluyo pacientes mayores de 18 años (828 pacientes) de los cuales 372 fueron confirmados por laboratorio. Se estudiaron los diferentes signos y síntomas y se obtuvieron los siguientes resultados: Tabla # 6.<sup>28</sup>

Variables	Caso confirmado Influenza A n: 372	Caso probable Influenza n: 456	OR	CI 95%	valor de p
Tos	336 (90.3%)	240 (52.6%)	8,87	5,89 - 13,38	Menor 0.001
Mialgias	210 (56.5%)	185 (40.6%)	2,18	1,58 - 3,02	Menor 0.001
Fiebre	233 (62.6 %)	199 (43.6%)	1,58	1,23 - 2,02	Menor 0.001
Rinorrea	372 (44.9%)	456 (55.1%)	1,06	0,77 - 1,46	0,727

Tabla # 6: Predictores clínicos de influenza A H1N1, Análisis por regresión logística multivariada.<sup>28</sup>

Este estudio evalúa los predictores clínicos para influenza A H1N1; Se analizaron parámetros clínicos y de laboratorio de los pacientes que fueron admitidos. Los criterios de ingreso eran pacientes mayores de 18 años, con criterio diagnóstico (definido como: Fiebre mayor de 37.8° C. más uno de los siguientes síntomas: congestión nasal, tos, dolor de garganta, cefalea, rinorrea y mialgias menores de 7 días).<sup>28</sup> El síntoma más frecuente reportado en los pacientes positivos A H1N1 fue la tos en 336 (90.3%), seguido por el dolor de garganta en 246, (66.1%) y cefalea en el 66.1% (246), y un total de 139 pacientes (37.4%) no presentaron fiebre. Se reporta que la duración de la fiebre fue de 2.1 días.<sup>28</sup>

El análisis excluyó a personas con historia de contacto con pacientes confirmados con RT-PCR, pacientes a quienes no se les realizó RT-PCR o que haya recibido medicación antiviral previamente. La media de edad fue de 32 años. La mejor variable clínica predictiva de



enfermedad, se determinó por modelos de regresión, calculando especificidad, sensibilidad, valor predictivo positivo y negativo y área bajo la curva.

Los modelos de regresión mostraron que la tos, las mialgias y la fiebre, fueron factores asociados a RT-PCR positiva, con la tos como el mejor síntoma predictivo, el uso de antipiréticos no fue estadísticamente significativo. Tabla # 7 <sup>28</sup>

Criterio	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP	VPN	ABC
Tos	90,3	47,3	58,3	85,7	0,75
Fiebre	62,6	56,4	53,9	64,9	0,65
Mialgias	56,5	59,3	56,3	65,9	0,65
Rinorrea	48,1	59,4	49,2	58,4	0,53
Tos y fiebre	57,5	76,1	66,3	68,7	0,717
Tos y mialgias	51,3	83,3	71,5	67,7	0,744
Tos y rinorrea	43,5	74,1	57,9	61,7	0,652
Fiebre y rinorrea	30,1	83,6	59,9	59,4	0,648
Mialgia y rinorrea	29,6	86	63,2	59,9	0,656
Tos y fiebre o mialgia	73,9	69,5	66,4	76,6	0,765
Tos y fiebre o rinorrea	72,8	61,6	60,8	73,6	0,724
Fiebre y tos o mialgia	59,9	63,2	57	65,9	0,675
Fiebre y tos o rinorrea	59,7	71,1	62,7	68,3	0,707
Mialgia y tos o fiebre	53,8	70,4	59,7	65,1	0,691
Rinorrea y tos o fiebre	45,7	69,1	54,7	60,9	0,644

Tabla # 7: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo(VPN) y área bajo la curva (ABC) de criterios clínicos sugestivos de influenza A H1N1 <sup>28</sup>

En este estudio se puede determinar a la tos como el mejor indicador independiente de la influenza A (H1N1) confirmada por laboratorio, así mismo la combinación de tos con fiebre o mialgias es sugerido como un criterio diagnóstico con mejor sensibilidad que los criterios convencionales. Concluyéndose que en Korea los proveedores de cuidado en

salud deberían considerar a la tos sin fiebre como un síntoma temprano de la enfermedad. Es importante tener en cuenta que en este estudio no se analizaron los subtipos de influenza, así como la presencia de otros patógenos no virales, siendo otra de sus desventajas que al ser una muestra pequeña y no incluir niños, no representa las características completas de la infección por influenza A (H1N1).<sup>28</sup>

En el estudio de Ong y Cols,<sup>29</sup> seleccionaron 100 pacientes mayores de 16 años con enfermedad por influenza confirmada por PCR en el periodo de 27 de abril a junio 27 de 2009 y se aleatorizaron 100 casos no pareados de influenza estacional con PCR negativa. Más de la mitad de casos consultaron al tercer día de enfermedad siendo la fiebre el síntoma más común tanto en aquellos con influenza H1N1 como en la estacional. Se realizó análisis univariado encontrando que ningún síntoma por sí solo es predictivo de influenza, siendo la temperatura mayor a 38.1° C, el que mayor significancia presento con un OR 6.45-(IC 95 3.2-13.4) mientras que la náusea, el vómito y la anorexia fueron relacionados inversamente OR 0.1-(IC 95 0-0.6). En un análisis multivariado usando tanto datos clínicos como de laboratorio se encontró que los pacientes con Influenza H1N1 confirmada por PCR más frecuentemente reportaban febrículas y escalofríos OR 3.8, IC 95% (1.6–9.0); rinorrea OR 2.5, IC 95% (1.2–5.3), y fiebre mayor de 38.1° C OR 6.7, IC 95% (2.7–16.7) que aquellos con infección respiratoria aguda de otra etiología. Así mismo la náusea, el vómito y la anorexia fueron predictores negativos para H1N1 OR 0.1, IC 95% (0–0.3).<sup>29</sup>

Este estudio nuevamente propone la combinación de fiebre y rinorrea como posible criterio diagnóstico, sin embargo las limitaciones de este estudio son la falta de inclusión de la historia de inmunización en el análisis, así como el carácter retrospectivo de la recolección de datos y la falta de inclusión de población pediátrica.<sup>29</sup>

Contrario a la influenza estacional la mayoría de los casos de influenza A H1N1, ocurre en individuos jóvenes, 60% de los casos en menores de 18 años, al parecer este cambio en el grupo etario se debe a que los nacidos antes de 1957 tienen menores niveles de anticuerpos neutralizantes cruzados posiblemente secundarios a exposiciones repetidos a la influenza estacional. Es así que contactos menores de 18 años al parecer son 2 veces más susceptibles.<sup>30</sup>

## **TRATAMIENTO**

Cuatro agentes antivirales específicos para influenza están disponibles en la actualidad. Estos son: amantadina, rimantadina, zanamivir y oseltamivir. Los dos últimos pertenecen a la clase de los inhibidores de las neuroaminidasa y son activos contra la influenza A y B, mientras que la amantadina y la rimantadina sólo lo son contra la influenza A. La cepa circulante 2009 H1N1 es resistente a los adamantanos por lo que estos no están recomendados ni para profilaxis ni tratamiento en el momento.<sup>19</sup>

En cuanto a eficacia y seguridad de los antivirales diversos estudios controlados y randomizados especialmente en pacientes de manejo ambulatorio han demostrado que tanto el oseltamivir como el zanamivir reducen la duración de la enfermedad no complicada en aproximadamente 1 día cuando son administrados en las primeras 48 horas de enfermedad.

En población pediátrica un estudio controlado aleatorizado, doble ciego, con 408 niños (entre 1 y 3 años) con influenza estacional durante la temporada 2007 - 2008 (cepa predominante la A H1N1) y 2008 - 2009 (cepa predominante A H3N2) que recibieron oseltamivir vs placebo, fueron seguidos por 21 días a través de un diario de síntomas así como por visitas periódicas.

Observando que el inicio de oseltamivir en las primeras 12 horas reduce la incidencia de otitis media aguda en 85% con un IC 95% (25-97), cuando se inició en las primeras 24 horas disminuyó la duración media de la enfermedad en 3.5 días (3 vs. 6.5 días,  $p=0.002$ ) en todos los niños y en 4 días en aquellos no vacunados (3.4 vs. 7.3,  $P:0.006$ ).<sup>19,31</sup> En sujetos en quienes se inició el tratamiento posterior a 2 días de inicio de la enfermedad el tratamiento se reportó con efecto mínimo o nulo. Es así que este estudio demuestra que el tratamiento con oseltamivir iniciado en las primeras 24 horas de enfermedad provee beneficios a los niños infectados con influenza A.

Estudios observacionales han determinado que el oseltamivir reduce los desenlaces severos de los pacientes hospitalizados con influenza, es así que un estudio prospectivo entre 327 pacientes adultos hospitalizados, el análisis multivariado evidenció una reducción significativa en el riesgo de muerte a los 15 días de hospitalización OR 0.2; IC 95% (0.1 - 0.8).<sup>19,32</sup> El tratamiento antiviral es recomendado tan pronto como sea posible para todas las personas con influenza confirmada o sospecha que requieran hospitalización o que tengan enfermedad crónica complicada, progresiva o severa sin importar el estado de salud previa o la historia de vacunación. No se debe esperar a un diagnóstico etiológico confirmado y se debe garantizar el tratamiento completo incluso en la presencia de un resultado etiológico negativo.<sup>19</sup> En los pacientes ambulatorios el tratamiento con inhibidores de la neuroaminidasa es recomendado para todas aquellas personas con enfermedad sospechosa o confirmada que tengan factores de riesgo para enfermedad severa.

La duración establecida del tratamiento es de 5 días sin embargo en casos de pacientes con enfermedad prolongada o severa así como en inmunocomprometidos, el tiempo de tratamiento puede prolongarse, aunque no hay guías establecidas en cuanto a la duración específica y sigue siendo según criterio médico.

La dosis recomendada de oseltamivir para niños  $\geq 1$  año con peso  $\leq 15$  kg es de 30 mg 2 veces al día. Para niños  $> 15$  kg y hasta 23 kg, la dosis es de 45 mg 2 veces al día. Para aquellos con peso  $> 23$  kg y hasta 40 kg la dosis es de 60 mg 2 veces al día. Para  $>$  de 40 kg la dosis es de 75 mg 2 veces al día. El inicio no debe ser más allá de 48 horas posterior a la

exposición y no constituye un sustituto de la vacunación. Su duración es máximo de 10 días sin embargo la mala adherencia debido a síntomas gastrointestinales es frecuente.

La dosis para quimioprofilaxis para oseltamivir para niños  $\geq 1$  año que pesa  $\leq 15$  kg es de 30 mg una vez al día. Para aquellos con peso entre 15 y 23 kg la dosis es de 45 mg una vez al día. Para niños con peso  $> 23$  kg y hasta 40 kg la dosis es de 60 mg una vez al día. Para los  $> 40$  kg es de 75 mg una vez al día.<sup>19</sup>

## **JUSTIFICACIÓN.**

Ante la presencia de un nuevo virus de influenza A que se ha extendido en forma pandémica por los 5 continentes causando procesos respiratorios con gran morbilidad y mortalidad, es importante realizar un estudio que determinen el curso clínico de la enfermedad en población pediátrica. Varios han sido los estudios a nivel mundial que han descrito los signos y síntomas de la enfermedad por influenza A H1N1, e incluso cuáles de ellos pudieran ser predictores de enfermedad, sin embargo dado que la sintomatología es muy difícil de diferenciarla de otros cuadros respiratorios agudos; no se ha podido establecer un cuadro clínico patognomónico de la misma que apoye al clínico en su evaluación inicial

Por lo que el medico de primer contacto se ve en la necesidad de apoyarse de las pruebas rápidas de diagnóstico no específicas para H1N1 que a la fecha no han demostrado especificidad, sensibilidad y valores predictivos adecuados para la toma de decisión en los servicios de urgencias, por lo que en muchos de los casos se requiere de una herramienta diagnóstica más robusta como RT-PCR para determinar el diagnóstico; con un mayor consumo de tiempo siendo éste de 24 a 48 hrs en el mejor de los casos. Lo que trae como consecuencia un retraso en la administración oportuna de antivirales e incluso de medidas epidemiológicas.

Por lo que es necesario contar con la caracterización del curso clínico de la influenza A H1N1, historia natural de la enfermedad (sin tratamiento antiviral) la duración de cada uno de los signos y síntomas y la detención temprana de asociaciones que nos orienten hacia enfermedad grave; y que sirva como una herramienta clínica que ayude a los médicos y trabajadores de salud en la toma de decisiones en forma temprana para inicio o no de antivirales y/o antibióticos, ingreso o manejo ambulatorio, y la referencias hacia centros más especializados para su tratamiento oportuno, con lo que se mejoraría la atención de la los pacientes pediátricos, y se eviten gastos innecesarios.No existe en Latinoamérica un estudio clínico, que analice el manejo ambulatorio de los pacientes pediátricos con influenza A H1N1, y que reporte el tiempo de duración de los síntomas con y sin uso de antivirales. Así como, la presentación clínica más frecuente y de complicaciones, razón por la que desarrollamos este estudio

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Actualmente existen datos limitados de las características clínicas, epidemiológicas, comorbilidades, en población pediátrica, existiendo la necesidad de generar información de alta calidad, que sea confiable y permita tomar decisiones clínicas oportunas

La necesidad de proveer a los médicos y trabajadores de salud, de herramientas de evaluación clínicas que le permitan en forma temprana diagnosticar la posibilidad de complicaciones en pacientes que no cuenten con factores de riesgo para complicaciones hace necesaria la descripción del curso clínico de la enfermedad, ya que se desconoce en forma precisa cual o cuales de los síntomas serán predictores de complicaciones para inicio temprano de antibioticoterapia o únicamente de tratamiento paliativo que evite gastos onerosos a familiares o a medios hospitalarios.

Los servicios de urgencias son los primeros sitios de atención para pacientes pediátricos que de forma inicial presentan datos de infección de vías aéreas superiores, ya que por facilidad, comodidad, disponibilidad de servicio las 24 horas del día, y por considerarse el lugar idóneo para la atención inicial, le condicionan a sobreesaturarse.

Con la realización de este estudio el medico de primer y segundo nivel podrá tratar de forma adecuada a los pacientes, administrando un tratamiento oportuno en aquellos casos que lo ameriten y reconocerá de forma temprana posibles complicaciones, refiriendo a unidades hospitalarias especializadas con el fin de evitar complicaciones asociadas.

### **Material y Método:**

Diseño:

Estudio observacional, comparativo, ambispectivo, longitudinal

### **OBJETIVOS.**

1. Describir curso clínicos de los pacientes pediátricos con diagnóstico de influenza A H1N1 atendidos en el servicio de urgencias del INP.
2. Evaluar el efecto del uso de antiviral en el curso clínico de los pacientes.

### **HIPOTESIS**

Por tratarse de un estudio observacional no se generó una hipótesis.

**Población objetivo:**

Pacientes pediátricos con datos clínicos sugestivos de influenza

**Población elegible:**

Pacientes pediátricos que soliciten atención en el Departamento de Urgencias del Instituto Nacional de Pediatría con datos clínicos compatibles con enfermedad sugestiva de influenza durante la contingencia epidemiológica

**Criterios de inclusión:**

- Pacientes menores de 18 años
- Cualquier Género
- Firma de consentimiento informado por parte de los padres o tutores
- Pacientes con proceso respiratorio con sospecha de influenza.
- Llenado de cuadernillo de síntomas.
- Pacientes con muestra nasal adecuada para el procedimiento.
- Pacientes con manejo ambulatorio.

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes que se encuentren participando en cualquier otro proyecto de investigación durante el último año
- Debido a que el propósito es describir el curso clínico de la enfermedad, no se excluirán pacientes que presenten enfermedades concomitantes

**Criterios de eliminación**

- Solicitud de alta voluntaria
- Falta de llenado del diario de reporte de síntomas en más del 30%
- No asistencia a la cita de seguimiento o no respondan a la entrevista telefónica.

**DESCRIPCION DEL METODO**

A todo niño con sospecha de influenza (de acuerdo a definición operacional) que solicitó atención en el departamento de Urgencias del Instituto Nacional de Pediatría y cumplió criterios de inclusión se les invitó a participar. Se solicitó la autorización mediante consentimiento informado a participar en el estudio, una vez firmado el consentimiento se otorgó una copia al padre o tutor y se procedió a realizar el llenado de Formato de recolección de datos mediante anamnesis y exploración física completa del paciente.

Se realizó aspirado nasal de ambas fosas nasales con técnica estandarizada. Se vertió el esputo en dos alícuotas estériles. En la primera, se realizó prueba rápida (Quick view, Directigen o Binax Now), reportándose el resultado de prueba rápida en el formato de

recolección, evaluándose tanto la presentación clínica del paciente como el resultado de la prueba rápida por parte del médico designado por el servicio de infectología quien decidió el manejo ya sea con tratamiento antiviral o sintomático de acuerdo a lo propuesto por las normas de la CDC para el manejo de la influenza pandémica. La segunda alícuota se envió a refrigeración a menos 70°C para posterior envío al laboratorio del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición para la determinación de RT-PCR para influenza A H1N1.

En aquellos pacientes en quienes se determinó que por sus características clínicas podrían ser manejados en forma ambulatoria y no contaban con factores de riesgo, se instruyó a la madre en el llenado del cuadernillo de síntomas de seguimiento y se le citó a los 5 días para su revisión por el personal estandarizado para revisión clínica del paciente y del llenado del cuadernillo de síntomas, en los casos donde se encontraron inconsistencias se realizó la corrección de acuerdo a GCP, señalizando los errores con fecha e iniciales del revisor. Al momento de la revisión, se correlacionaron los datos reportados en el formato de recolección de datos durante la evaluación inicial con los síntomas reportados por la madre. Para asegurar apego y evitar pérdidas al seguimiento se realizaron por parte del personal asignado al estudio, llamadas telefónicas al tercer día para recordarles la fecha y hora de su cita. Asimismo en aquellos familiares que por motivos económicos o personales no pudieron acudir se llevó a cabo la entrevista telefónica. Se consideró pérdida en aquellos que después de tres intentos de llamadas no se pudieran contactar.

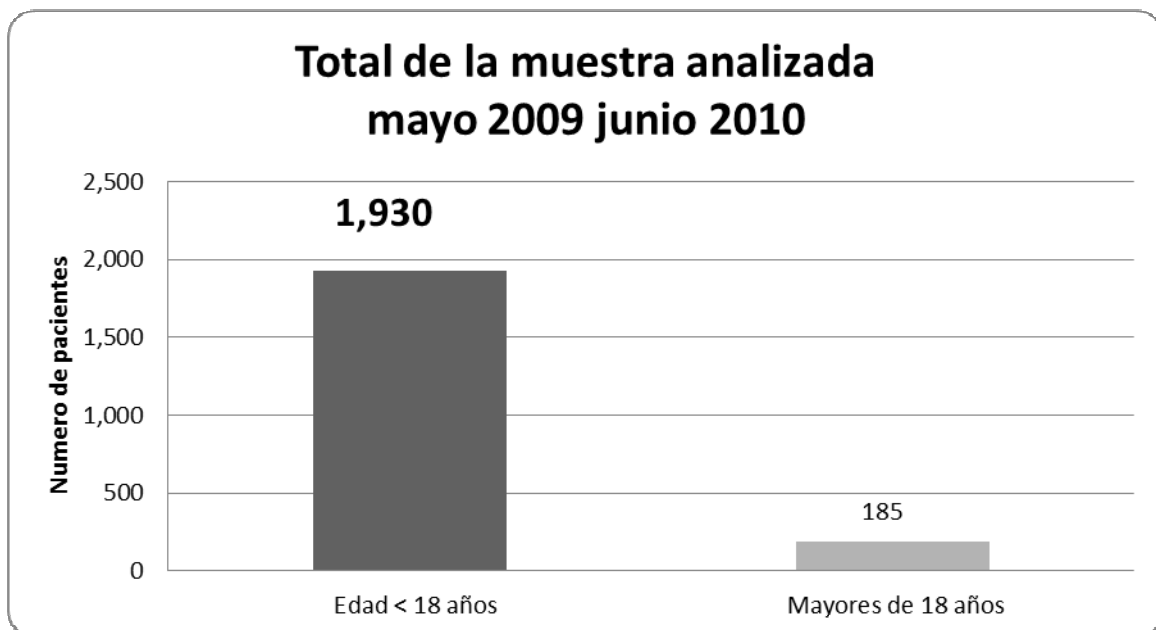
En los pacientes que durante la evaluación inicial se determinó que cursan con dificultad respiratoria y/o alteraciones hemodinámicas, se asignó al área de aislamiento designado para tal efecto en el área de pre hospitalización, realizándose un procedimiento de solicitud de consentimiento informado ya descrito y dependiendo de sus condiciones clínicas se valoró su egreso o su ingreso a área hospitalaria entregándose al padre y/o TUTOR el cuadernillo de síntomas en el cual realizó el llenado del diario y se notificó el momento del egreso para la revisión al quinto día al personal asignado al estudio o en caso de que permaneciera hospitalizado durante más tiempo de igual forma el personal del estudio dió el seguimiento. Realizando el mismo procedimiento para la obtención de consentimiento informado así como apegados a GCP en caso de errores para su corrección en el diario de síntomas de seguimiento.

## Resultados

Durante el periodo de estudio se atendió un total de 2, 115 pacientes en el Departamento de Urgencias del Instituto Nacional de Pediatría, con sospecha clínica y epidemiológica de influenza de acuerdo a la definición operacional, el cual se extiende de mayo del 2009 a junio del 2010, tiempo durante el cual se declaró la emergencia epidemiológica por parte de la Secretaria de Salud y la OMS de la Pandemia de influenza A H1N1 en México y en el mundo.

Durante este lapso, se atendieron a 1,930 pacientes de un mes a 18 años de edad y 185 adultos dentro de los que se encuentra personal de la institución y familiares de los pacientes en apoyo a la contingencia que vivía el país. Ver Gráfico # 2

Grafica # 2 : Total de pacientes analizados.

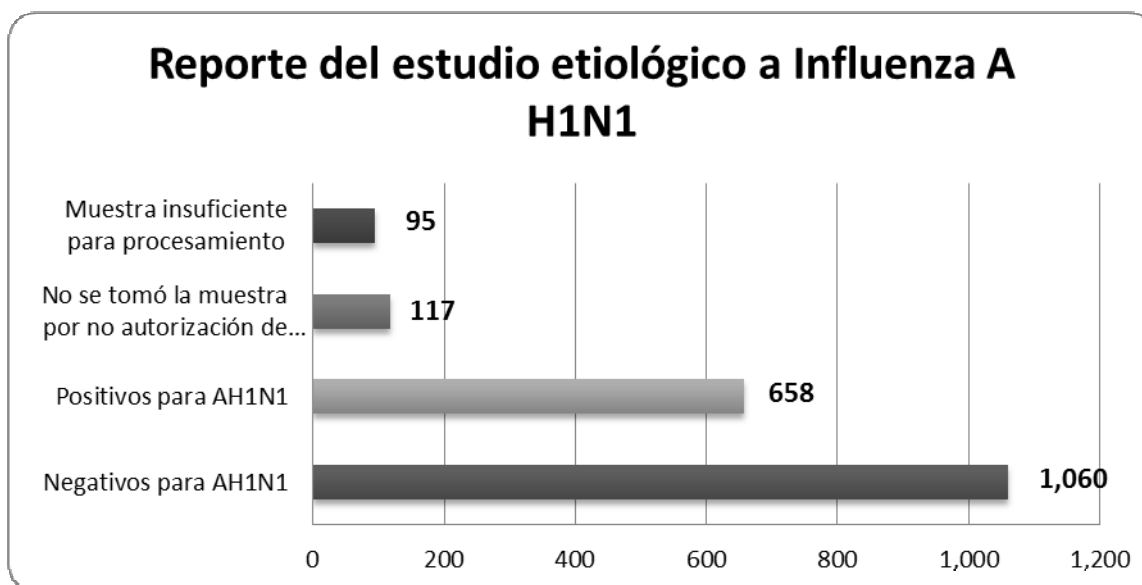


De los 1,930 pacientes que corresponde a los menores de 18 años de edad, 117 (6%) no se autorizó la toma de muestra por los padres o tutores y en el 4.9% (95 pacientes) no pudo ser procesada la muestra por ser insuficiente.

Del total de muestras obtenidas y procesadas mediante la herramienta diagnostica de RT-PCR de la población pediátrica en estudio, que corresponde a 1,718, se reportaron 658 que corresponde al 38% como resultado positivo para Influenza A H1N1 y 1,060 el 62% como negativo a influenza A H1N1 como se observa en el grafico # 3.



Grafico # 3: Reporte del estudio etiologico a influenza A H1N1.



De los 1,209 pacientes, se incluyeron para este reporte preliminar, aquellos pacientes ambulatorios en los que se documentó la evolución clínica de la enfermedad, de los cuales el 48% (497) fueron negativos y el 52% (532) positivos a influenza A H1N1. Ver tabla 8

Tabla 8. Distribución de la Muestra Analizada (Pacientes Ambulatorios).

Características de la Muestra	N
<i>Reporte del seguimiento con reporte de prueba etiológica para AH1N1 (n=1,718)</i>	
• Reportes entre los pacientes negativos a AH1N1 (n=1,060)	497
• Reportes entre los pacientes positivos a AH1N1 (n=658)	532

Tabla # 8: Análisis del seguimiento ajustado por el reporte de Infección por AH1N1.

En estos pacientes ambulatorios, como está referido en la sección de material y métodos, se les entrego un diario de síntomas diferenciado por días y con una escala objetiva para el reporte diario por el cuidador, adiestrándose a los familiares en el correcto llenado del mismo. Los pacientes fueron citados al quinto día posterior al ingreso del estudio para evaluar la evolución de la enfermedad y el correcto llenado del diario, así como fomentar

el apego. Sin embargo en algunos casos se realizó la recolección de los síntomas mediante llamada telefónica directamente al padre o tutor. Se consideró pérdida en aquellos que después de tres intentos de llamadas no se pudieran contactar.

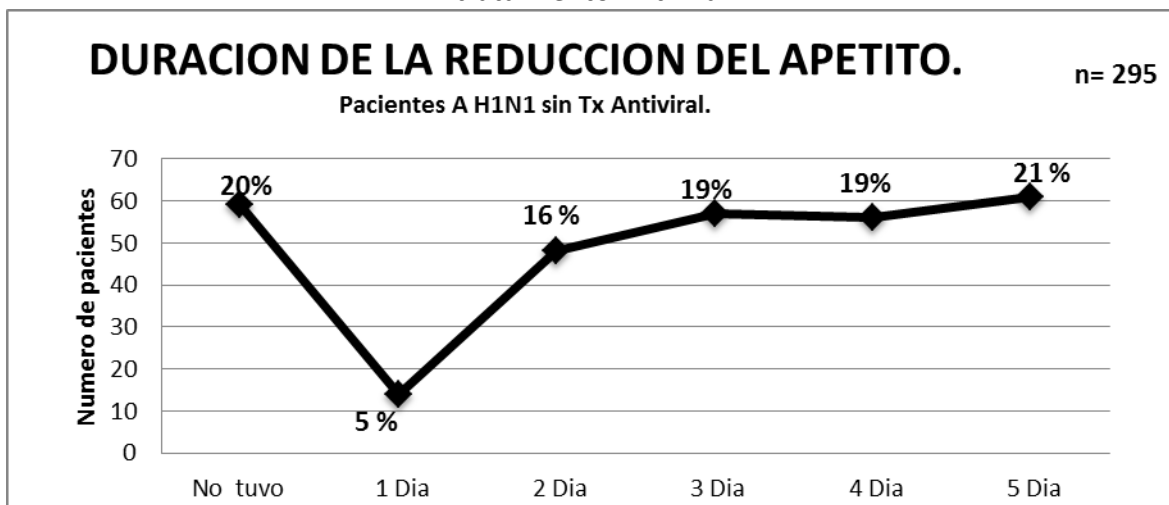
De los 526 pacientes positivos a influenza AH1N1 con diario de síntomas completo, 231 (44%) recibieron tratamiento antiviral y 295 (56%) no tuvieron. Se eliminaron 6 pacientes por llenado inadecuado.

La edad promedio en el total de esta muestra fue de  $6.0 \pm 4.7$  años, con una edad significativamente mayor entre los pacientes positivos a A H1N1 ( $7.8 \pm 4.6$  años vs.  $4.9 \pm 4.5$  años,  $p < 0.001$ ).

Los síntomas a evaluar por parte del cuidador fueron reducción del apetito, fiebre, cefalea, irritabilidad, accesos de tos, estornudos, rinorrea, congestión nasal, dolor osteoarticular, ojos enrojecidos, disfonía, dificultad para respirar, cianosis, y odinofagia.

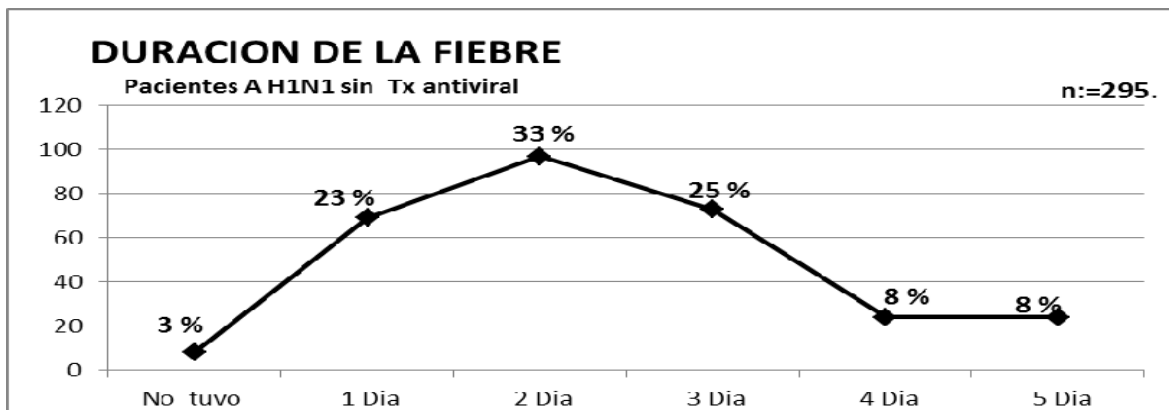
De cada uno de los síntomas se evaluaron aquellos pacientes positivos a influenza A H1N1 y que no recibieron tratamiento antiviral, por ser los que describen mejor la historia natural de la misma, mostrando cuantos de ellos no presentaron el dato así como el porcentaje de pacientes en los cuales dejó de presentar el síntoma durante los días de evolución de la enfermedad.

Grafico # 4: Días de duración del rechazo a la vía oral en los pacientes A H1N1 sin tratamiento Antiviral.



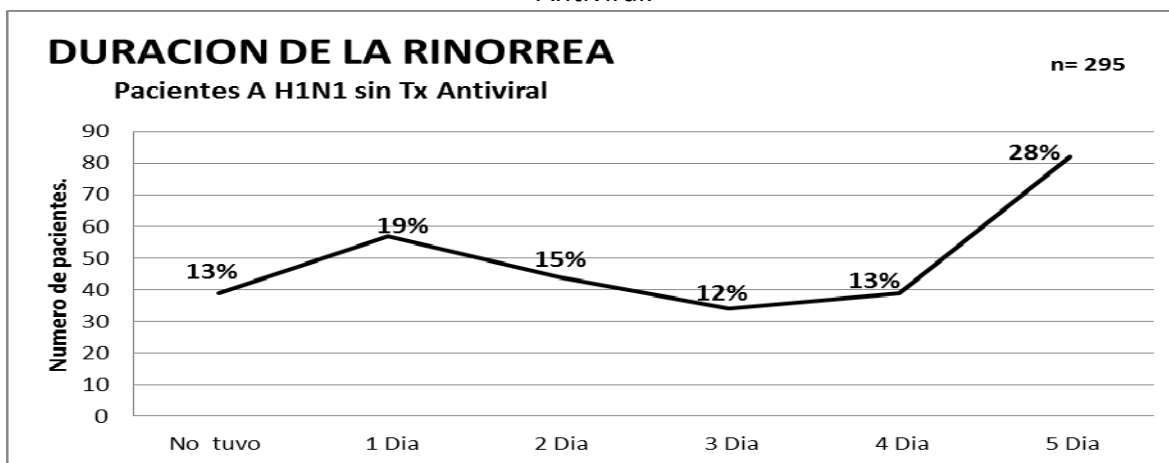
En el grafico # 4, se analiza la duración de los síntomas observando que el 20% de los pacientes no presentaron rechazo a la vía oral, ni malestar general. Y el restante 80% de los pacientes se observa que el 54% la duración es entre 2 y 4 días, y solo en el 21% de los casos la sintomatología duró 5 días. La media reportada fue de 2.74 días IC 95% (2.08-3.40). A diferencia de 2.32 días en aquellos que recibieron tratamiento como se observa en el grafico 24

Grafico # 5: Días de duración de la fiebre en los pacientes A H1N1, sin tratamiento antiviral.



De 295 pacientes analizados la fiebre es el síntoma más frecuentemente observado entre la población pediátrica, ya que solo un 3 %, refirieron no haberlo presentado como se observa en el grafico # 5. Para el primer día se reporta desaparecida en 69 pacientes (23%), y en el 33% de los casos (97 pacientes) la fiebre tuvo una duración de dos días, para el tercer día desaparece en el 25 % de la muestra. Finalmente solo en 24 pacientes la fiebre presenta una duración de cuatro y cinco días respectivamente. La media reportada es de 2.36 días con un IC 95% (1.8 a 2.92). A diferencia de 1.91 días en la población que recibió tratamiento y positivos a influenza A H1N1

Grafico # 6: Días de duración de la Rinorrea en los pacientes A H1N1 sin tratamiento Antiviral.



En cuanto a la evolución de la rinorrea, 39 pacientes (13%) no la reportan. En 57 pacientes (19%) dura un día, en 44 pacientes (15%) 2 días, en 34 pacientes 3 días, 39 reportan una duración de 4 días y solo un 28% de los pacientes reportaron una duración de 5 días, ver gráfico 6. La media reportada es de 2.75 días con un IC al 95% (2.09-3.41) vs 1.97 días en aquellos pacientes que recibieron antiviral.

Grafico # 7: Días de duración de la hiperemia conjuntival en los pacientes A H1N1 sin tratamiento Antiviral.

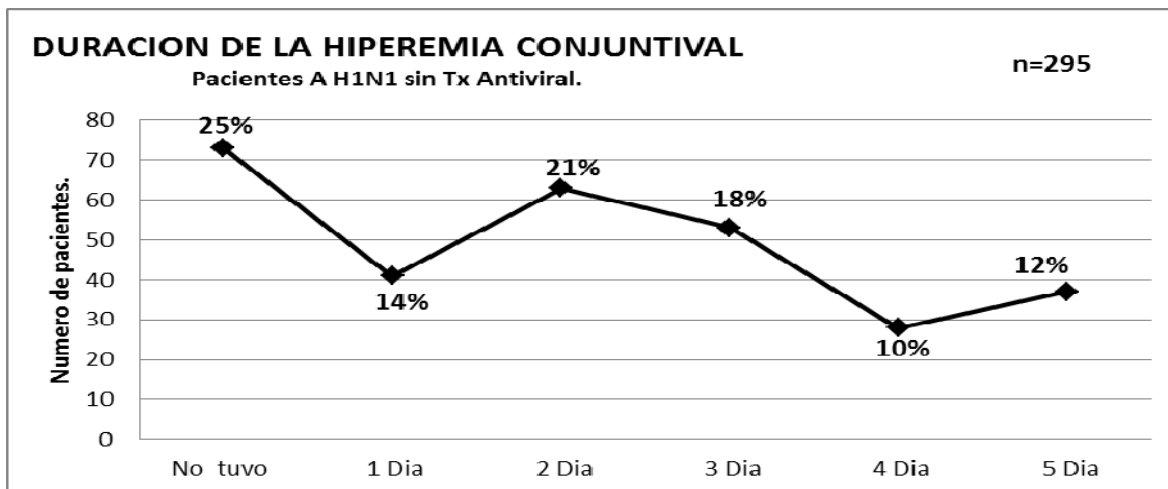
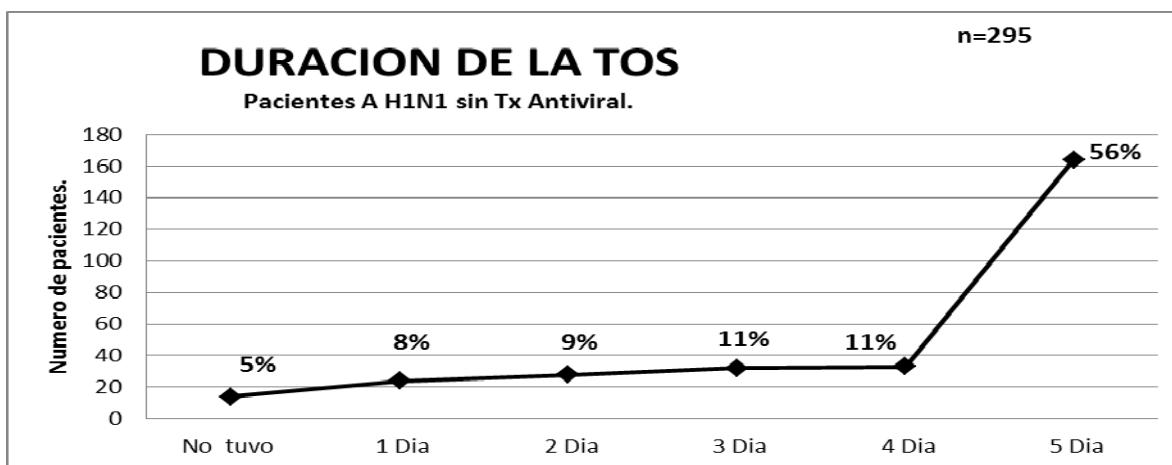


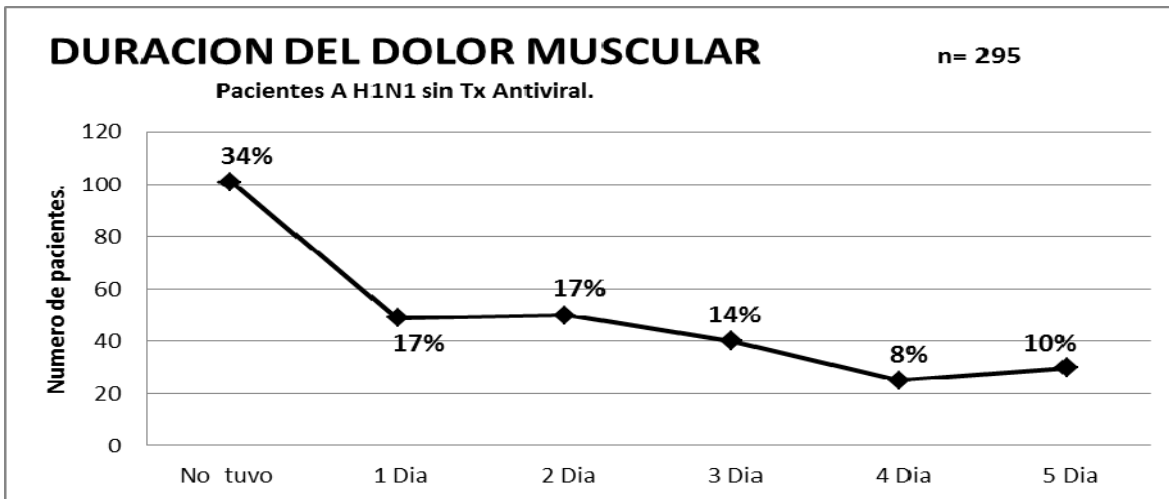
Grafico # 7: La hiperemia conjuntival es de los síntomas menos frecuente e incluso 73 pacientes que corresponde al 25% de la muestra refieren no haberlo presentado. Y el 53% de aquellos que lo presentaron, desapareció en los primeros 3 días de evolución. Solo en un 22% de los casos la hiperemia duró más de 3 días. La media reportada fue de 2.11 día con un IC 95% (1.59-2.63), a diferencia de los pacientes bajo tratamiento que se reporta de 1.53 días.

Grafico # 8: Días de duración de la Tos en los pacientes A H1N1 sin tratamiento antiviral.



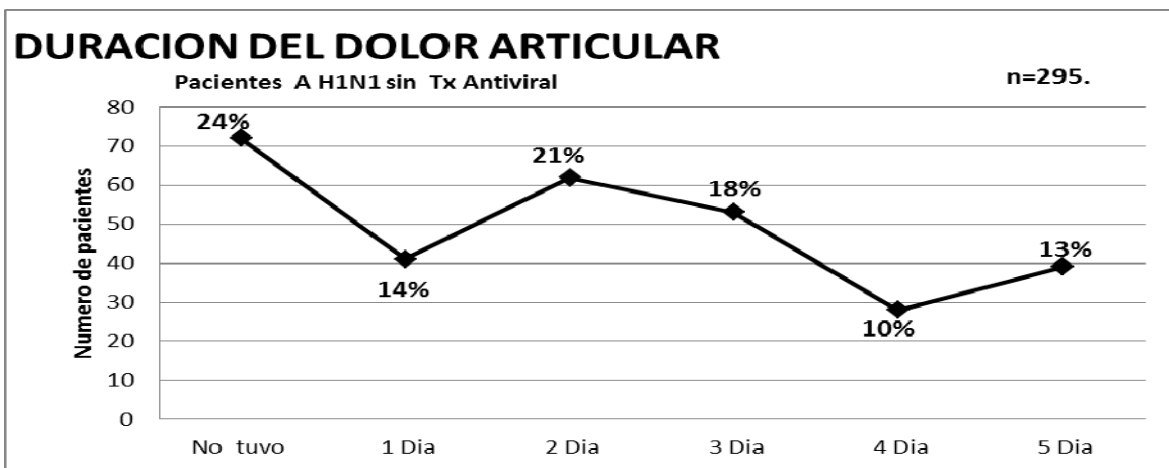
En el grafico número 8, se describe el seguimiento de 295 pacientes, observando que en más de la mitad de los casos (56%) la tos se mantuvo presente hasta el quinto día de evolución, reportándose como el síntoma con mayor duración. Únicamente el 5% (14 pacientes) no reportaron la presencia de tos desde el inicio del cuadro clínica. En el resto 39% la duración se reporta entre dos y cuatro días. La media fue de 3.83 con un IC 95% (2.73-4.71). El grupo bajo tratamiento antiviral y positivos a influenza A H1N1 se reporta una media de 3.16 días.

Grafico # 9: Días de duración del dolor muscular en los pacientes A H1N1 sin tratamiento Antiviral.



Observamos que 101 pacientes (34%) de la muestra no presentaron dolor muscular en su sintomatología manteniéndose como uno de los síntomas menos reportados. La evolución se reporta como sigue: 49 pacientes que corresponde al 17% presentaron una duración de 1 día, 50 pacientes de dos días, 53 pacientes de tres días, 28 pacientes de 4 días, y únicamente 39 pacientes reportaron una duración de cinco días. La media observada fue de 1.75 días IC 95 % (1.31-2.20). Con un promedio de 1.3 en los pacientes positivos que recibieron tratamiento

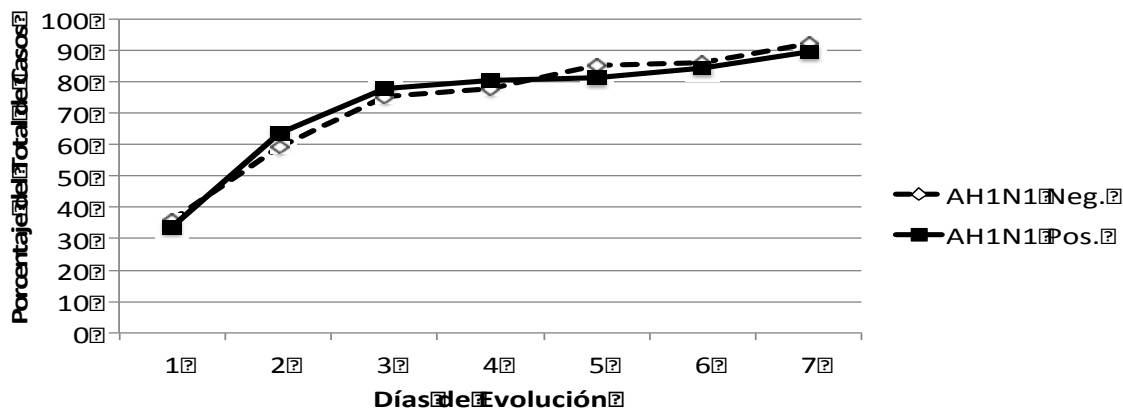
Grafica #10: Días de duración del dolor articular en los pacientes A H1N1 sin tratamiento Antiviral.



La curva correspondiente a la duración del dolor articular, la cual reporta que el 24 % de los pacientes no refirieron la presencia de este síntoma, presentándose una reducción progresiva de la sintomatología. Para el tercer día había desaparecido en el 59 % de los pacientes. Presentando una duración de cinco días únicamente en 39 de ellos. La media observada fue de 2.13 días con un IC al 95 % (1.61-2.66) vs. 0.95 días en aquellos en los cuales se administró tratamiento.

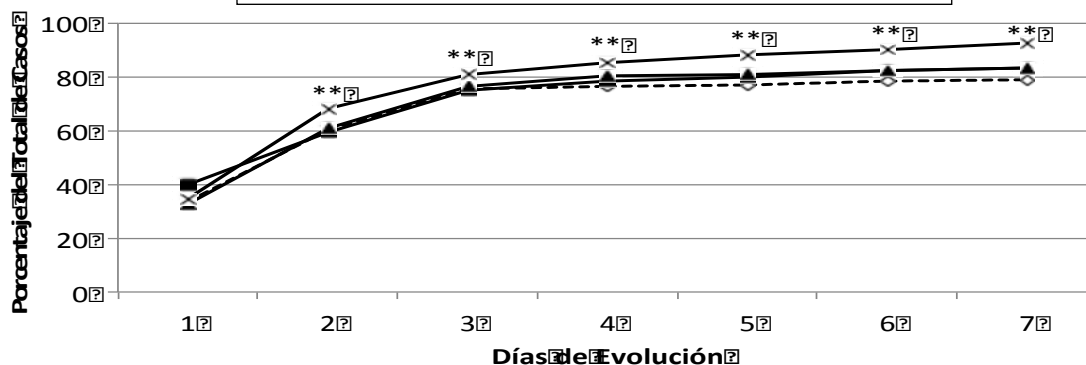
Al analizar la evolución de la sintomatología por grupo, observamos en los 497 niños con AH1N1 negativos y en los 526 niños con AH1N1, una mejoría paulatina en el rechazo a la vía oral, entre el primer día y el tercer día de seguimiento, alcanzándose un 80% de mejoría para el cuarto día, sin diferencias en cuanto a la presencia de AH1N1; sin embargo cuando analizamos las diferencia en relación con la administración o no de Oseltamivir, identificamos diferencias clínica y estadísticamente significativas con una mejor evolución en los niños positivos a AH1N1 que recibieron el tratamiento  $p < 0.05$ . (Grafico. 11 y 12)

Grafico # 11: Mejoría del Rechazo a la vía oral.



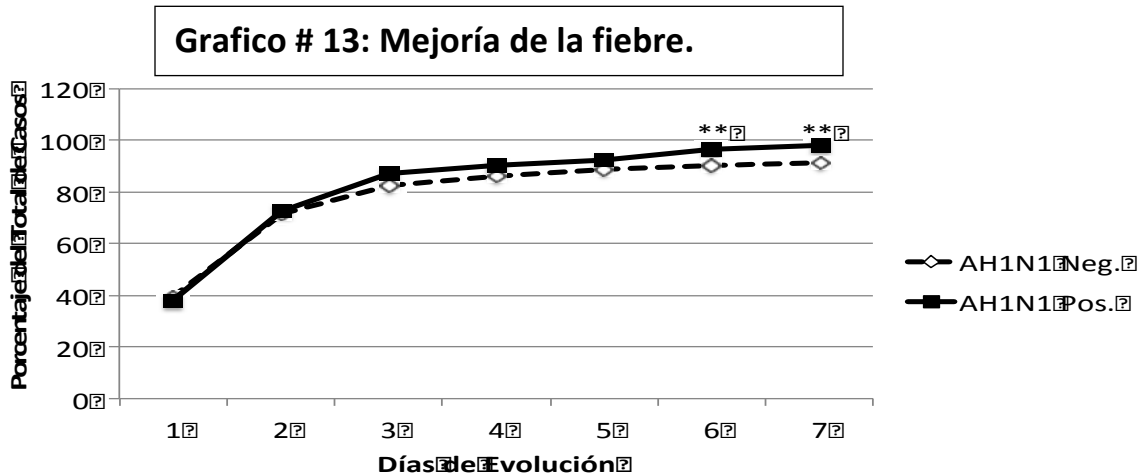
\*Las líneas representan la suma de los pacientes en quienes el íntoma no se presentó, desapareció o mejoró. El complemento de cada línea es la suma de los pacientes en quienes el íntoma se mantuvo sin cambios, apareció o empeoró.

Grafico # 12: Mejoría del rechazo a la vía oral.

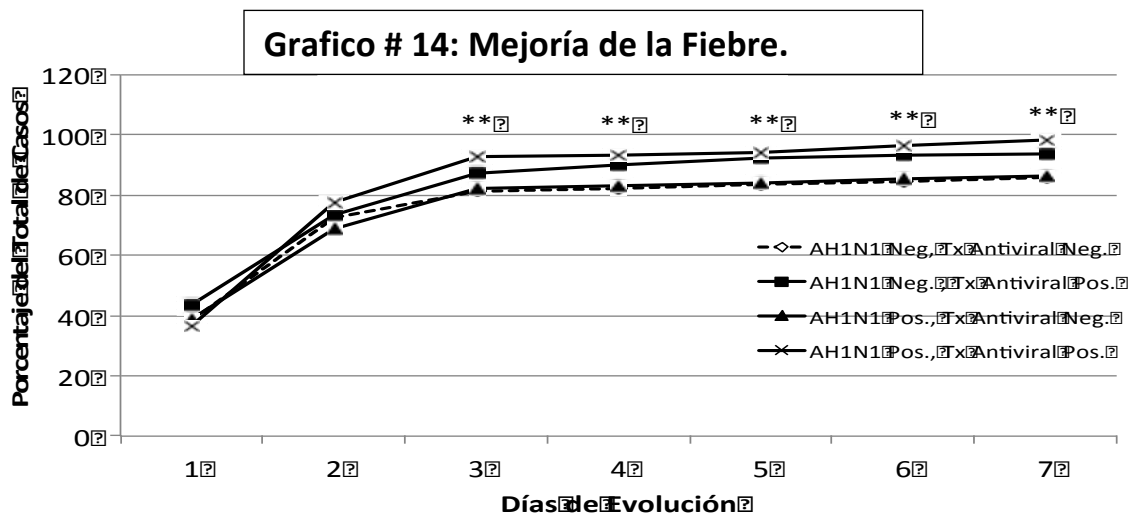


\*Las líneas representan la suma de los pacientes en quienes el íntoma no se presentó, desapareció o mejoró. El complemento de cada línea es la suma de los pacientes en quienes el íntoma se mantuvo sin cambios, apareció o empeoró. \*\* $p < 0.05$

En relación con la evolución de la fiebre observamos una mejoría apenas alrededor del 30% para el primer día de seguimiento, incrementando a un 80% para el tercer día y con diferencias significativas entre los niños con AH1N1 negativo y los positivos a AH1N1 a partir del sexto día de seguimiento. A diferencia de ello, observamos una diferencia clínica y estadísticamente significativa en relación con el tratamiento establecido, con una mejor evolución en los dos grupos de pacientes que recibieron Oseltamivir  $p < 0.05$ . (Gra. 13 y 14)

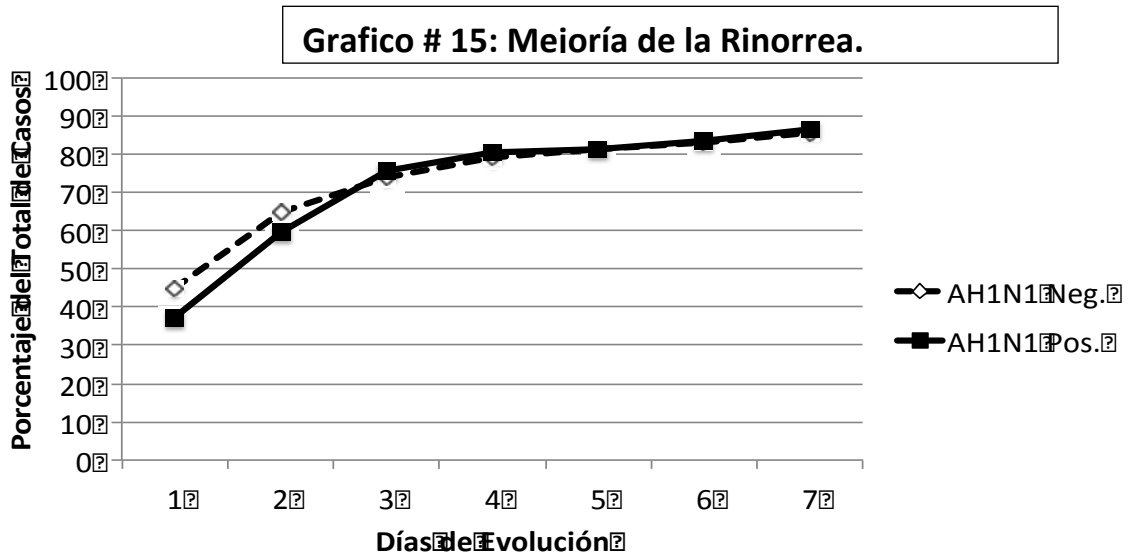


\*Las líneas representan la suma de los pacientes en quienes el síntoma no se presentó, desapareció o mejoró. El complemento de cada línea es la suma de los pacientes en quienes el síntoma se mantuvo sin cambios, apareció o empeoró.

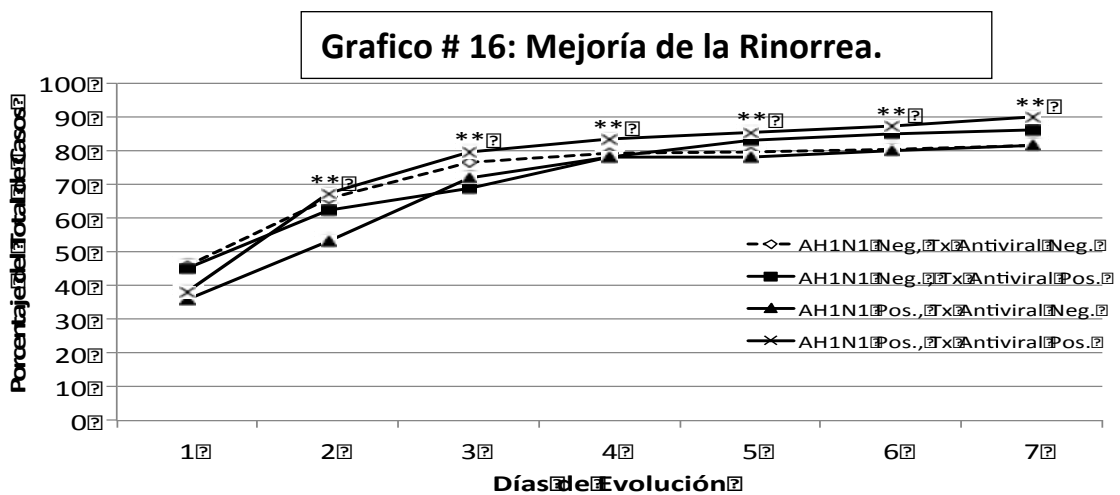


\*Las líneas representan la suma de los pacientes en quienes el síntoma no se presentó, desapareció o mejoró. El complemento de cada línea es la suma de los pacientes en quienes el síntoma se mantuvo sin cambios, apareció o empeoró. \*  $p < 0.05$

En relación con la evolución de la rinorrea el 60% de los pacientes mejoraron al segundo día, incrementándose al 80% al cuarto día, sin observarse diferencias en relación con la presencia de AH1N1. Sin embargo al comparar los grupos en relación con el tratamiento recibido, la evolución fue significativamente mejor en los dos grupos que recibieron Oseltamivir  $p < 0.05$  (Grafico # 15 y 16)



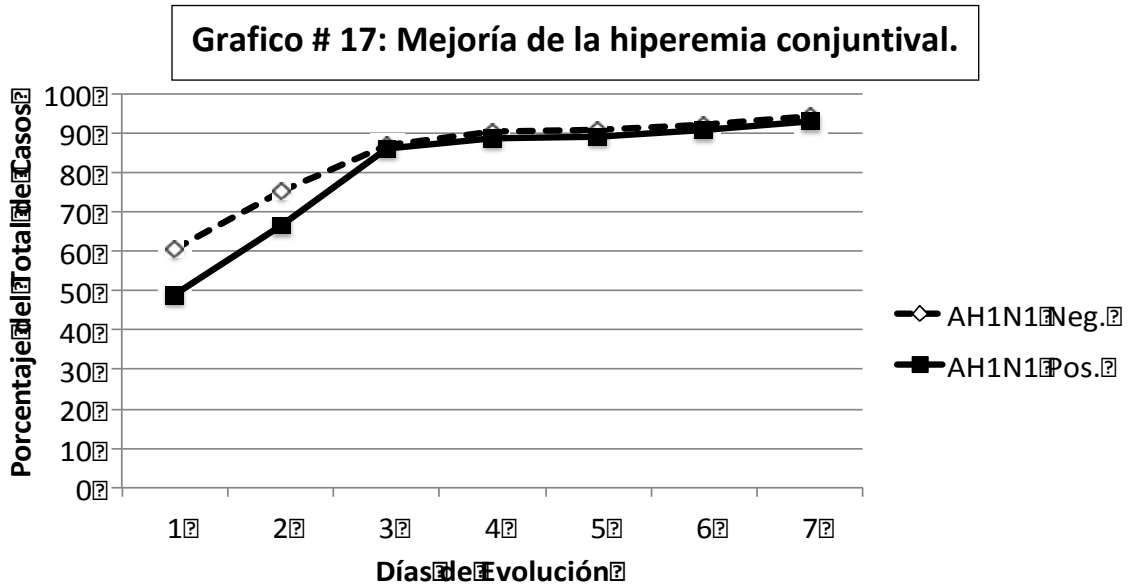
\*Las líneas representan la suma de los pacientes en quienes el síntoma no se presentó, desapareció o mejoró. El complemento de cada línea es la suma de los pacientes en quienes el síntoma se mantuvo sin cambios, apareció o empeoró. \*  $p < 0.05$



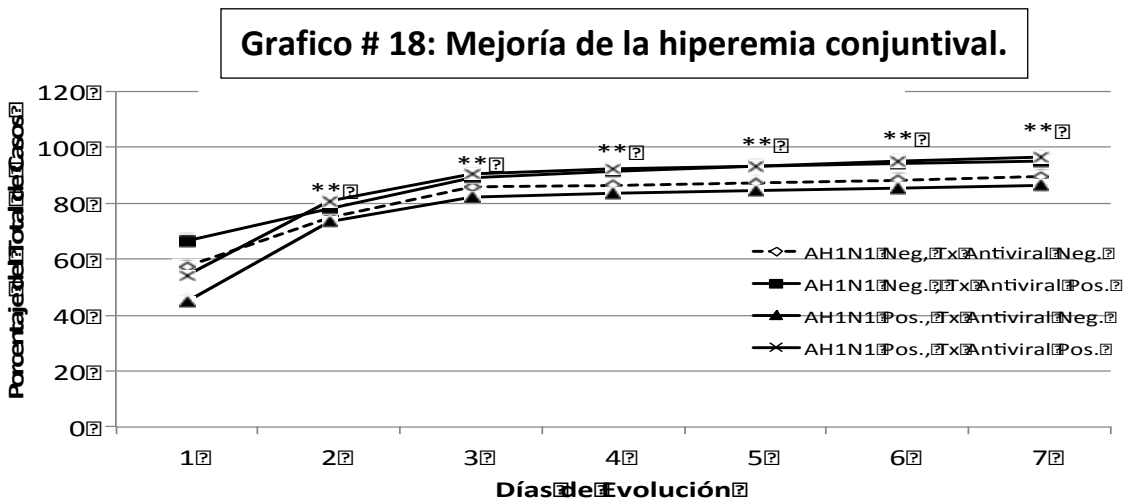
\*Las líneas representan la suma de los pacientes en quienes el síntoma no se presentó, desapareció o mejoró. El complemento de cada línea es la suma de los pacientes en quienes el síntoma se mantuvo sin cambios, apareció o empeoró. \*  $p < 0.05$



En relación con la mejoría de la hiperemia conjuntival, alrededor del 70% mejoraron para el segundo día de seguimiento, sin diferencias en relación con la presencia de AH1N1. La administración de Oseltamivir, redujo significativamente la duración de la hiperemia. (Gra. 17 y 18)



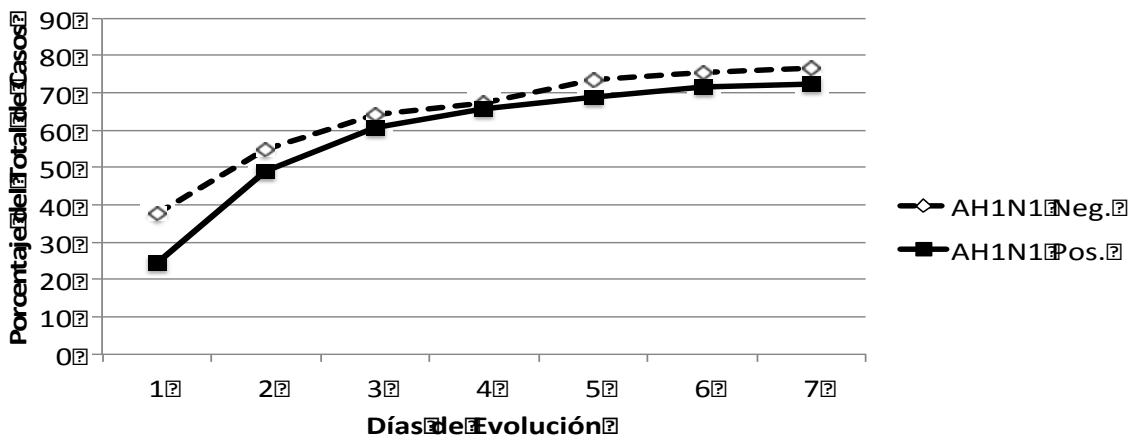
\*Las líneas representan la suma de los pacientes en quienes el síntoma no se presentó, desapareció o mejoró. El complemento de cada línea es la suma de los pacientes en quienes el síntoma se mantuvo sin cambios, apareció o empeoró. \*p < 0.05



\*Las líneas representan la suma de los pacientes en quienes el síntoma no se presentó, desapareció o mejoró. El complemento de cada línea es la suma de los pacientes en quienes el síntoma se mantuvo sin cambios, apareció o empeoró. \*p < 0.05

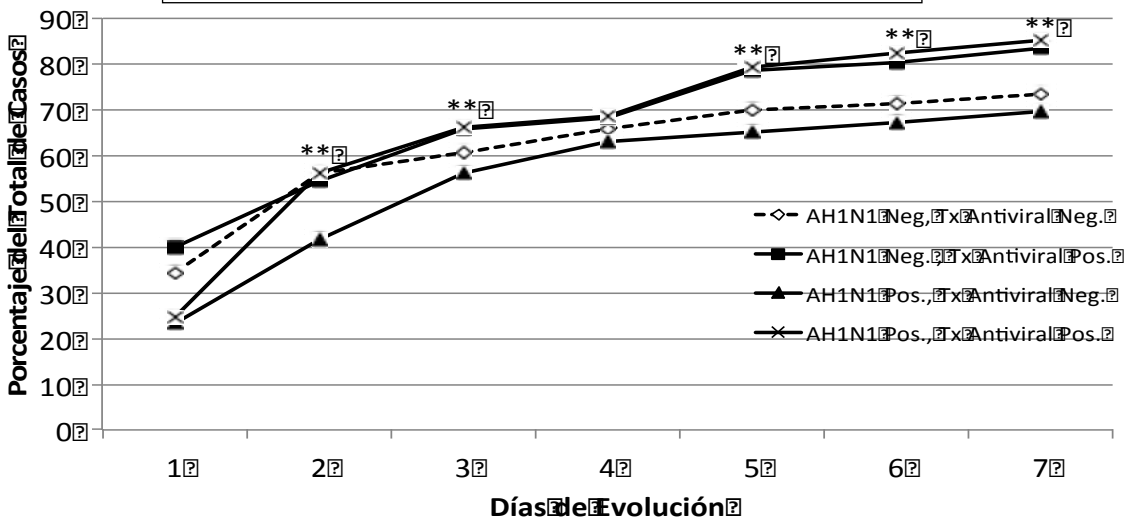
En relación con la mejoría de los accesos tusígenos, el 60% de los pacientes presentaron mejoría al tercer día, sin observarse diferencias en relación con la presencia de AH1N1. Los pacientes que recibieron Oseltamivir, presentaron una evolución más rápida en relación con los grupos control  $p < 0.05$ . (Grafico # 19 y 20)

**Grafico # 19: Mejoría de los accesos tusígenos.**



\*Las líneas representan la suma de los pacientes en quienes el síntoma no se presentó, desapareció o mejoró. El complemento de cada línea es la suma de los pacientes en quienes el síntoma se mantuvo sin cambios, apareció o empeoró. \*\* $p < 0.05$

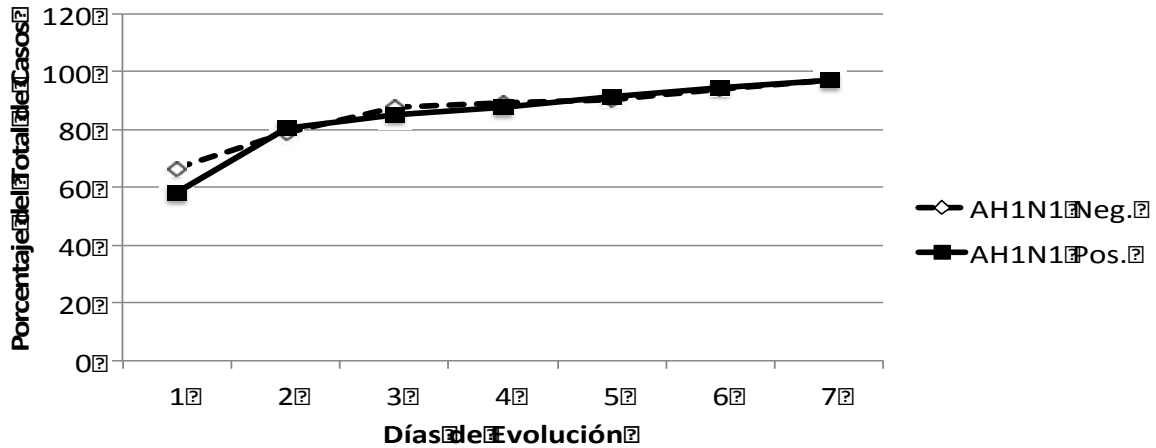
**Grafico # 20: Mejoría de los accesos tusígenos.**



\*Las líneas representan la suma de los pacientes en quienes el síntoma no se presentó, desapareció o mejoró. El complemento de cada línea es la suma de los pacientes en quienes el síntoma se mantuvo sin cambios, apareció o empeoró. \*\*\* $p < 0.05$

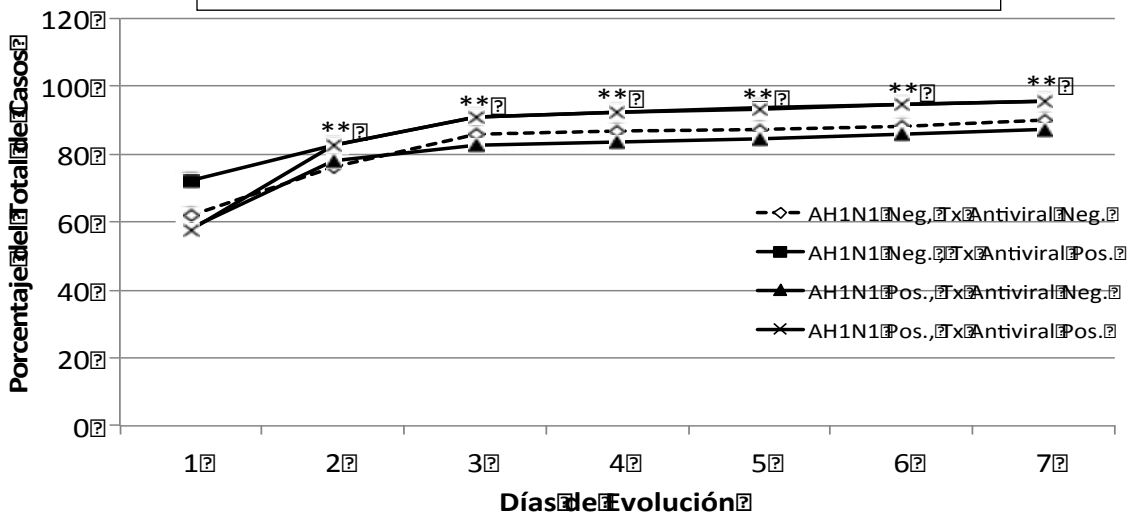
En relación con la evolución del dolor musculo-articular, el 80% de los pacientes presentaron mejoría al segundo día, sin observarse diferencias en relación con la presencia de AH1N1. Los pacientes que recibieron Oseltamivir, presentaron una evolución más rápida en relación con los grupos control  $p < 0.05$  (Grafico # 21 y 22)

**Grafico # 21: Mejoría del dolor musculo articular.**



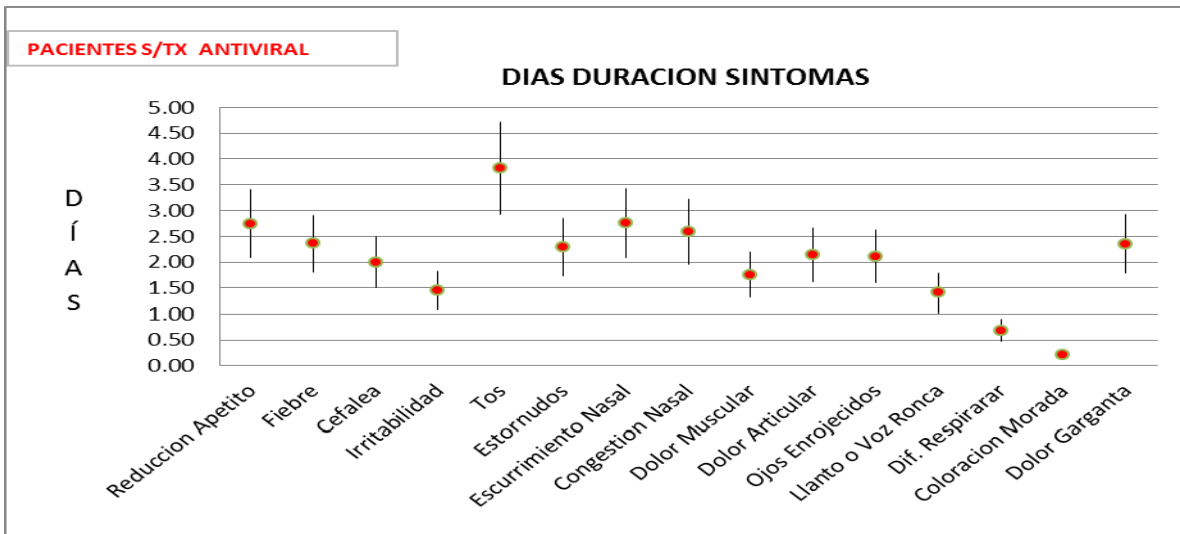
\*Las líneas representan la suma de los pacientes en quienes el síntoma no se presentó, desapareció o mejoró. El complemento de cada línea es la suma de los pacientes en quienes el síntoma se mantuvo sin cambios, desapareció o empeoró. \*  $p < 0.05$

**Grafico # 22: Mejoría del dolor musculo-articular.**

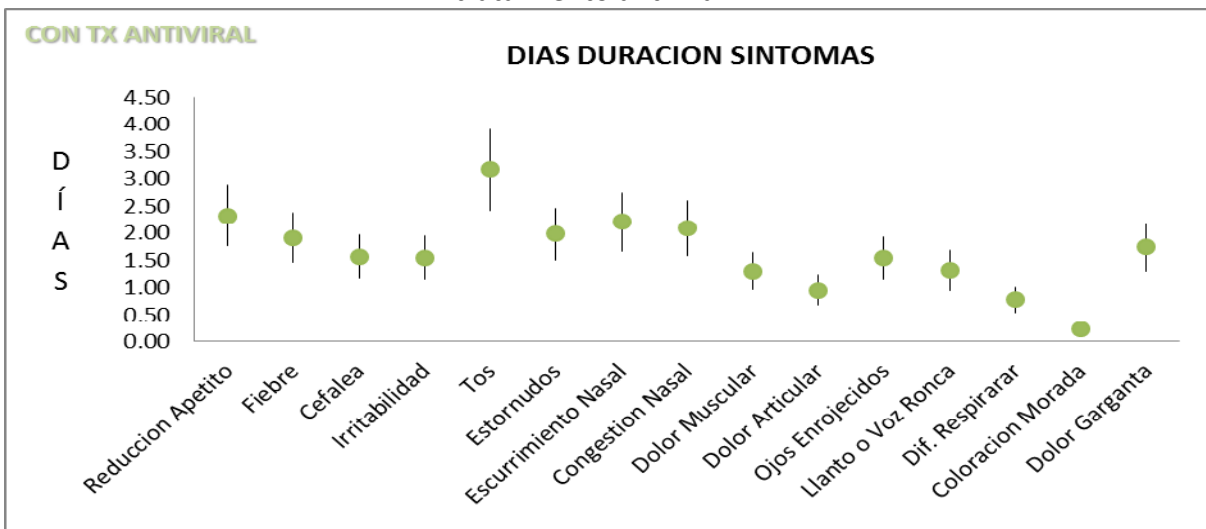


\*Las líneas representan la suma de los pacientes en quienes el síntoma no se presentó, desapareció o mejoró. El complemento de cada línea es la suma de los pacientes en quienes el síntoma se mantuvo sin cambios, desapareció o empeoró. \*  $p < 0.05$

Grafica # 23: Duración promedio de los síntomas en los pacientes A H1N1, sin tratamiento antiviral.



Grafica # 24: Duración promedio de los síntomas en los pacientes A H1N1, con tratamiento antiviral.



Al realizar la comparación de los síntomas en forma conjunta, entre aquellos pacientes que recibieron tratamiento vs lo que no se les ministró, el total de los síntomas disminuyó en un promedio de 2 a 3 días. Los datos de dificultad respiratoria y cianosis disminuyeron al momento de las primeras intervenciones en el servicio de urgencias, posterior al manejo adecuado de secreciones y adiestramiento al familiar. Se observa como dato predominante a la tos posterior al cuarto día en ambos grupos independientemente de haber o no, recibido tratamiento antiviral, desconociéndose el tiempo preciso de duración total, siendo probable que la persistencia de este síntoma sea durante tiempo más prolongado a una semana.

## CONCLUSIONES:

Nuestro estudio y reporte preliminar, describe la presentación, evolución y duración de los síntomas más frecuentemente observados en los pacientes ambulatorios con influenza A H1N1, con y sin tratamiento antiviral, así como al grupo negativo para influenza A H1N1 en la población menor o igual a 18 años, atendida en el Instituto Nacional de Pediatría, durante el período de la pandemia en México.

Hasta este momento, no se han realizado ni reportado estudios que describan en la población pediátrica el cuadro clínico característico y la duración de los síntomas en pacientes con influenza A H1N1 y sobretodo en pacientes ambulatorios y que ofrezca al médico de primer contacto un marco de referencia para el diagnóstico clínico oportuno y para la toma de decisiones.

A diferencia de la literatura nacional e internacional, nos dimos a la tarea de realizar un estudio clínico a la par de brindar atención durante el periodo de la pandemia en México y que incluyera como primera fase el de reportar y describir la presentación de 295 pacientes positivos a influenza A H1N1 sin tratamiento antiviral (oseltamivir o zanamivir) por ser el grupo que mejor puedo caracterizar a la enfermedad por mostrar la evolución natural de la misma y compararla con el grupo positivo pero con tratamiento antiviral así como con el grupo control de pacientes negativos a influenza A H1N1 como se puede ver en la sección de resultados.

Los síntomas más frecuentemente observados durante el estudio independientemente del grupo de edad, fueron: rechazo a la vía oral, fiebre, rinorrea, hiperemia conjuntival, tos y osteomalgias.

La tos se presentó en un 80% de los pacientes con prueba positiva a AH1N1 al primer día de seguimiento vs 60 % en los pacientes con prueba negativa, a partir del tercer día la sintomatología fue similar en ambos grupos. Los pacientes que recibieron Oseltamivir, presentaron una evolución más corta en relación con los grupos control con diferencias estadísticamente significativas  $p < 0.05$ . Pero cuando se evalúa la evolución de la tos, con y sin tratamiento es evidente que el signo predominante, teniendo como limitante en nuestro estudio el saber cuántos días con precisión duro este síntoma, el cual se encontraba como signo aislado y que no requirió de otras medidas de control.

Como se puede observar, es evidente que la sintomatología presentada por los pacientes positivos a influenza A H1N1 con y sin tratamiento y diagnosticada mediante RT-PCR es similar a la que desarrollaron los pacientes con prueba negativa. Sin embargo falta hacer otros análisis estadísticos de los síntomas que nos permitan formar constructos con el fin de brindar una herramienta diagnostica clínica con valores predictivos positivos y negativos a fin de darle al médico mayores posibilidades para el diagnóstico y toma de decisiones.

Al comparar la duración de los síntomas en los pacientes con influenza A H1N1 versus la descrita en la literatura en pacientes con influenza estacional, se observa un cuadro clínico muy similar con una duración de uno a tres días, evidenciando diferencias principalmente en la mayor duración de la tos en los pacientes A H1N1. No obstante es necesario realizar más análisis estadísticos que nos permita establecer diferencias para apoyo al clínico.

Nuestro reporte preliminar demuestra que el cuadro clínico característico de la enfermedad y sobretodo la evolución es benigna en los pacientes positivos a influenza A H1N1.

El uso de terapia antiviral (oseltamivir) condiciono una disminución estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) en la duración de los síntomas independientemente de que los pacientes fueran o no positivos a A H1N1. Lo anterior, representa uno de los mayores retos para el clínico ya que debido a la presentación benigna de la enfermedad, en los pacientes que recibieron tratamiento como en aquellos que no, el uso de antivirales debería ser evaluado en función de costo beneficio, ya que únicamente reduce la duración de los síntomas aproximadamente dos días, pero no impactaron en la evolución final.

Por lo que es necesario evaluar en forma específica a poblaciones de riesgo y considerar si beneficia el uso en forma temprana del tratamiento. El comportamiento clínico de la influenza A H1N1 fue muy benigno, permitiendo en población pediátrica aun con comorbilidades ser manejados en forma ambulatorio sin complicaciones, pero es preciso en estos casos que el clínico comprenda la importancia del seguimiento y vigilancia continua para que ante la posibilidad de complicaciones tome decisiones oportunas, efectivas y eficientes, evitando morbi-mortalidad

La presencia de influenza A H1N1 como causante de la primera pandemia en el siglo XXI obligó a un esfuerzo mundial y en especial en el Instituto Nacional de Pediatría para poder evaluar el comportamiento clínico epidemiológico en comparación a la influenza estacional. La posibilidad de describir un cuadro clínico específico continua siendo un reto, ya que los datos clínicos presentados son los mismos a la influenza estacional, al evaluar el conjunto de los síntomas la resolución se continúa presentado entre el 3er. y 4to. día de evolución, pero debe considerarse la posibilidad de que la presencia de tos persistente este asociada a posible inflamación relaciona a la vía aérea superior.

A pesar de ser el virus de la influenza uno de los más estudiados y analizados, debido a su gran variabilidad genética, los pequeños cambios que presenta continúan siendo el factor más importante para el desarrollo de enfermedades prevalentes, por lo que considerar que el haber estado insertos en una pandemia como la sufrida en 2009 nos exime de continuar realizando investigaciones relacionadas al respecto sería un terrible error. Es necesario seguir conjuntando esfuerzos y analizando el comportamiento del virus que más pandemias ha ocasionado.

## ANEXOS

- ANEXO 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.**
- ANEXO 2. DEFINICIONES OPERACIONALES.**
- ANEXO 3. VARIABLES A INVESTIGAR.**
- ANEXO 4. FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS.**
- ANEXO 5. DIARIO DE SINTOMAS.**
- ANEXO 6. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

### ANEXO 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero
Diseño de protocolo	X									
Toma de muestras	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Recolección de datos		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Análisis estadístico									X	X
Resultados										X

### ANEXO 2. DEFINICIONES OPERACIONALES.

#### DEFINICION DE CASO DE INFECCION POR VIRUS INFLUENZA A H1N1

Con el objetivo de comprender el espectro de severidad de la enfermedad causada por el virus de la influenza porcina A (H1N1), la descripción clínica incluye tanto los síntomas leves de la enfermedad por influenza (ILI) como las formas mas severas (infección del tracto respiratorio inferior) incluyendo neumonía y el Síndrome de dificultad respiratoria del adultos (SDRA).

#### DEFINICIÓN DE CASO CLÍNICO

Enfermedad respiratoria aguda febril (Fiebre mayor de 38C) con un espectro que cubre desde la enfermedad leve por influenza hasta neumonía.

#### CASO CONFIRMADO

Se define como un sujeto con confirmación de infección por virus de la influenza AH1N1 por uno o mas de los siguientes estudios:

1. PCR en tiempo real
2. Cultivo viral
3. Incremento mayor a cuatro veces el valor de anticuerpos neutralizantes específicos contra el virus de influenza A H1N1

### **CASO PROBABLE**

Se define como un individuo con una prueba positiva para influenza A pero que es indeterminada por reactivos utilizados para detectar infección viral por virus de influenza estacional o un individuo con síntomas clínicos compatibles con la enfermedad o que fallezca de una enfermedad aguda respiratoria no explicable y el cual se considere que este epidemiológicamente ligado a un caso probable o confirmado.

### **NEUMONÍA**

Enfermedad infecciosa e inflamatoria que consiste en la infección de los espacios alveolares de los pulmones, puede afectar a un lóbulo pulmonar completo, a un segmento de lóbulo, a los alvéolos próximos a los bronquios o al tejido intersticial.

Estado de infección aguda del parénquima pulmonar que se acompaña de síntomas pulmonar generales y del tracto respiratorio inferior.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica la neumonía sólo sobre la base de signos clínicos como taquipnea y disminución de la entrada de aire; sugiere sospechar la neumonía por inspección visual y datos clínicos de un problema respiratorio; considera como indicador la frecuencia respiratoria en:

- Menores de 2 meses como polipnea cuando tiene más de 60 resp. x min.
- Entre 2-12 meses como polipnea cuando tiene más de 50 resp. x min.
- En mayores de 12 meses como polipnea cuando tienen más de 40 resp. x min.

### **NEUMONÍA GRAVE**

Enfermedad infecciosa e inflamatoria que consiste en la infección de los espacios alveolares de los pulmones, en la que el paciente afectado necesita de la vigilancia y monitorización de una Unidad de Cuidados Intensivos donde, si es necesario, puede recibir apoyo especializado con ventilación mecánica y/o soporte hemodinámico.

### **ENFERMEDAD GRAVE**

Se definirá como la influenza resultante en hospitalización y/o muerte en el plazo de 14 días posteriores a la inclusión debido a una de las siguientes complicaciones:

- Dificultad respiratoria que requiera oxígeno suplementario
- Exacerbación de una afección preexistente
- Choque
- Insuficiencia renal aguda
- Insuficiencia hepática aguda
- Otras fallas orgánicas graves, por ejemplo, encefalitis, meningitis, enfermedad neurológica periférica, miocarditis, enteritis o miositis

### **CHOQUE**

Estado fisiopatológico agudo y complejo de disfunción circulatoria, que origina un fracaso del organismo para aportar cantidades suficientes de O<sub>2</sub> y otros nutrientes con que satisfacer las necesidades tisulares, causando un desequilibrio entre la demanda y oferta de oxígeno y nutrientes a los tejidos, ya sea por inadecuado aporte o por mala utilización a nivel celular.



### **SÍNDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA (SIRA)**

Un caso sospechoso de SIRAS en una persona se identifica documentando fiebre de más de 38°C, síntomas de las vías respiratorias inferiores y contacto con una persona que haya padecido SIRAS o evidencia de que haya viajado a alguna de las áreas en donde se ha documentado la transmisión de la enfermedad. Un caso probable incluye, además, datos de neumonía en la radiografía de tórax, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) o una enfermedad respiratoria inexplicable que desencadene la muerte y que en los datos de autopsia muestre evidencia patológica de SDRA.

### **INSUFICIENCIA RESPIRATORIA**

Incapacidad del organismo para mantener los niveles arteriales de oxígeno (O<sub>2</sub>) y dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) adecuados para las demandas del metabolismo celular.

### **ANEXO 3. VARIABLES A INVESTIGAR.**

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	CATEGORÍA/ UNIDAD DE EXPRESIÓN
Edad	Periodo de tiempo que ha vivido una persona hasta el momento del estudio	Cuantitativa discreta	años y meses
Sexo	Expresión fenotípica de los seres vivos	Cualitativa nominal dicotómica	Hombre, Mujer
Peso corporal	Parámetro cuantitativo para la valoración del crecimiento, desarrollo y estado nutricional de los individuos	Cuantitativa discreta continua	Kilos y gramos
Frecuencia Respiratoria	Número de ciclos respiratorios en un minuto	Cuantitativa discreta continua	Respiraciones por minuto
Frecuencia Cardíaca	Número de latidos cardíacos por minuto	Cuantitativa discreta continua	latidos por minuto
Temperatura	Magnitud física descriptiva de la transferencia de calor. Tipo: Cuantitativa	Cuantitativa discreta continua	Grados Centígrados (°C)
Fiebre	Elevación de la temperatura corporal por encima de sus valores normales	Cuantitativa discreta continua	Grados Centígrados (°C)

Cefalea	Sensación dolorosa y desagradable que afecta la cabeza por estímulo de los receptores nociceptivos extracerebrales situados fuera del parénquima cerebral	Cualitativa nominal dicotómica	SI, NO; Localizada, Generalizada, Matutina, Continua, Intermitente
Diarrea	Presencia de heces líquidas o acuosas, en número > 3 en 24hrs	Cualitativa nominal dicotómica	SI, NO
Dolor	Experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada una lesión tisular potencial o real	Cualitativa nominal dicotómica	SI, NO
Hacinamiento	4 personas o más que duermen en la misma habitación	Cualitativa nominal dicotómica	SI, NO
Vivienda	Cualquier recinto, separado e independiente, construido o adaptado para el albergue de personas	Cualitativa nominal dicotómica	Rural, Urbana
Prematurez	Niño nacido antes de completar las 37 semanas de Gestación	Cualitativa nominal dicotómica	SI, NO
Asfisia Perinatal	Conjunto de eventos prenatales, perinatales y postnatales, que vinculados a un déficit de aporte de oxígeno o de una adecuada perfusión tisular, determinan una alteración en el intercambio de gases con las consiguientes hipoxia, hipercapnia y acidosis metabólica en el recién nacido	Cualitativa nominal dicotómica	SI, NO
Displasia Broncopulmonar	Cuando el neonato ha sido sometido a tres o más días de ventilación mecánica, depende de oxígeno suplementario por 28 o más días y presenta cambios radiológicos compatibles	Cualitativa nominal dicotómica	SI, NO
Alergias	Alteración de la capacidad de reacción un organismo. Estado de susceptibilidad específica exagerada de un individuo para una sustancia que es inocua en grandes cantidades	Cualitativa nominal dicotómica	SI, NO

	y en las mismas condiciones para la mayoría de los individuos de la misma especie		
Vacuna de neumococo	Antígeno procedente de uno o varios organismos patógenos que se administra para inducir la inmunidad activa protegiendo contra la infección de dichos organismos. Es una aplicación práctica de la inmunidad adquirida	Cualitativa nominal dicotómica	SI, NO
Vacuna de influenza	Antígeno procedente de uno o varios organismos patógenos que se administra para inducir la inmunidad activa protegiendo contra la infección de dichos organismos. Es una aplicación práctica de la inmunidad adquirida.	Cualitativa nominal dicotómica	SI, NO
Contacto con un caso enfermo similar	Persona de cualquier edad que presente fiebre y tos, acompañada de dificultad respiratoria	Cualitativa nominal dicotómica	SI, NO

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	CATEGORÍA/ UNIDAD DE EXPRESIÓN
Tos	Mecanismo defensivo del cuerpo para expulsar mucosidades o cuerpos extraños que se alojan en el sistema respiratorio, que implica un movimiento de aire repentino, ruidoso	Cualitativa nominal dicotómica	SI, NO
Tos disneizante	Mecanismo defensivo del cuerpo para expulsar mucosidades o cuerpos extraños que se alojan en el sistema respiratorio que al presentarse provoca una experiencia subjetiva de malestar ocasionado por la respiración que engloba sensaciones cualitativas distintas que varían en intensidad	Cualitativa nominal dicotómica	SI, NO
Tos productiva	Acción de arrojar por la boca por medio de la tos, las mucosidades que se depositan en la	Cualitativa nominal	SI, NO

	garganta o los pulmones	dicotómica	
Tos seca	Mecanismo defensivo del cuerpo para expulsar mucosidades o cuerpos extraños que se alojan en el sistema respiratorio que no provoca expectoración de material proveniente de la boca	Cualitativa nominal dicotómica	SI, NO
Estornudos	Es la explosión súbita, forzada e involuntaria de aire a través de la nariz y la boca	Cualitativa nominal dicotómica	SI, NO
Dolor en senos paranasales	Dolor que se presenta en la región anatómica que abarca los espacios que contienen aire ubicados en el espesor de algunos huesos de la cara.	Cualitativa nominal dicotómica	SI, NO
Congestión nasal	Inflamación de las membranas que recubren la nariz	Cualitativa nominal dicotómica	SI, NO
Mialgias	Dolor que pueden afectar a uno o varios músculos del cuerpo y pueden estar producidos por causas muy diversas	Cualitativa nominal dicotómica	SI, NO
Artralgias	Experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a lesión tisular potencial o real que se puede presentar en las articulaciones o en una región anatómica	Cualitativa nominal dicotómica	SI, NO
Conjuntivitis	Inflamación de la membrana que recubre la parte interior del globo ocular y la pared interna de los párpados	Cualitativa nominal dicotómica	SI, NO
Disfonía	Pérdida del timbre normal de la voz por trastorno funcional u orgánico de la laringe	Cualitativa nominal dicotómica	SI, NO
Dolor torácico	Cualquier molestia o sensación anómala presente en la región del tórax situada por encima del diafragma	Cualitativa nominal dicotómica	SI, NO
Disnea	Sensación subjetiva de falta de aire al respirar que puede ser progresiva y relacionada con la actividad física	Cualitativa nominal dicotómica	SI, NO

Cianosis	Cianosis es la coloración azulada de la piel mucosas y lechos ungueales	Cualitativa nominal dicotómica	SI, NO
Lagrimeo	Secreción constante o muy abundante de lágrimas por irritación de los ojos	Cualitativa nominal dicotómica	SI, NO
Dolor faríngeo	Dolor en la región faríngea que se produce al inflamarse la garganta o los tejidos que la rodean	Cualitativa nominal dicotómica	SI, NO
Rinorrea	Secreción nasal que indica alteración en el aparato respiratorio, principalmente cavidad nasal y senos paranasales	Cualitativa nominal dicotómica	SI, NO

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	CATEGORÍA/ UNIDAD DE EXPRESIÓN
Conjuntiva	Membrana mucosa y transparente que tapiza el globo ocular desde el limbo hasta los fondos de saco <i>conjuntivales</i>	Cualitativa nominal dicotómica	Normal, hiperémica
Faringe	La faringe es una estructura de unos 14 cm. de longitud compuesta por: nasofaringe, bucofaringe y laringofaringe. Llega hasta nivel de la sexta cervical	Cualitativa nominal dicotómica	Normal, hiperémica, exudativa, con descarga
Amígdalas	<u>Tejido linfoide</u> situadas en la <u>faringe</u> y que constituyen el <u>anillo de Waldeyer</u> , protegiendo la entrada de las vías digestiva y respiratoria de la invasión bacteriana. En el anillo linfático de Waldeyer	Cualitativa nominal dicotómica	Normales, puntilleo, exudativas, hipertróficas
Adenomegalias	Aumento de tamaño de los ganglios linfáticos	Cualitativa nominal dicotómica	Negativas, cervicales, axilares, inguinales
Membrana timpánica	Estructura anatómica que separa el oído externo del oído medio	Cualitativa nominal dicotómica	Normal, hiperémica, abombada
Estertores	Ruidos respiratorios chasqueantes, burbujeantes o estrepitosos producidos por las estructuras de los pulmones durante la respiración	Cualitativa nominal dicotómica	Crepitantes, gruesos, sibilancias

Hipoventilación	Se refiere a una respiración demasiado superficial	Cualitativa nominal dicotómica	Ausente, basal, media, apical
Ruidos cardiacos	Ruidos escuchados a la auscultación cardiaca producidos por vibraciones que la sangre sufre al ser movilizad a en el interior de los ventrículos o del comienzo de las grandes arterias y que por su intensidad se propagan a las paredes del <u>Tórax</u>	Cualitativa nominal dicotómica	Normales, soplos, arritmias
Dolor abdominal	Experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada una lesión tisular potencial o real que se produce en el área abdominal	Cualitativa nominal dicotómica	Ausente, Localizado, difuso
Peristalsis	Contracción rítmica de los músculos lisos del tracto digestivo que se ausculta a nivel abdominal	Cualitativa nominal dicotómica	Normal, Aumentada, disminuida

## BIBLIOGRAFIA

1. Knight V, Kasel, JA: influenza viruses: Viral and Mycoplasma infections of the respiratory tract. Philadelphia, Les & Febiger, 1973, pp. 87-123.
2. Pryor, HB: Influenza: That extraordinary malady: Notes on its history and epidemiology. Clin. Pediatr. 3:19-24, 1964.
3. Thomson, D: Influenza (Part 1): With special referent to the part placed by Pfeiffers Bacillus streptococci, pneumococci, and the virus theory. Ann. Picket-Thomson Res. Lab9 1-42 q 933
4. Davenport FM: influenza viruses. In Evans, A.S (ed): viral infections of human. Epidemiology and control. New York, Plenum Press, 1976, pp 273-2965 Hirsch A: In Creighton, C. (ed): Handbook of Geographical and historical pathology. Vol 1, London, New Sydenham Society, 1883, pp 7-17.
5. Pryor, HB: Influenza: That extraordinary malady: Notes on its history and epidemiology. Clin. Pediatr. 3:19-24, 1964.
6. Bonvehi P, Gentile A, Laplume H, Russ C, Documentos sobre infección por virus de influenza, sociedad argentina de infectología, guía de práctica clínica. 2009 pag 1-18
7. Center for Disease Control and Prevention (CDC).Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). abril 24, 2009: 58 (15); 400 – 402
8. Julian W. Tang, Nandini Shetty, Tommy T.Y. Lam, Ellis Hon, Emerging, Novel, and Known Influenza Virus Infections in Humans, Infect Dis Clin N Am 24 (2010) 603–617
9. Bierman, Kligman, Jenson,. Nelson tratado de Pediatría, 17 edicion; Elsevier, capitulo XII pag 437.
10. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza, Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection, The New England Journal of medicine 1708, n engl j med 362;18 nejm.org may 6, 2010.
11. Philippe R. S. Lagace-Wiens MD; Rubinstein E; Abba G, Influenza Epidemiology past, present, and future, Crit Care Med 2010 Vol. 38, No. 4.
12. Vilà de Muga M.,Torre Monmany N., Asensio Carretero S., Travería Casanovas F.J., Martínez Mejías A., Coll Sibina M.T. y Luaces Cubells C. Características clínicas de la gripe A H1N1 2009: estudio multicéntrico, AN Pediatr (Barc).2011.doi: 10.1016/j.anpedi.2011.01.028.
13. Cuevas Gonzalez-Nicolas MT, Ledezma Moreno J, Pozo Sanchez F, Casa Flecha I, Perez Breña P. Gripe pandémica (H1N1) 2009 experiencia de la red de laboratorios de gripe del sistema de vigilancia de la gripe en España (SVGE) Rev Esp Salud Pública 2010; 84: 481-495

14. Arias C F., Escalera-Zamudio M, de los Dolores Soto-Del Rio M, Cobian-Guemes A G, Pavel I, Lopez S,. Molecular Anatomy of 2009 Influenza Virus A (H1N1) Review article ELSEVIER, Archives of Medical Research 40 (2009) 643-654.
15. Chowell G, Bertozzi SM, Colchero A, Lopez-Gattel H, Hernandez et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. N Engl J med 2009; 269:674
16. Secretaria de salud. Comunicación social. Boletín 2009-127a 17-04-2009.
17. Perez Padilla R., de la Rosa Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quiñones-Falconi F., Bautista E., M Ramirez Venegas A, Rojas Serrano J, Ormsby CE., Corrales A, Higuera A., Mondragon E., Cordova Villalobos, JA., INER Working Group on Influenza Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. The new England journal of medicine 680 n engl j med 361;7 nejm.org august 13, 2009
18. Echevarría-Zuno S., Mejía-Aranguré JM., Mar-Obeso A., Grajales-Muñiz C., Robles-Pérez E., González León M., Ortega Alvarez MC., Gonzalez Bonilla C., Rascón Pacheco RA., Borja-Aburto VH. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis; Lancet 2009; 374: 2072–79.
19. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza, Morbidity and Mortality Weekly report, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, Recommendations and Reports / Vol. 60 / No. 1 January 21, 2011.
20. CDC protocols of real-time RTPCR for swine influenza A H1N1. Geneve: World health organization, 2009 Apr. disponible en [www.who.int](http://www.who.int)
21. Lieberman D, Lieberman D, Shimoni a, Keren-Naus a, Steinberg R, Shemer Avni Y. Identification of respiratory viruses in adultos; nasopharyngeal versus oropharyngeal sampling. J Clin Microbiol 2009 Nov;47(11):3439-43
22. Zamorano, J., Budnik I. Manifestaciones clínicas de la infección por virus influenza en niños inmunocompetentes, neumología pediátrica, Neumol. pediátr;4(1):14-18, 2009. tab. disponible en <http://www.neumologia-pediatica.cl>
23. Feigin, Cherry, Demmler-Harrison, Kaplan.; Textbook of pediatric infectious diseases, 6th , saunders Elsevier, capitulo XIV pp 758.
24. Lessler J., Reich N G., Derek A.T., and the New York City Department of Health and Mental Hygiene Swine Influenza Investigation Team Outbreak of 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) at a New York City School. N Engl J Med 2009; 361: 2628-36.



25. Ou Q, Lu Y, Huang Q, Cheng X. Clinical analysis of 150 cases with the novel influenza A (H1N1) virus infection in Shanghai, China. *Bio Science Trends*. 2009; 3(4):127-130.
26. Yamagishi T, Matsui T, Nakamura N, Oyama T, Taniguchi K, Aoki T, Hirakawa K, Okabe N. Onset and Duration of Symptoms and Timing of Disease Transmission of 2009 Influenza A (H1N1) in an Outbreak in Fukuoka, Japan, June 2009 *Jpn. J. Infect. Dis.* 2010; 63: 327-331
27. Zhou Bao-Tong, Yun Ming, Li Tak-Ming, Liu Xiao-Qing, Clinical features of inicial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Macau, China. 2651-2654
28. Choon O Kim, Chung M, Duk-Chul L, Sang H, Ji W. Clinical Predictors of Novel Influenza A H1N1 Infection in Korea. *Yonsei Med J* 2010; 51(6):895-900.
29. Ong AK, Chen MI, Lin L, Tan AS, Nwe NW, et al. Improving the Clinical Diagnosis of Influenza A. Comparative Analysis of New Influenza A (H1N1) Cases. *PLoS ONE* 2009; 4(12): e8453.
30. Del Rio C, Guarner J, The 2009 influenza A (H1N1) pandemic: What have we learned in the past 6 month, transactions of the American clinical and climatological association, vol. 121, 2010. 128-136.
31. Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, et al. Early oseltamivir treatment of influenza in children 1–3 years of age: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 887–94.
32. Mc Geer A, Green KA, Plevneshi A, et al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1568–75