



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEUMONÍA POR INFLUENZA A H1N1 VS NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

NEUMÓLOGO PEDIATRA

PRESENTA

DRA ROSANGELA DEL RAZO RODRIGUEZ

TUTOR:

DRA CLAUDIA GARRIDO GALINDO

CO-TUTOR:

DRA MARIA DEL CARMEN CANO SALAS



MEXICO, D.F.

2010

**COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON NEUMONÍA POR INFLUENZA A H1N1 VS NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA
COMUNIDAD**

DR ROGELIO PEREZ PADILLA
Director General

DR JORGE SALAS HERNANDEZ
Director de Enseñanza

DRA MARGARITA FERNANDEZ VEGA
Jefe del Departamento de Pregrado y Posgrado

DR ALEJANDRO ALEJANDRE GARCIA
Jefe del Servicio de Neumología Pediátrica

DRA CLAUDIA GARRIDO GALINDO
Médico Adscrito del Servicio de Neumología Pediátrica
Tutor de tesis

DRA MARIA DEL CARMEN CANO SALAS
Médico Adscrito del Servicio de Neumología Pediátrica
Co-Tutor de tesis

DRA ROSANGELA DEL RAZO RODRÍGUEZ
Tesisista a obtener grado de Neumología Pediátrica

AGRADECIMIENTOS

A mi familia:

Pues gracias a su formación, me enseñaron que la perseverancia es fundamental para cumplir tus metas

Por inculcarme que siempre debo tener un ideal más alto cada día.

Por tantos años de cariño y atención

A David:

Por todo su apoyo y amor diario

Por compartir todas las vivencias y tratar de arreglar el mundo conmigo

Por ser mi punto de catarsis

Por enseñarme lo importancia de la paciencia diaria

A mis amigos y amigas:

Por los buenos momentos durante esta etapa culminada

Por enseñarme que con risas, el cansancio es lo de menos

A mis tutoras y maestros.

Por mostrarme un mundo oculto: la investigación

Por enseñarme a buscar la perfección en mis proyectos

A mis pacientes:

Por permitirme aprender todos los días cosas nuevas, no solo académicas, sino personales

Por mostrarme una sonrisa que cambia el mundo cuando creemos estar al límite

Por hacerme sentir que salvo al mundo todos los días al ayudarlos

Por transmitir su alegría a pesar de la adversidad

Por hacer que mi trabajo, valga la pena todos los días

A Dios:

Por demostrarme cada día su existencia

Por darme este tiempo tan intenso

Por darme todo lo que tengo

INDICE

1. Resumen estructurado.	7
2. Antecedentes y marco teórico.	8
I. Neumonía adquirida en la comunidad.	8
Definición.	8
Epidemiología.	8
Factores de riesgo.	9
Etiología.	9
Organismos causantes de neumonía según edad.	9
Fisiopatología.	11
Mecanismos de defensa.	12
Patogenia de neumonía no bacteriana.	12
Patogenia de neumonía bacteriana.	12
Cuadro clínico.	13
Métodos diagnósticos.	15
Radiología.	16
Clasificación de gravedad.	17
Criterios de hospitalización.	17
Tratamiento.	18
Pronóstico.	19
Prevención.	19
II. Neumonía por influenza A H1N1.	19
Definición.	19
Antecedentes Históricos.	20
Epidemiología.	20
Factores de riesgo.	22
Etiología.	23
Fisiopatología.	23
Cuadro clínico.	24
Clasificación por gravedad e indicación de hospitalización.	25
Métodos diagnósticos.	25
Radiología.	26
Complicaciones.	27
Tratamiento.	27
Pronóstico.	28
Prevención.	28
3. Justificación.	29
4. Planteamiento del problema (pregunta de investigación).	29
5. Objetivo general y específicos.	29
6. Hipótesis.	30
7. Material y métodos.	30
a. Clasificación de la investigación.	30
b. Criterios de selección.	30
A. Criterios de inclusión.	30
B. Criterios de exclusión.	30
C. Criterios de eliminación.	30
c. Definiciones operacionales.	30
d. Ubicación del estudio.	31

e. Variables del estudio.	31
8. Población de estudio.	31
9. Análisis estadístico e interpretación de datos.	32
10. Ética.	32
11. Resultados.	32
a. Grupo con PCR positiva.	32
b. Grupo con PCR negativa.	38
c. Comparación de grupos.	43
12. Discusión.	50
13. Conclusiones.	54
14. Anexos.	55
I. Definición de variables de base de datos de pacientes pediátricos con neumonía por influenza A H1N1 vs neumonía adquirida en la comunidad del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.	55
II. Clasificación de las variables de base de datos de pacientes pediátricos con diagnóstico neumonía por influenza A H1N1 vs neumonía adquirida en la comunidad del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.	57
III. Hoja de recolección de datos de pacientes pediátricos con neumonía por influenza A H1N1 vs adquirida en la comunidad del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.	59
I. Bibliografía.	61
II. Cronograma.	69

1. RESUMEN ESTRUCTURADO.

La **neumonía** se define por criterios clínicos (fiebre, síntomas respiratorios agudos) y evidencia radiológica de infiltrados en el parenquima. La **neumonía adquirida en la comunidad (NAC)** se da en un niño previamente sano siendo la infección adquirida fuera del hospital. Las neumonías son la primer causa de mortalidad infantil, según la Organización Mundial de la Salud, acaba con la vida de un niño cada 15 segundos y en nuestro país es la tercera causa de muerte. El patógeno no se identifica en 20 a 60% de los casos; los virus son causantes del 14% de los casos. *Streptococcus pneumoniae* es una de las causas más frecuentes en todas las edades. Las guías de la OMS mencionan a la taquipnea como un indicador de neumonía. Los signos y síntomas son uniformes en el espectro etiológico. El riesgo de muerte es significativamente mayor cuando hay hipoxemia. La **influenza** fue definida por el CDC como fiebre (temperatura mayor o igual a 37.8 GC) y tos u odinofagia así un **caso confirmado**, tiene cuadro clínico y RT PCR (reacción en cadena de polimerasa en tiempo real) positiva o cultivo para influenza H1N1. Las pandemias de influenza, son brotes globales con nuevos subtipos antigénicos y han ocasionado elevadas tasas de mortalidad. Para el 11 de junio del 2009, se dió la señal de fase 6 de alerta por la OMS declarándose el inicio de la pandemia. Tiene una elevada contagiosidad, causa una enfermedad más leve que la gripe estacional y con una mortalidad inferior; pueden cursar con fiebre, mialgias, dolor de garganta, rinitis y cefalea, infecciones de vías altas, laringitis, bronquiolitis y neumonía viral (neumonitis) (27). En menores de 2 años, es aún más inespecífica, pueden presentarse síntomas digestivos miocarditis y encefalopatía. Tiene detección por reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR) siendo la prueba más sensible. Algunos pacientes tienen además evidencia microbiológica de infección bacteriana secundaria, siendo *S pneumoniae* el patógeno más comúnmente identificado. El tratamiento instaurado es con oseltamivir. La comorbilidad fue asociada con un incremento en la admisión en la terapia intensiva. En México, la mortalidad fue de 41% más relacionadas con falla respiratoria que con falla multiorgánica. Realizamos un estudio retrospectivo, observacional, transversal, con el objetivo de conocer las características clínicas, evolución, complicaciones secundarias a la enfermedad, en pacientes con diagnóstico de neumonía probable influenza A H1N1 que requirieron hospitalización en el servicio de Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en el periodo comprendido entre el 1º de marzo del 2009 al 1 de marzo de 2010 y compararlos según confirmación diagnóstica por PCR RT para influenza A H1N1. Se utilizaron frecuencias absolutas y relativas para resumir las variables cualitativas, se utilizó el promedio y desviación estándar para las variables cuantitativas. Se utilizó la prueba t Student para comparación entre grupos, prueba de chi cuadrada para comparar categorías entre grupos de las variables nominales, un modelo de regresión logística para determinar las variables relacionadas con el factor de interés, diagnóstico de neumonía por influenza AH1N1 mediante RT PCR. En todos los casos se consideró un valor de $p < 0.05$ para significancia estadística. La base de datos fue elaborada y procesada en el programa estadístico SPSS versión 16. Así encontramos que las características asociadas a neumonía por influenza A H1N1 confirmado por laboratorio mediante RT PCR, son: fiebre mayor de 39 GC, mialgias, vómitos, taquipnea a su ingreso, elevación de TGO, TGP, creatinina y radiológicamente neumonía de focos múltiples o datos de hiperinsuflación. De la misma forma, las características asociadas a que la neumonía sea debida a otro agente son sibilancias a su ingreso y plaquetosis. El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias tiene como misión mejorar la salud respiratoria de los individuos y las comunidades a través de la investigación, formación de recursos humanos y la atención médica especializada. Durante el 2009 el INER tuvo un papel trascendental durante la epidemia de influenza, por lo que nuestra revisión es de consideración relevante y sabemos será de ayuda en lugares de atención en que no se cuenta con recursos de apoyo diagnóstico como la RT PCR.

2. ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO.

I. NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

DEFINICIÓN

La **neumonía** se define por criterios clínicos con la adición de hallazgos radiológicos (1). “Infección de vías respiratorias bajas” es un término alterno caracterizado por fiebre, síntomas respiratorios agudos y evidencia radiológica de infiltrados en el parénquima (2).

La **neumonía adquirida en la comunidad (NAC)** se define clínicamente como la presencia de signos y síntomas de neumonía en un niño previamente sano siendo la infección adquirida fuera del hospital, esto es, si el paciente no ha estado ingresado en un hospital o residiendo en una institución en los últimos 14 días (3 y 4).

EPIDEMIOLOGÍA

Las neumonías son causa importante de mortalidad, estimada en 1.9 millones de muertes en el mundo en niños menores de 5 años (5,6). Así la neumonía constituye la primera causa de mortalidad infantil en el mundo y que, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), acaba con la vida de un niño cada 15 segundos. En nuestro país ocupa la tercera causa de muerte, después de las afecciones originadas en el periodo perinatal y las malformaciones congénitas (7).

En la revisión de las cifras oficiales de los últimos 18 años en México, se observa que la mortalidad por neumonías ha tenido un patrón descendente en todos los grupos de edad; siendo del 75% de las muertes de menores de 20 años. Al interior de este grupo de edad, la distribución porcentual pone en evidencia diferenciales, ya que es particularmente en el grupo de menores de cinco años donde se ubica más de 90% de las muertes del grupo (7).

La incidencia anual de neumonía en niños menores de 5 años es 34 a 40 casos por 1000 en Europa y Norte América, mayor que en otro momento de la vida, excepto en mayores de 75 a 80 años de edad (2, 8-11).

Estudios en Finlandia entre 1981 y 1982 (12,13), mencionan que la incidencia en niños menores de 5 años fue 36/1000/año y 16.2/1000/año para los de 5 a 14 años. Tuvo mayor predominio en sexo masculino en menores de 5 años y una muerte fue reportada (0.1/1000/año). También se calculó la incidencia por patógenos, encontrándose que en menores de 5 años el *S pneumoniae* tuvo una incidencia de 8.6/1000/año, *M pneumoniae* 1.7/1000/año, *Chlamydia species* 1.7/1000/año. Para aquellos de 5 a 15 años, la incidencia fue de 5.4, 6.6, 3.9 /1000/año respectivamente (3).

En el estudio de Heiskanen et al de niños con NAC menores de 5 años, un 51% fueron tratados en el hospital, mientras que los mayores de 5 años ingresaron solo un 11% (4)

Las neumonías virales, principalmente por VSR y adenovirus son una causa más frecuente en niños de insuficiencia respiratoria grave que las bacterianas (4).

FACTORES DE RIESGO

Para los niños menores de 5 años de edad, se ha descrito que los factores de riesgo para tener NAC son las infecciones de vías respiratorias recurrentes durante el año previo, antecedente de cuadros de sibilancias y otitis media aguda tratada con timpanocentesis antes de los 2 años de edad. Los niños mayores, de 5 a 15 años, tuvieron como factores también las infecciones de vías respiratorias recurrentes el año previo y sibilancias (3).

Existen factores predisponentes para las neumonías como son la anatomía propia del niño, enfermedad pulmonar preexistente y la inmunidad, y los factores que predisponen a que sean infecciones bacterianas como son las alteraciones anatómicas como labio y paladar hendido, fístula traqueoesofágica, defectos congénitos o adquiridos en la función inmune, broncoaspiración y alteraciones en la calidad de las secreciones mucosas (como es el caso de pacientes con fibrosis quística) (14).

ETIOLOGÍA

Según las Guías BTS para manejo de NAC, la conclusión es que el patógeno no se identifica en 20 a 60% de los casos (nivel de evidencia II). Los 2 estudios más grandes establecen etiología en 43 (15) a 85% (16) de los casos respectivamente. 8-40% son por infecciones mixtas (nivel de evidencia II). Los virus parecen ser causantes del 14.35% de los casos de NAC en la niñez (evidencia II). El virus que predomina etiológicamente es el VSR (3).

Juven et al (16) en un estudio prospectivo de 254 niños hospitalizados entre 1993 y 1995, encontraron el agente infeccioso causante de neumonía en un 85% de los niños: 62% fueron virales, 53% bacterianos y 30% mixta (4).

Streptococcus pneumoniae es una de las causas más frecuentes de neumonía en todas las edades, es la causa más frecuente de empiemas en niños y de neumonías necrozantes; sin embargo menos del 10% de los niños con neumonía tienen bacteremia y no hay exámenes definitivos que sean no invasivos y exactos (4,16-19).

Mycoplasma puede producir neumonía grave lo que parece ser debido a una respuesta celular exagerada del huésped y se ha descrito secuelas pulmonares del tipo de bronquiolitis obliterante y bronquiectasias. Sus complicaciones son raras (4).

En un estudio de Michelow I et al, publicado el 2004 (20), los niños preescolares tuvieron más episodios de bacterias atípicas que los niños mayores. Los niños con bacterias típicas o infecciones mixtas tuvieron mayor inflamación y gravedad de la enfermedad.

ORGANISMOS CAUSANTES DE NEUMONÍA SEGÚN LA EDAD (2)

NEONATOS:

Comunes: *Streptococcus del grupo B*, *enterobacterias gram negativas*, *Citomegalovirus (CMV)*, *Ureaplasma urealyticum*, *Listeria monocytogenes* y *C trachomatis*.

Menos comunes; *S pneumoniae*, estreptococos del grupo D, anaerobios.

LACTANTES:

Comunes: *Virus sincicial respiratorio (VSR)*, *Virus parainfluenza*, *Virus influenza*, *Adenovirus*, *Metapneumovirus*, *S pneumoniae*, *H influenzae*, *M pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*
Menos comunes: *Bordetella pertussis* y *Pneumocystis jiroveci*.

PREESCOLARES:

Comunes: *VSR*, *virus parainfluenza*, *virus influenza*, *adenovirus*, *metapneumovirus*, *S pneumoniae*, *H influenzae*, *M pneumoniae*, *M tuberculosis*.
Menos comunes: *C pneumoniae*.

ESCOLARES:

M pneumoniae, *C pneumoniae*, *S pneumoniae*, *M tuberculosis* y virus respiratorios.

OTROS AGENTES QUE RARAMENTE CAUSAN NEUMONIAS:

Virus: *coronavirus*, *Varicella-zoster*, *Epstein-Barr*, *Mumps*

Organismos atípicos: *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetti*

Bacterias: *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella*, *Streptococcus pyogenes*, *Brucella abortus*.

Hongos: *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*.

Es poco frecuente encontrar *al S pneumoniae* en cultivos de sangre siendo causa de NAC. Los métodos de detección de antígeno en orina son poco confiables (nivel de evidencia II) (17). Los hemocultivos y cultivos de líquido pleural de *S pneumoniae* son positivos en el 5 – 10% de los casos de NAC (nivel de evidencia Ib). La proporción de NAC por *S pneumoniae* aumenta hasta 16 a 37% cuando se usan pruebas serológicas (nivel de evidencia II) (3).

Por edad, las infecciones virales, especialmente por *VSR* son más comunes en niños pequeños (13,16,21,22) (nivel de evidencia II) así como *Chlamydia* y *Mycoplasma* son más frecuentemente encontrados en niños mayores (3,6,8,10,15) (nivel de evidencia II). Block et al (23) encontró 23% de incidencia de infección por *M pneumoniae* y 23% por *C pneumoniae* en niños de 3-4 años, que es mayor que en otros (nivel de evidencia II).

En estudios prospectivos, el organismo causal puede ser identificado tempranamente en tres cuartos de los casos. Los virus respiratorios son los responsables aproximadamente del 40% de los casos adquiridos en la comunidad que requieren hospitalización particularmente en niños menores de 2 años de edad, en los que *S pneumoniae* es el responsable del 27 al 44% de los casos de NAC. Aunque se ha considerado que *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* se han considerado causal en niños de edad escolar y mayores, se han encontrado también en preescolares (20). En dicho estudio se identificó en 60% de los casos bacterias, de las causales 73% fue *S pneumoniae*. La enfermedad más grave ocurrió en pacientes que tuvieron enfermedad por bacterias típicas o en el 23% en que se encontraron más de una o coinfección con virus (2)

Se realizó un estudio en niños menores de 15 años, siendo 201 pacientes, a los que se tomaron radiografías así como pruebas serológicas en el 90% de éstos. Se midió la respuesta a anticuerpos para 3 antígenos de neumococo, medición del complejo inmune específico para neumococo y examen de anticuerpo convencional para *Mycoplasma*, *Chlamydia* e infecciones virales. Se obtuvo la evidencia serológica en 66% de los pacientes con neumonía, se diagnosticó la infección bacteriana en el 51% de los casos, virales en el 25%, siendo *S pneumoniae* el más común con 28%, seguido por *Mycoplasma pneumoniae* 22%, VSR 21%, *Chlamydia spp* 14%, *H influenzae* 6% y *M catarrhalis* 3%. Más de un agente se encontró en el 25% de los pacientes, la infección por *Mycoplasma* se encontró en pacientes mayores o iguales de 5 años y *Chlamydia* en mayores o iguales de 10 años. (23)

FISIOPATOLOGIA

La neumonía inicia con la colonización de la mucosa de la nasofaringe con diseminación al tracto respiratorio bajo. Puede ser adquirida en la comunidad o nosocomial (2)

Las bacterias pueden entrar al pulmón por vía aérea, aspiración, hematógena o por contigüidad. La mayoría de las neumonías son por aspiración de secreciones orales. La flora oral es una mezcla compleja de aerobios y anaerobios, y las cantidades pequeñas que se aspiran raramente causan enfermedad a menos que sean microorganismos altamente virulentos como *Streptococcus pneumoniae*, que las defensas del huésped estén disminuidas, el reflejo tusígeno alterado o que exista infección viral coexistente (24).

En base a lo anterior se clasifican en: (25, 26)

Neumonía primaria. Es la infección pulmonar por microorganismos altamente patógenos que llegan a las vías respiratorias inferiores a través de las vías aéreas. Se presenta en ausencia de evidencia clínica de deficiencia inmune.

Neumonía secundaria. Es causada por microorganismos menos patógenos, producen enfermedad en las vías respiratorias inferiores por alteración en los mecanismos de defensa del huésped.

Neumonía hematógena. Es causada por microorganismos que llegan a pulmones por vía hematógena. Es indicativa de bacteremia o muestra émbolos sépticos secundarios a una infección primaria extrapulmonar.

Neumonía por aspiración. Es por inhalación de comida, contenido gástrico, bacterias y secreciones de vías respiratorias superiores.

El recién nacido adquiere neumonía por varias vías tales como infección transplacentaria (agentes del TORCH o bien bacterias por bacteremia materna), aspiración de microorganismos presentes en el canal del parto y la infección postnatal de adquisición nosocomial o comunitaria.

MECANISMOS DE DEFENSA

A pesar de la constante inhalación de aire potencialmente infectado y de la diaria aspiración de secreciones orofaríngeas, el árbol respiratorio es estéril por debajo de la carina gracias a los mecanismos de defensa que incluyen: barreras anatómicas y mecánicas, actividad humoral, función inmune celular y actividad fagocítica.

La producción de IgA secretoria en las vías respiratorias superiores posee actividad antibacteriana y antiviral a pesar de su pobre actividad opsonica. Los niveles bajos se asocian con mayor adherencia bacteriana. La IgG e IgM entran a las vías aéreas principalmente por trasudación de la sangre. Su papel en la opsonización bacteriana, activación del complemento, aglutinación y actividad de neutralización son similares a los observados en el suero (24,27)

PATOGENIA DE LA NEUMONÍA NO BACTERIANA

Probablemente la neumonía viral se inicia con la adquisición del microorganismo a través de una infección nasal (o conjuntival), replicación local durante un periodo de incubación de tres a cinco días, la aspiración a la tráquea, bronquios o bronquiolos con posterior replicación. Cinco a diez días después de la infección, la respuesta inmune de la mucosa disminuye y los virus descienden a las vías respiratorias inferiores. El epitelio infectado pierde su adecuada función ciliar, lo que produce estasis de moco y acumulación de detritus celulares; cuando la infección se extiende a las vías terminales, las células alveolares pierden su integridad, se pierde la producción de surfactante, hay formación de membranas hialinas y edema pulmonar. La respuesta inflamatoria produce infiltración mononuclear de la submucosa y de las estructuras intersticiales, la cual contribuye a obstruir las vías aéreas y bloquea el intercambio gaseoso alvéolo-capilar. Esta obstrucción relativa resulta en atrapamiento de aire. La obstrucción completa o mecanismos de válvula producen atelectasias.

Los virus no sólo causan infección, además inhiben importantes mecanismos de defensa del huésped. Pueden destruir el epitelio respiratorio y disminuir la función ciliar. Algunas infecciones virales alteran la función de neutrófilos, incluyendo quimiotaxis, fagocitosis y estimulación del metabolismo oxidativo. (25,27,28).

PATOGENIA DE LA NEUMONÍA BACTERIANA

El pulmón está protegido contra infecciones bacterianas por una variedad de mecanismos que incluyen la filtración de partículas en las narinas, prevención de aspiración de secreciones infectadas por el reflejo epiglótico, la expulsión de materiales aspirados por el reflejo tusígeno, la expulsión de los organismos por el moco y las células ciliadas, la ingestión y muerte de bacterias por macrófagos alveolares, neutralización de la bacteria por sustancias locales y sistémicas inmunes específicas y no específicas (complemento, opsoninas y anticuerpos), y transporte de partículas del pulmón por el drenaje linfático. La infección bacteriana se presenta cuando una o varias de estas barreras están alteradas. Se aspiran los microorganismos de las vías respiratorias superiores y se establece la infección en el pulmón. La diseminación hematogena al pulmón por medio de émbolos sépticos a partir de un foco supurativo, tal como un absceso en piel o tejidos blandos por *S. aureus*, es poco frecuente. (25)

Las bacterias inhaladas penetran a través de las vías respiratorias superiores y el árbol traqueobronquial. Las partículas aéreas mayores de 10 mm son atrapadas en la nariz o faringe. Noventa por ciento de las partículas de 2 a 10 mm de diámetro son depositadas en el área mucociliar que abarca de los bronquiolos a la tráquea. Partículas más pequeñas, de 0.5 a 3 mm penetran a la porción respiratoria del pulmón; la alteración en la función mucociliar y en el reflejo tusígeno durante las primeras tres a cuatro horas después de haberse depositado las bacterias permite la multiplicación de organismos en la superficie o dentro de las secreciones mucosas. Las bacterias depositadas en los bronquiolos terminales, los ductos alveolar y alvéolos son inactivadas primariamente por los macrófagos alveolares y polimorfonucleares. (24)

La adherencia inicial de las bacterias a las superficies epiteliales, a través de superficies de adhesión que poseen éstas como son los pilis, exotoxinas y enzimas proteolíticas pueden degradar la IgA, lo cual disminuye las defensas y permite la colonización.

El contenido alveolar tiene surfactante, fibronectina, IgG y complemento, lo que permite la opsonización. También con tiene ácidos grasos libres, lisozima y proteínas de unión al hierro que pueden tener actividad microbicida. La presencia de macrófagos alveolares permite eliminar ciertos organismos; no obstante, si la cantidad de microorganismos excede a los macrófagos o si se trata de gérmenes muy virulentos entonces los macrófagos se vuelven mediadores inflamatorios produciendo citocinas que atraen neutrofilos al pulmón. Se han encontrado citocinas que juegan un papel importante en esto y son: el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 1 (IL-1). Otras citocinas con actividad quimioatrayente como IL-8, fracción C5 del complemento, leucotrieno B4 y péptidos formil metionil de las paredes bacterianas probablemente sirvan para atraer neutrófilos a las áreas de inflamación. Actualmente se sabe que las células epiteliales y los fibroblastos producen IL-8 lo cual permite mantener una respuesta inflamatoria pulmonar. (27)

No hay evidencia muy clara de que exista siempre infección viral previa, lo que se ha observado es que la infección viral altera a los macrófagos alveolares.

La neumonía causada por *S. pneumoniae* inicia como una inflamación aguda e hiperemia de la mucosa respiratoria inferior, exudado de líquido de edema, depósito de fibrina, e infiltración de alvéolos por polimorfonucleares (hepatización roja), seguida de depósito de fibrina y actividad de macrófagos (hepatización blanca). Los exudados en los alvéolos son digeridos enzimáticamente y absorbidos o removidos por la tos. Cuando se resuelve el cuadro, la morfología y la fisiología pulmonar vuelven a lo normal. En contraste, cuando la neumonía es causada por *S. aureus* o *Klebsiella pneumoniae*, la destrucción del tejido y formación de pequeños y múltiples abscesos es frecuente. (25)

CUADRO CLÍNICO

Los niños con infecciones virales tienden a ser más pequeños y silbar más frecuentemente que los niños con infecciones bacterianas o mixtas (20). En una revisión de McIntosh et al (29), encontró que las sibilancias se encuentran más frecuentemente en pacientes con neumonía viral que los que padecen neumonía bacteriana (43% vs 16% (30) y 56 vs 16% (31)).

La neumonías bacterianas pueden ser consideradas en niños con fiebre mayor de 38.5 GC, acompañada de taquipnea, habiendo crepitantes. Las sibilancias son más frecuentes en preescolares y sugieren causa viral aunque puede haber en la infección por *M pneumoniae*. Se asocian con *M pneumoniae*, fiebre, cefalea y mialgias en niños mayores así como secreción ocular en neonatos se asocia a *Chlamidia trachomatis* (3 y 32).

El estudio de regresión logística multivariado de Michelow et al (20), se reveló que temperaturas altas (mayores de 38.4GC en las 72 hrs de la admisión) y la presencia de derrame pleural fueron significativamente asociado a neumonía por bacterias.

Las guías de la OMS (1) menciona a la taquipnea como un indicador de neumonía y se define como frecuencia respiratoria mayor de 60 respiraciones por minuto (resp/min) en lactantes menores de 2 años, mayor de 50 resp/min en niños de 2 a 12 meses y mayor de 40 resp/min en mayores de un año de edad.

El tiraje intercostal y / o la frecuencia respiratoria mayor de 50 resp/min dan un valor predictivo positivo del 45% de la evidencia radiológica de consolidación y un valor predictivo negativo de 83% (3).

Palafox et al (33) encontró que los signos clínicos que menciona la OMS definiendo taquipnea tuvieron una alta sensibilidad (74%) y especificidad (67%) para la definición radiológica de neumonía, siendo menor en los 3 primeros días del padecimiento (3).

La frecuencia respiratoria parece ser un determinante de severidad en lactantes menores de 1 año en donde el rango es de más de 70 resp/min y tienen una sensibilidad de 63% y especificidad del 89% para hipoxemia (nivel de evidencia II). Sin embargo la OMS menciona que la dificultad para respirar es de mayor ayuda para el diagnóstico que la frecuencia respiratoria (nivel de evidencia II) (34).

Los signos y síntomas son uniformes en el espectro etiológico (32,33,37,39). En la revisión de McIntosh K et al, las neumonías por infección bacteriana y las virales solo difirieron con respecto a la incidencia de conjuntivitis (27% vs 8%) y otitis media (42% vs 22%) (35). El cuadro 1 menciona las características clínicas que se supone podrían orientar a la etiología de las NAC.

Los niños hipoxémicos pueden no parecer cianóticos. La agitación puede ser indicador de hipoxemia (3).

Infección de vías respiratorias bajas bacteriana	Infección de vías respiratorias bajas viral	Infección de vías respiratorias bajas por mycoplasma
Fiebre mayor de 38.5 GC	Lactantes y niños pequeños	Escolares
Frecuencia respiratoria mayor de 50 resp/min	Sibilancias	Tos
Sibilancias no es un signo primariamente bacteriano.	Fiebre menor de 38.5 GC	Sibilancias
Otros virus pueden concurrir	Hiperinsuflación	Neumonía
Datos clínicos y radiológicos de consolidación más que colapso.	Frecuencia respiratoria normal o limítrofe	Infiltrados intersticiales, consolidación lobar y adenopatías hiliares.
	Radiografía muestra hiperinsuflación y 25% colapsos en parches	
	Colapso lobar cuando es severo.	

Cuadro 1. Características clínicas de las infecciones de vías respiratorias bajas según las diferentes etiologías. (4)

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Los estudios diagnósticos convencionales o experimentales identifican patógenos en el 42% al 83% de los niños con neumonía adquirida en la comunidad (13-17,21-23,37-39).

Las guías del BTS hacen las siguientes observaciones:

- Los hemocultivos solo son positivos en menos del 10% de los casos.
- El cultivo nasofaríngeo no indica infección de vías aéreas inferiores (nivel de evidencia Ib).
- El cultivo de líquido pleural detecta solo el 17.7% de los casos (nivel de evidencia Ib).
- La detección de antígenos en orina es positivo en 24% de los casos de infección de vías aéreas bajas en niños (nivel de evidencia III) (35).
- El gold standard para el diagnóstico de *M pneumoniae*, IgM ELISA ha mostrado llegar al diagnóstico en la segunda semana de la enfermedad; la aglutininas se usan en la fase aguda, en niños de 5 a 14 años, son positivos en prueba rápida para *Mycoplasma* en el 70% de los casos (40).
- La sensibilidad de la detección de antígenos virales en aspirado nasofaríngeo es altamente específico, la sensibilidad es del 80% (41).

El uso reciente de antibióticos reducen la posibilidad de que el cultivo sea positivo. El BTS recomienda que se haga hemocultivo en todos los niños hospitalizados y cuando se sospeche sea bacteriana (3).

En niños hospitalizados menores de 18 meses de edad, el aspirado nasofaríngeo debe ser enviado para detección de antígenos virales así como inmunofluorescencia con o sin cultivo viral (2).

En un estudio en que no se hicieron pruebas serológicas, sino cultivos de secreciones respiratorias para *Mycoplasma* y virus fueron identificados el 24% de los casos (10). En otro se incluyó una prueba de anticuerpos para *S pneumoniae* y *H influenzae* así como inmunoensayo para virus respiratorios y reacción en cadena de polimerasa para *rhinovirus*, siendo identificados el 85% de los casos (16).

En el estudio de Michelow I et al (20), se revisaron de forma prospectiva de enero 1999 a marzo 2000 del Children's Medical Center en Dallas, Tx, de 6 semanas a 18 años. para determinar lo más preciso posible la epidemiología y morbilidad de la NAC en niños inmunocompetentes hospitalizados confirmando con radiografía la infección respiratoria baja (LRs). Se seleccionaron características clínicas, índices de inflamación (leucocitos y su diferencial) y niveles de procalcitonina en niños antes de la vacuna conjugada heptavalente. Se consideró la realización de: cultivos bacterianos, cultivos virales, inmunofluorescencia directa de anticuerpos (DEA), hisopados nasofaríngeos para cultivo de neumococo, DFA panel para identificar *VSR*, *adenovirus*, *parainfluenza 1 y 2 y 3*, *influenza A y B*, aplicación de PPD, cultivo para *mycobacterias*, determinación de IgG para polisacárido C y pneumolisina así como complejos inmunes para los mismos anticuerpos que se usaron en el inmunoensayo, serología para *Chlamydia pneumoniae* y *Chlamydia trachomatis*, ensayo de inmunoabsorbencia para *Mycoplasma pneumoniae*, inmunoensayo viral para *VSR*, *adenovirus*, *parainfluenza 1,2 y 3* e *influenza A y B*. Se revisaron 144 niños hospitalizados, la media fue 33 meses, el patógeno fue identificado en el 79% de los niños. Las bacterias típicas fueron identificadas en el 60% de los casos (73% fue *S pneumoniae*), virus en 45% de los cuales *influenza A*, *VSR* y *parainfluenza 1,2 y 3* fueron los más comunes. *Mycoplasma pneumoniae* en 14%, *Chlamydia pneumoniae* en 9% y mixtas en 23% (bacterianas y virales).

El crecimiento de bacterias de punciones pulmonares en niños africanos fue de 79% (42), sin embargo no hay indicación para estos estudios microbiológicos en los niños con NAC (3). Así mismo en un estudio reciente, la utilización de la aspiración con aguja transtorácica en niños hospitalizados con neumonía, consiguió establecer la etiología de la neumonía en un 59% de los pacientes, con una incidencia de neumotórax del 18% (el cual resolvió espontáneamente en 2-3 días sin drenaje torácico). En esta serie el hemocultivo fue positivo en el 6% de los casos. (4).

Los reactantes de fase aguda no ayudan a distinguir entre infección bacteriana o viral en niños (nivel de evidencia Ib) y solo pueden servir en pacientes con evolución tórpida (3)

RADIOLOGÍA

Las radiografías de tórax deben tomarse rutinariamente en niños en quienes se sospecha neumonía (nivel de evidencia alto), ya que las radiografías se usan para confirmar la presencia, lugar y extensión de los infiltrados pulmonares (2).

En un estudio se valoró la radiografía de niños menores de 5 años con fiebre mayor de 39 GC y leucocitosis de más de 20 000/mm³ o mayor sin datos de infección adicional encontrándose datos radiológicos de neumonía en un 25% (nivel de evidencia II) por lo que se sugiere tomar una radiografía de tórax en todo niño con fiebre de origen desconocido o que no tienen el cuadro típico de bronquiolitis (43).

Heulitt et al (44) reportó una sensibilidad y especificidad para detectar radiológicamente neumonías en el 45 a 92% respectivamente para la presencia de fiebre y taquipnea en niños menores de 3 meses. Solo 6% de los niños febriles tuvieron una radiografía anormal en ausencia de datos clínicos respiratorios.

Korppi et al (45) concluyeron que el infiltrado alveolar o “lobar” es insensible pero sí altamente específico para indicar infección bacteriana así como el hecho de encontrar consolidación es altamente confiable para neumonía (nivel de evidencia II) y específico para neumonía bacteriana (74%) (nivel de evidencia III). El *S pneumoniae*, *H influenzae* y *S aureus* usualmente causan consolidaciones lobares (31).

Por otro lado, la consolidación lobar o segmentaria es observada más frecuentemente en niños menores de 6 meses infectados con el *VSR* que en niños mayores con la misma infección (nivel de evidencia Ib) (46) por lo que se concluye que los hallazgos radiológicos son pobres indicadores del diagnóstico etiológico en niños con manejo ambulatorio con neumonía y es insuficiente para la toma de decisiones terapéuticas (47) (nivel de evidencia II). Un estudio concluyó que los hallazgos radiológicos tuvieron menor valor que la proteína C reactiva, la velocidad de sedimentación globular y que la cuenta de leucocitos y su diferencial (49).

En el estudio de Michelow I et al, en los pacientes con vacuna antineumococo conjugada, la radiografía de tórax documentó neumonía en 23% en los primeros 2 años de vida y en 32% en el primer año de vida (20)

CLASIFICACIÓN DE GRAVEDAD (3)

El cuadro 2 muestra la clasificación de gravedad de las NAC según la presentación clínica.

Gravedad		
	Moderada	Grave
Lactantes	Temperatura menor de 38.5 GC FR menor de 50 resp/min Aceptando la alimentación completa	Temperatura mayor de 38.5 GC FR mayor de 70 resp/min Aleteo nasal Cianosis Apnea intermitente Respiración con quejido No acepta la alimentación
Niños mayores	Temperatura menor de 38.5 GC FR menor de 50 resp/min Dificultad respiratoria Moderada Sin vómitos	Temperatura mayor de 38.5 GC FR mayor de 70 resp/min Grave dificultad respiratoria Aleteo nasal Cianosis Apnea intermitente Respiración con quejido Signos de deshidratación

Cuadro 2. Clasificación de gravedad de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. GC: grados centígrados, FR: frecuencia respiratoria, Resp/min: respiraciones por minuto.

CRITERIOS DE HOSPITALIZACIÓN (3)

Factores que indican la necesidad de ingreso de lactantes con neumonía

- Saturación de oxígeno menor o igual a 92%, cianosis.
- Frecuencia respiratoria mayor de 70 por minuto
- Apnea intermitente, crepitantes.
- Dificultad para respirar
- Hiporexia
- Infante que no responde
- Familia que no puede proveer observación ni supervisión.

Factores que indican la necesidad de ingreso de niños mayores con neumonía

- Saturación de oxígeno menor o igual a 92%, cianosis.
- Frecuencia respiratoria mayor de 50 por minuto
- Crepitantes.
- Dificultad para respirar
- Datos de deshidratación
- Familia que no puede proveer observación ni supervisión

Factores que indican la necesidad de ingreso a la terapia intensiva

- Pacientes que no logran mantener SatO₂ mayor de 92% con FiO₂ mayor del 60%.
- Shock.
- Incremento de la FR y FC con evidencia clínica de dificultad respiratoria o cansancio con o sin retención de PaCO₂.
- Apnea recurrente o respiración irregular superficial.

TRATAMIENTO

Se debe brindar oxígeno suplementario hasta alcanzar saturación mayor de 92% (nivel de evidencia A), si se requieren líquidos intravenosos, por ejemplo en niños que han estado vomitando, se sugiere darlos al 80% de los requerimientos basales y monitorizando electrolitos por el riesgo de secreción inapropiada de ADH (nivel de evidencia C) (3).

La fisioterapia no ha mostrado tener efecto en el tiempo de estancia hospitalaria, patrón de fiebre o hallazgos radiológicos en pacientes con neumonía (nivel de evidencia Ib) (49). En los niños muy enfermos, la movilización mínima reduce el metabolismo y los requerimientos de oxígeno. (3)

Amoxicilina es el antibiótico oral de primera elección en niños menores de 5 años; como alternativas están amoxicilina clavulanato, cefaclor, eritromicina, claritromicina y azitromicina (nivel de evidencia B). Los macrólidos son la primera línea en los niños de 5 años y mayores (nivel de evidencia D). Si se sospecha de *Staph aureus*, un macrólido o la combinación de flucloxacilina con amoxicilina es adecuada (nivel de evidencia D).

Los antibióticos administrados vía oral son seguros y efectivos en niños que presentan NAC (nivel de evidencia A); su uso intravenoso es dado a niños que no los aceptan de forma oral por vómitos o que presenten signos de gravedad (nivel de evidencia D). Las alternativas intravenosas son amoxicilina con clavulato, cefuroxime, ceforaxime (nivel de evidencia D). Si un paciente recibe antibióticos de forma intravenosa, el tratamiento oral puede ser considerado si hay una franca mejoría clínica (nivel de evidencia D).

Si un niño permanece febril o no luce bien en las 48 hrs posteriores a su admisión, requiriendo una reevaluación para considerar posibles complicaciones (nivel de evidencia D) (3).

En los últimos estudios en España (estudio SAUCE II), la sensibilidad a la penicilina en las muestras procedentes de pacientes pediátricos fue de 37.2%, la resistencia moderada del 34.4% y la completa del 28.4%. La sensibilidad a la cefotaxima fue del 68.4%; la actividad de los macrolidos frente a *S pneumoniae* en la población pediátrica fue solo del 52% por lo que al existir alta prevalencia, no deben utilizarse como único fármaco en el tratamiento empírico de infecciones respiratorias en que se supone etiología neumocócica (4).

Las cefalosporinas de segunda y tercera generación son más efectivas que ampicilina o penicilina, así como dosis altas de amoxicilina 80 a 100mg/kg/día es la preferida para el tratamiento de los pacientes ambulatorios. En adición con un inhibidor de B lactamasas, no da ventajas. La vancomicina es raramente requerida en el tratamiento de neumonías por neumococo, solo en casos graves (29).

PRONÓSTICO

El riesgo de muerte de la neumonía es significativamente mayor cuando la hipoxemia está presente (50) (nivel de evidencia Ib), por lo que la pulsoximetría debe ser realizada en todos los niños que requieren admisión hospitalaria.

PREVENCIÓN

Se ha visto 35% de reducción de incidencia de NAC con el uso de vacuna contra neumococo conjugada (51 y 52)

II. NEUMONÍA POR INFLUENZA A H1N1

DEFINICIÓN

La **influenza** fue definida por el CDC como fiebre (temperatura mayor o igual a 37.8 GC) y tos u odinofagia en la ausencia de otras causas (54).

Un **caso confirmado**, tiene cuadro clínico y RT PCR (reacción en cadena de polimerasa en tiempo real) positiva o cultivo para influenza H1N1 (54).

Un **caso probable**, tiene cuadro clínico, con detección de influenza A siendo negativos para estacional H1 o H3 por RT PCR (54).

Un **caso sospechoso** es una persona menor de 65 años hospitalizada con sintomatología sugestiva de influenza y con antecedente epidemiológica confirmado o un caso probable con 7 días de inicio de la sintomatología (54)

Los **pacientes críticos** fueron definidos como: (55)

1. Los admitidos en la terapia intensiva pediátrica o de adultos o los que requerían manejo mecánico ventilatorio (invasivo o no invasivo).
2. En aquellos en los que la fracción inspirada de oxígeno fue mayor o igual que 60%.
3. Aquellos que necesitaron infusiones intravenosas de inotrópicos o vasopresores.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Desde el siglo XVI se han documentado diversas pandemias de influenza, unas tres en cada siglo. Existen notorias diferencias entre ellas, pero tienen como característica común su rápida difusión (56).

El virus de influenza A H1N1 fue encontrado en 1918, “Spanish flu” (51) y se estima que en esa pandemia hubo de 50 a 100 mil muertes, más que en cualquier otra pandemia de influenza en la historia. Posteriormente en 1957, la H2N2 o “Asian flu”, tomó 70 000 vidas en los Estados Unidos y 2 millones en todo el mundo. Once años más tarde, el H3N2 causó “Hong Kong flu” de 1968 que ocasionó 70 000 muertes en los Estados Unidos y cerca de un millón en todo el mundo (54).

EPIDEMIOLOGÍA

La influenza estacional es una enfermedad autolimitada que afecta a la población general, y la morbilidad y mortalidad son en particular considerables en ciertos grupos de población denominados de riesgo; la infección se transmite con rapidez durante las epidemias estacionales y afecta de 10 a 20% de la población (56).

Se ha observado que las pandemias han aparecido a intervalos regulares de 10 a 20 años; esto se debe a la aparición de nuevos subtipos generados por la recombinación de regiones completas de genes y el reordenamiento genético que induce cambios antigénicos mayores (58y59). Las pandemias de influenza, definidas como brotes globales de la enfermedad debidas a virus con nuevos subtipos antigénicos, han ocasionado elevadas tasas de mortalidad en seres humanos (56).

El 21 de abril del 2009, el CDC confirmó 2 casos de enfermedad febril en niños, causada por influenza A H1N1. El 11 de junio del 2009, cerca de 30 000 casos de H1N1 se han confirmado en 74 países, dándose la señal de fase 6 de alerta por la Organización Mundial de la Salud declarándose oficialmente el inicio de la pandemia (54y60).

En el Cuadro 3 se muestra el reporte epidemiológico de la Secretaría de Salud en México hasta el 10 de mayo del 2010 (61) en el cuadro 4, la mortalidad a nivel mundial, obtenido de la OMS al 02 de mayo del 2010, reportado en la página de la Secretaría de Salud de México; el gráfico 1

esquematiza las estadísticas de los casos confirmados y defunciones por grupo de edad y el gráfico 2 las defunciones por grupo de edad y sexo hasta la misma fecha.

Influenza A(H1N1) (H)

Número de casos confirmados:	72,529
Número de defunciones:	1,227

Cuadro 3. Número de casos confirmados y defunciones a nivel mundial. (61)

Casos y defunciones de influenza AH1N1 a nivel internacional

SALUD



Regiones	Total Acumulado
	Muertes
Oficina Regional de la OMS para África (AFRO)	168
Oficina Regional de la OMS para las Américas (AMRO)	Al menos 8,357
Oficina Regional de la OMS para el Mediterráneo Oriental (EMRO)	1,019
Oficina Regional de la OMS para Europa (EURO)	Al menos 4,860
Oficina Regional de la OMS para el Sudeste Asiático (SEARO)	1,787
Oficina Regional de la OMS para el Pacífico Occidental (WPRO)	1,810
Total	Al menos 18,001

*Fuente: OMS al 2 de mayo de 2010

Cuadro 4. Casos y defunciones por influenza a H1N1 a nivel mundial (61)

Distribución de las defunciones y de los casos confirmados por grupo de edad

SALUD



Casos confirmados y defunciones por grupos de edad (72,529 casos confirmados y 1,227 defunciones)



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

Gráfico 1. Casos confirmados y defunciones por grupos de edad en México hasta el 10 de mayo del 2010. Base de datos InDRE. Defunciones, CONAMED. Obtenido de la página oficial de la Secretaría de Salud de México (61)

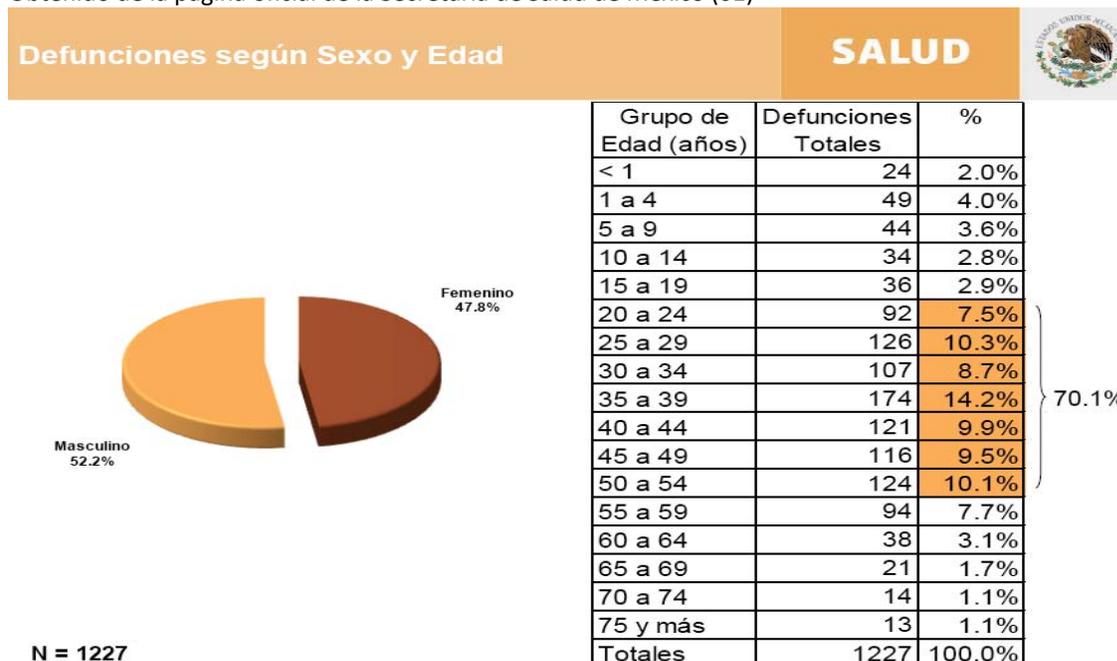


Gráfico 2. Defunciones por grupo de edad y sexo de los pacientes confirmados con influenza H1N1 en México (61)

A nivel mundial, la mayoría de los casos han ocurrido en pacientes con una media de 12 a 17 años (62). En las series iniciales de Estado Unidos, la mayoría tenían entre 10 y 18 años; particularmente en Chicago, la tasa de ataque fue mayor en el grupo de edad de 5 a 14 años que en el de menores de 5 años. La mayoría de las infecciones ocurrieron en individuos jóvenes: 40% entre 10 y 18 años y 95% menores de 50 años; las tasas mayores (147 por 100 000 habitantes) fueron descritas en niños de 5 a 14 años (63y64).

En el informe de Louie J et al (65), sobre la infección en California, recolectó tanto casos hospitalizados como para fatales, del 23 de abril al 11 de agosto del 2009, siendo la mayoría reportados de junio a julio. 32% fueron niños menores de 18 años, aunque la media de edad del estudio fue de 27 años. La tasa de hospitalización y/o fatalidad por 100 000 habitantes para todas las edades fue de 2.8, siendo 11.9 en lactantes menores de 1 año. La mayor tasa de hospitalización por 100 000 habitantes fue en lactantes menores de 1 mes de edad (35.8%).

En México, la tasa de casos-fatalidad fue de 0-1% en niños con edad de 0 a 19 años (66)

FACTORES DE RIESGO

Los investigadores encontraron que en niños, no hay reacción cruzada pre o postvacunación (54).

Las personas con factores de riesgo para complicaciones graves en la población general para influenza estacional es enfermedad pulmonar crónica, inmunosupresión y embarazo, que también parecen ser de riesgo para la enfermedad de influenza H1N1 pandémica del 2009 (63,67,69)

Los grupos de alto riesgo para complicaciones por influenza A H1N1 son: (54)

- Niños menores de 5 años
- Adultos mayores de 65 años
- Embarazadas
- Personas con condiciones médicas crónicas
- Pacientes inmunosuprimidos
- Adolescentes menores de 19 años y que reciben terapia con aspirina por largos periodos

ETIOLOGÍA

La influenza es una enfermedad respiratoria aguda causada por el virus de la influenza; estos patógenos pertenecen a la familia *Orthomixoviridae* y se clasifican en tres géneros o tipos: *A*, *B* y *C*, según las diferencias inmunológicas de las nucleoproteínas. Desde el punto de vista epidemiológico, el virus influenza *A* es el principal causante de las epidemias invernales de influenza que se repiten cada año (influenza epidémica), mientras que el virus influenza *B* se presenta casi siempre en brotes epidémicos más localizados y el virus influenza *C* se relaciona con la aparición de casos esporádicos (56).

En el virus de influenza H1N1 2009 se encuentran mezclados 6 segmentos de genes de una triple especie de origen porcino y 2 segmentos de genes de la influenza *A* Euroasiática de linaje porcino (54 y 69).

FISIOPATOLOGIA

Nuevos virus de la influenza emergen a intervalos impredecibles con un antígeno de superficie correspondiente a un subtipo distinto de las cepas que circularon el año anterior, un fenómeno que se conoce como **cambio antigénico**. Los antígenos de superficie resultan de interés en la inmunidad y la epidemiología; estos antígenos que residen en diferentes subunidades protéicas de la envoltura vírica son la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N). Las variaciones de los antígenos H y N son las causas de los cambios de la epidemiología de la influenza; si estos virus poseen el potencial de transmitirse con facilidad de una persona a otra, se puede producir una amplia propagación y una grave epidemia (56). A la fecha, 16 subtipos de HA (H1-H16) y 9 NA (N1-N9) han sido identificados. El lanzamiento viral desde las células es facilitado por la proteína NA. La deriva antigénica del subtipo HA se ha asociado con epidemias estacionales y reducen la efectividad de las vacunas previas para estacional (54).

Se considera que la influenza H1N1 2009 es transmisible por 3 rutas: contacto, gotitas (en mucosas) o vía aérea (por inhalación). Se necesita un contacto estrecho (menos de 1.83 mts) entre la fuente y el receptor (54), habiendo una transmisión potencial en el contacto con fomites que están contaminados con material respiratorio o gastrointestinal (70y71)

El periodo de incubación ha sido estimado entre 1 y 7 días, similar a la influenza estacional. Las personas infectadas comienzan a excretar el virus 1 día antes del inicio de los síntomas hasta que éstos se resuelven. Los informes recientes mencionan que más del 80% de los pacientes lo excretan por 5 días, 40% por 7 días y 10% por 10 días (72y73); los niños y adultos mayores lo vierten por más de 10 días y los inmunosuprimidos hasta por semanas (74-77). La excreción de virus parece ser mayor entre el primero y segundo días de la enfermedad declinando posteriormente (78).

CUADRO CLÍNICO

La influenza A H1N1 2009, a pesar de su elevada contagiosidad, causa una enfermedad más leve que la gripe estacional y con una mortalidad inferior. Es esperado que en la gran mayoría de las personas (más del 95%) que contraigan la enfermedad esta sea leve y se resuelva en pocos días (79).

El cuadro clínico es similar al de la influenza estacional con fiebre, mialgias, dolor de garganta, rinitis y cefalea. El espectro de entidades clínicas asociadas al virus de la influenza es muy amplio y pueden observarse infecciones de vías altas, laringitis, bronquiolitis y neumonía viral (neumonitis) (80). En menores de 2 años, es aún más inespecífica, en ocasiones solo fiebre que puede ser acompañada de irritabilidad, llanto o rechazo al alimento (81-83). A todas la edades, pueden presentarse síntomas digestivos como diarrea o vómitos (80). Influenza también puede causar miocarditis y encéfalopatía (73)

Para los niños mayores de 6 años, los criterios que permiten una aproximación al diagnóstico son: (80)

- Aparición súbita de los síntomas
- Al menos 1 de los 4 síntomas generales siguientes: fiebre (mayor o igual a 38GC), malesta general, cefalea o dolores musculares.
- Además al menos 1 de los 3 síntomas respiratorios: tos, dolor de garganta o dificultad respiratoria.
- Ausencia de otra sospecha diagnóstica.

Los pacientes con influenza H1N1 que requieren hospitalización son especialmente los que tenían condiciones médicas previas. La hipoxia y los hallazgos radiológicos sugestivos de SIRA han sido característicos de los pacientes que requieren manejo en terapia intensiva (54).

CLASIFICACIÓN DE GRAVEDAD E INDICACIONES DE HOSPITALIZACIÓN (80y 84)

Criterios de derivación o ingreso hospitalario:

1. Datos clínicos de gravedad:

- Afectación del estado general (decaimiento, postración o mala coloración).
- Estado séptico o hipotensión.
- Dificultad respiratoria moderada / grave
- Hipoxemia (saturación de Hb menor del 94%) al respirar aire ambiente.
- Afectación del sistema nervioso central (alteración del nivel de conciencia, agitación o convulsiones).
- Incapacidad para la ingesta oral o vómitos incoercibles
- Diarrea grave
- Deshidratación moderada / grave.

2. Paciente afectado de neumonía que presenta:

- Antecedentes clínicos: factores de riesgo de complicaciones y sobre la base del juicio clínico del grado de riesgo.
- Factores socioepidemiológicos: edad menor de 6 meses o un entorno social que impida un adecuado tratamiento ambulatorio.
- Datos clínicos de gravedad o evolución desfavorable.
- Criterios radiológicos: derrame pleural significativo (mayor de 1cm), absceso pulmonar, neumatoceles, patrón intersticial grave o afectación multifocal.

Es aconsejable la hospitalización en menores de 3 años (80)

En el estudio de Zarychanski R et al (85), muestra que los síntomas también correlacionan con la gravedad de la enfermedad, en particular la disnea incrementa con la gravedad, reportándose en 37% de los pacientes de la comunidad, 6% de los que se admitieron en el hospital y 87% de los que se ingresaron a la terapia intensiva con una p significativa menor de 0.001.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Muchos cuerpos gubernamentales e instituciones han recomendado el diagnóstico confirmatorio solo en pacientes con cuadro clínico sugestivo de influenza que son admitidos en el hospital, aquellos que tiene factores de riesgo para infección complicada como lo es embarazo y aquellos con un mal estado clínico (86y87).

En general se recomienda la determinación en: (80)

- Pacientes con sospecha de infección por virus que requieran ingreso hospitalario. En pacientes que se controlen ambulatorio, no es preciso realizar el estudio.
- Pacientes con neumonía que requieran manejo en unidad de terapia intensiva.

Los especímenes ideales para la detección son muestras con hisopados nasofaríngeos o aspirados (86-88). Las muestras de esputo pueden ser usadas para el diagnóstico; para pacientes intubados, el lavado broncoalveolar o aspirado endotraqueal son aceptables (73).

El cultivo viral y la detección de antígeno por fluorescencia directa (DFA) son específicos pero requieren mayor infraestructura, ambos tienen además la ventaja de identificar otros virus respiratorios que comúnmente circulan durante la etapa de influenza, como son *parainfluenza*, *adenovirus*, *VSR*, *metapneumovirus humanos* (89), aunque ni DFA ni el cultivo viral pueden distinguir subtipos de influenza A. La prueba más sensible es la reacción en cadena de polimerasa RT PCR (73) pues aunque ya es conocido que aunque el “gold standard” para el diagnóstico de influenza es mediante el cultivo viral, la RT PCR es considerada el método de elección en varios centros ya que tiene elevada sensibilidad y la posibilidad de determinar subtipos (90).

El RIDT (prueba rápida para la detección de influenza) da una información rápida y requiere de poca experiencia, pero la sensibilidad es menor comparada con el cultivo viral y los estudios moleculares (89y90). RIDT tiene sensibilidad para detectar influenza H1N1 entre el 17.8% a 53.4%, además de que no puede distinguir entre H1N1 y otras formas de influenza H1N1 (73).

Vasoo et al (91) mostró que la enfermedad grave se dio en pacientes con mayor cantidad de virus, y tuvieron mayor positividad en los pruebas diagnósticas con baja sensibilidad como es RIDT (prueba rápida para influenza).

Varios estudios han demostrado que en pacientes que requirieron hospitalización o manejo en terapia intensiva, los síntomas son un pobre predictor para el diagnóstico de influenza, solo los exámenes de laboratorio son adecuados para el diagnóstico (92-95).

La optimización del tiempo, transporte y cuidado de los especímenes pueden ayudar al mejor diagnóstico, especialmente si se usan test de baja sensibilidad como son RIDT y DFA (73).

El uso de la RT PCR es útil porque las concentraciones virales se incrementan en aquellos que hay resistencia al tratamiento (96) o en aquellos pacientes con un grave compromiso en quienes no se puede controlar la replicación viral aún en presencia de la terapia antiviral específica (97-100)

En los pacientes que están mejorando, el repetir la prueba no es de ayuda. En pacientes que reponen a la terapia, la RT PCR podría permanecer positiva hasta el día 7 y ocasionalmente por periodos más largos (94,101).

En la revisión de Louie J et al, menciona que solo 4% de los pacientes tuvieron evidencia microbiológica de infección bacteriana secundaria. El patógeno más comúnmente identificado fue *S pneumoniae* (102), *Staph aureus* (103), bacilos gram negativos (104).

En un estudio de México de 18 pacientes hospitalizados (69), los hallazgos de laboratorio característicos fueron elevación de LDH, cifra de leucocitos dentro de rangos normales, linfopenia y aumento de la creatinincinasa (84).

RADIOLOGÍA

En un estudio de México (105), 18 pacientes hospitalizados, tuvieron presencia de neumonía y hallazgos compatibles con LPA o SDRA desde el primer día de ingreso y en el estudio de Louie J et al (65) en California, 66% tuvieron radiografía con infiltrados sugestivos de neumonía o SIRA.

COMPLICACIONES

En el estudio de Domínguez-Cherit G et al en México (106), los pacientes que fallecieron tenían un cuadro inicial más grave peor hipoxemia y mayores niveles de creatinincinasa y disfunción orgánica.

Las complicaciones son similares a las encontradas en los pacientes con influenza estacional (107). La neumonía bacteriana complica la infección por influenza a los 4 a 14 días posterior a la resolución de los síntomas de influenza y se presenta con fiebre, disnea, tos productiva y radiografías con hallazgos patológicos (54).

El deterioro de los pacientes puede ser atribuida a una resistencia del virus o complicaciones intrahospitalarias, como por uso del ventilador o embolismo pulmonar (73).

TRATAMIENTO

Hasta la fecha, salvo algunas excepciones el virus de influenza H1N1 es susceptible a inhibidores de neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir) y resistente a la adamantinas (amantadina y rimantadina). Debido a que los lactantes están en alto riesgo de complicaciones y las limitaciones de los datos sobre la seguridad del medicamento es favorable, la FDA dio una autorización por emergencia del uso de oseltamivir para el tratamiento y profilaxis en pacientes pediátricos menores de 1 año. La quimioprofilaxis con oseltamivir oral o zanamivir inhalado puede ser considerada en pacientes de alto riesgo, trabajadores de la salud, trabajadores del sector público o en aquellos que tuvieron en las 48 hrs anteriores contacto con un caso confirmado, probable o sospechoso de influenza H1N1 en el periodo infeccioso. La profilaxis postexposición es considerada que inicie 1 día posterior al inicio de los síntomas y que termine 24 hrs posterior a la resolución de la fiebre. El curso de profilaxis puede extenderse por 10 días desde el contacto más reciente con la persona infectada. Oseltamivir puede causar náuseas y vómitos que pueden ser aliviados si se toma junto con los alimentos. Los eventos neuropsiquiátricos como son delirium y automutilación han sido reportados posterior a la administración de oseltamivir. Zanamivir es solo autorizado para personas sin patología respiratoria (especialmente asma) o enfermedad cardíaca, los casos de deterioro respiratorio y reacciones alérgicas (incluyendo angioedema) se han reportado posterior a la administración de zanamivir. Se ha autorizado el uso de peramivir, un inhibidor de neuraminidasa intravenoso, por la FDA bajo autorización de uso por emergencia. Aunque ha sido evaluado en estudios de fase III, los datos son limitados respecto a su seguridad y eficacia. Su uso se restringe a pacientes hospitalizados que no responden a la administración de antivirales vía oral o inhalada; sus efectos adversos comprenden náusea, vómitos, diarrea y neutropenia (54).

Se ha sugerido instaurar tratamiento con inhibidores de neuraminidasa vía oral en niños con infección por virus de la influenza sospechada o confirmada y que tienen factores de riesgo de mala evolución o complicaciones, independientemente de que se haya vacunado o no o forma grave o complicada de la enfermedad que motivan su hospitalización (80).

En un estudio de casos y controles sobre influenza H1N1, el inicio de tratamiento dentro de los 2 días, fue asociado con menor riesgo de ingreso a la terapia intensiva (vs no tratados) y fue asociado a mayor sobrevida (106)

PRONÓSTICO

En el estudio de Zarychanski R et al (85) en el que se presentan casos de niños y adultos, fueron comparados los casos de terapia intensiva con dos grupos control: pacientes que fueron admitidos en el hospital pero no requirieron manejo en terapia intensiva y los que se manejaron en la comunidad. La media del intervalo del inicio de los síntomas y el inicio de la terapia antiviral fueron 2 días en los casos de la comunidad y 4 días para los que fueron admitidos en el hospital y 6 días para los que fueron admitidos en la terapia intensiva con una p significativa menor de 0.001. La presencia de comorbilidad fue asociada con un incremento en la admisión en la terapia intensiva en comparación con los casos de la comunidad. Los informes iniciales sugirieron que tomando en consideración los factores de riesgo para complicación para influenza estacional, la obesidad y otras comorbilidades pudieran ser factores de riesgo para enfermedad grave. El intervalo del inicio de los síntomas y el inicio de la terapia antiviral y otros tratamientos de cuidado, fue asociado con peor pronóstico en series de casos recientes (108-110).

La evidencia reciente menciona que aún con el inicio tardío, la terapia antiviral puede disminuir la mortalidad (111,112).

En el informe de Domínguez-Cherit G et al en México, menciona que la mortalidad fue de 41% asociada a enfermedad crítica, que es mayor que en otros SIRAs, y las muertes en México parecen estar más relacionadas con falla respiratoria que con falla multiorgánica (113-115). La elevación de la creatininfosfoquinasa y la rabdomiolisis fueron previamente reportados como complicaciones en la influenza estacional aunque es más frecuente en niños (116,117). La obesidad fue la comorbilidad más común en los pacientes (39%) (118) aunque el incremento en el IMC no parece ser predictor de mortalidad (119).

La tasa de casos-fatalidad en pandemias previas por influenza ha variado y en algunos reportes no se puede conocer exactamente el denominador (por ejemplo el número total de casos) (120). La gripe española de 1918 ha reportado que causó 50 millones de muertes en 500 millones de individuos infectados (10% tasa caso-fatalidad) así como la gripe de Hong Kong en 1968-1969 causó 33 mil muertes a 50 millones de infectados (menos del 0.1% de tasa caso-fatalidad) (121).

En el reporte de Kumar A et al (55), en Canadá, fallecieron el 17.3% de los pacientes con una mortalidad a los 28 días de 14.3%. Las causas primarias de defunción fueron síndrome de insuficiencia respiratoria aguda e hipoxemia o complicaciones como infecciones, síndrome de disfunción orgánica múltiple, malignidad, enfermedad obstructiva crónica, arresto cardíaco primario, pneumotórax a tensión, edema cerebral pero no menciona las causas exclusivas en las defunciones en niños.

PREVENCIÓN

En la actualidad, la vacunación es la mejor manera de prevenir la influenza y sus complicaciones (56). Esta está basada en A/California/07/2009/(H1N1) con virus vivos atenuados e inactivados. Una dosis es adecuada para los mayores de 9 años. Una sola dosis provoca una respuesta del 80 al 96% en adultos de 18 a 64 años y el 56 al 80% en los mayores de 65 años. Los niños menores de 10 años requieren 2 dosis de la vacuna, separada por 21 días.

La vacuna de virus vivos atenuados es solo para personas de 2 a 49 años quienes no están embarazadas, no inmunosuprimidas, sin enfermedades crónicas. Los niños menores de 5 años con asma, aquellos en contacto con pacientes inmunosuprimidos y los niños que reciben terapias con aspirina por largo tiempo, no pueden recibir la vacuna de virus vivos atenuados. La vacuna inactivada no debe ser dada a los pacientes alérgicos al huevo (54).

PREVENCIÓN

En la actualidad, la vacunación es la mejor manera de prevenir la influenza y sus complicaciones (56). Esta está basada en A/California/07/2009/(H1N1) con virus vivos atenuados e inactivados. Una dosis es adecuada para los mayores de 9 años. Una sola dosis provoca una respuesta del 80 al 96% en adultos de 18 a 64 años y el 56 al 80% en los mayores de 65 años. Los niños menores de 10 años requieren 2 dosis de la vacuna, separada por 21 días.

La vacuna de virus vivos atenuados es solo para personas de 2 a 49 años quienes no están embarazadas, no inmunosuprimidas, sin enfermedades crónicas. Los niños menores de 5 años con asma, aquellos en contacto con pacientes inmunosuprimidos y los niños que reciben terapias con aspirina por largo tiempo, no pueden recibir la vacuna de virus vivos atenuados. La vacuna inactivada no debe ser dada a los pacientes alérgicos al huevo (54).

3. JUSTIFICACIÓN:

El determinar las características clínicas y evolución de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que requirieron hospitalización y compararlos con los que se determinó etiológicamente influenza H1N1, nos ofrece encontrar características clínicas, radiológicas y por laboratorio para un diagnóstico más certero aún sin contarse con la confirmación del agente ya que en muchos lugares, no hay acceso a los mismos, ayudando de esta forma a un diagnóstico temprano, tratamiento oportuno y evitar complicaciones.

Las neumonías son causa importante de mortalidad, constituye la primera causa de mortalidad infantil en el mundo y que, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), acaba con la vida de un niño cada 15 segundos. En nuestro país ocupa la tercera causa de muerte, después de las afecciones originadas en el periodo perinatal y las malformaciones congénitas.

En la revisión de las cifras oficiales de los últimos 18 años en México, se observa que la mortalidad por neumonías ha tenido un patrón descendente en todos los grupos de edad; siendo del 75% en las muertes de menores de 20 años. Al interior de este grupo de edad, la distribución porcentual pone en evidencia diferenciales, ya que es particularmente en el grupo de menores de cinco años donde se ubica más de 90% de las muertes del grupo.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA (PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN)

Cuáles son las características clínicas y evolución de los pacientes con neumonía por influenza A H1N1 hospitalizados así como adquirida en la comunidad en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias del 01 de marzo del 2009 al 01 de marzo del 2010

5. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- Conocer las características clínicas, evolución, complicaciones secundarias a la enfermedad, en pacientes con diagnóstico de neumonía probable influenza A H1N1 que requirieron hospitalización en el servicio de Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en el periodo comprendido entre el 1º de marzo del 2009 al 1 de marzo de 2010 y compararlos según confirmación diagnóstica por PCR RT para influenza A H1N1

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Identificar si hay diferencias entre el cuadro clínico inicial de las neumonías por influenza H1N1 confirmados por RT PCR vs no.
- Comparar marcadores bioquímicos o hematológicos.
- Determinar si existen comorbilidades en ambos grupos.
- Comparar la frecuencia de complicaciones y mortalidad.

6.HIPÓTESIS.

Existen diferencias entre las características de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de neumonía por influenza A H1N1 y adquirida en la comunidad.

7. MATERIALES Y MÉTODOS.

I. CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Retrospectivo

Observacional

Transversal

Correspondiente a estudio de una cohorte retrospectiva

II. CRITERIOS DE SELECCION

a. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Niños menores de 15 años
- Cualquier género
- Con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad a su ingreso atendidos en el Servicio de Neumología Pediátrica en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias del 1º de marzo del 2009 al 1º de marzo del 2010.

•

b. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Diagnóstico de neumonía recurrente, por aspiración, complicada o nosocomial durante la revisión del expediente

c. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Pacientes que rechazaron tratamiento por alta voluntaria o se trasladaron a otra institución.

III. DEFINICIONES OPERACIONALES:

Neumonía: Cuadro clínico caracterizado por fiebre, síntomas respiratorios agudos y evidencia radiológica de infiltrados en el parenquima.

Neumonía adquirida en la comunidad (NAC): La presencia de signos y síntomas de neumonía en un niño previamente sano siendo la infección adquirida fuera del hospital, esto es, si el paciente no ha estado ingresado en un hospital o residiendo en una institución en los últimos 14 días. Para fines del estudio, determinamos neumonía adquirida en la comunidad a los pacientes con neumonía que requirieron hospitalización y la prueba de RT PCR para influenza A H1N1 fue negativa.

Influenza: cuadro clínico caracterizado por fiebre (temperatura mayor o igual a 37.8 GC) y tos u odinofagia en la ausencia de otras causas.

Caso confirmado de influenza A H1N1: paciente que tiene cuadro clínico descrito y RT PCR (reacción en cadena de polimerasa en tiempo real) positiva o cultivo para influenza H1N1. Para fines del estudio, determinamos neumonía por influenza A H1N1 a los pacientes con neumonía que requirieron hospitalización y la prueba de RT PCR para influenza A H1N1 fue positiva.

Caso probable de influenza A H1N1: paciente que tiene cuadro clínico, con detección de influenza A siendo negativos para estacional H1 o H3 por RT PCR.

Caso sospechoso de influenza A H1N1: es una persona menor de 65 años hospitalizada con sintomatología sugestiva de influenza y con antecedente epidemiológico confirmado o un caso probable con 7 días de inicio de la sintomatología.

Pacientes críticos de influenza A H1N1:

1. Los admitidos en la terapia intensiva pediátrica o de adultos o los que requerían manejo mecánico ventilatorio (invasivo o no invasivo).
2. En aquellos en los que la fracción inspirada de oxígeno fue mayor o igual que 60%.
3. Aquellos que necesitaron infusiones intravenosas de inotrópicos o vasopresores.

IV. UBICACIÓN DEL ESTUDIO

Se recopiló la información sobre las variables, mediante la revisión de expedientes de pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias diagnosticados en el Servicio de Neumología Pediátrica con neumonía adquirida en la comunidad desde el 1º de marzo del 2009 hasta el 1º de marzo del 2010.

V. VARIABLES DEL ESTUDIO

En el anexo I se enlistan las variables analizadas y sus definiciones operativas, y en el anexo II se clasifican las variables, y se establece la unidad de medición y valores de referencia cuando procede.

Se recolectó la información en una hoja de captación de datos diseñada ex profeso para el estudio (ver anexo III)

8. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Se incluyeron todos los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad hospitalizados en el servicio de Neumología Pediátrica del INER del 1º de marzo del 2009 hasta el 1º de marzo del 2010 que se les realizó prueba de RT PCR.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS.

Se utilizaron frecuencias absolutas y relativas para resumir las variables cualitativas, se utilizó el promedio y desviación estándar para las variables cuantitativas.

Se utilizó la prueba t Student para comparación entre grupos. Se utilizó la prueba de chi cuadrada para comparar categorías entre grupos de las variables nominales.

Se utilizó un modelo de regresión logística para determinar las variables relacionadas con el factor de interés, diagnóstico de neumonía por influenza AH1N1 mediante RT PCR.

En todos los casos se consideró un valor de $p < 0.05$ para significancia estadística. La base de datos fue elaborada y procesada en el programa estadístico SPSS versión 16.

10. ÉTICA.

No se realizaron maniobras por tratarse de un estudio observacional y retrospectivo. La información obtenida en este documento se utilizará con fines de investigación manteniendo confidencialidad de los pacientes.

11. RESULTADOS

Se revisaron 252 expedientes de la base de datos del Servicio de Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias del primero de marzo del 2009 al primero de marzo del 2010 con el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, cumplieron criterios de selección 158 pacientes, de los cuales 48 tuvieron documentado el resultado de RT PCR a virus influenza A H1N1 como positiva y 49 RT PCR negativa que son los pacientes sobre los cuales se encontraron los siguientes datos:

PACIENTES CON PCR POSITIVA:

El mes en que hubo mayor número de ingresos es octubre con el 31%, seguido de septiembre (22.9%) (cuadro 5).

Mes y año	Número de pacientes n=48	Porcentaje (%)
Enero 2010	1	2.1
Febrero 2010	1	2.1
Marzo 2009	4	8.3
Abril 2009	3	6.3
Mayo 2009	4	8.3
Junio 2009	0	0
Julio 2009	1	2.1
Agosto 2009	2	4.2
Septiembre 2009	11	22.9
Octubre 2009	15	31.3
Noviembre 2009	3	6.3
Diciembre 2009	3	6.3

Cuadro 5. Muestra el número y porcentaje de pacientes ingresados al Servicio por mes.

La edad al diagnóstico tuvo una media de 78.9 (6-179, DE 58.25).

El género predominante fue el masculino (60.4%) con 29 pacientes vs 19 (39.6%).

El promedio de días de evolución del padecimiento, previo a acudir al INER es de 5 (1-15, DE 5.07). Así mismo, la media de días hospitalizados es de 8.51 (1-27, DE 4.669).

6 pacientes (12.5%) habían recibido vacuna contra influenza estacional 2008-2009.

9 pacientes (18.8%) tuvieron manejo en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica y 8 de ellos (el 16.7%), requirió apoyo mecánico ventilatorio.

Los síntomas más comúnmente referidos fueron tos (100%), fiebre (83.3%) y ataque al estado general (75%) (cuadro 6)

Síntoma	Número de pacientes n=48	Porcentaje (%)
Tos	48	100
Fiebre	40	83.3
Ataque al estado general	36	75
Rinorrea	27	56.3
Anorexia/hiporexia	26	54.2
Vomito	12	25
Diarrea	12	25
Odinofagia	10	20.8
Mialgias	10	20.8
Sibilancias	9	18.8
Cefalea	8	16.7
Dolor abdominal	5	10.4
Dolor tórax	2	4.2
Artralgias	2	4.2

Cuadro 6. Síntomas presentados por los pacientes en el padecimiento actual, así como el número de éstos que los presentaron.

Así mismo, los signos encontrados a la exploración física más frecuentemente fueron los siguientes: hiperemia faríngea (85.4%), datos de dificultad respiratoria (75%) y estertores crepitantes (64.6%) (cuadro 7)

Signo	Número de pacientes n= 48	Porcentaje (%)
Hiperemia faríngea	41	85.4
Datos de dificultad respiratoria	36	75
Estertores crepitantes	31	64.6
Rinorrea	18	37.5
Sibilancias	17	35.4

Cuadro 7. Signos presentados por los pacientes a su ingreso al Hospital, así como el número de éstos que los presentaron .

En cuanto al cálculo del índice de masa corporal según su ingreso, presentan media de 19.3 kg/m² (14-26, DE 4.217); 5 pacientes tuvieron sobrepeso (13.2%) el resto tuvieron índice de masa corporal fue normal.

Dentro de los signos vitales a su ingreso presentaron un promedio de saturación de 82.4%, (DE 7.723) y así la saturación menor del 90% se determinó en el 91.7%, seguido por taquipnea en el 34% y taquicardia 29.8%. La temperatura promedio fue de 37.46 GC (DE 0.988) (cuadro 8)

Signos vitales	Número de pacientes n= 48	Porcentaje (%)
Saturación menor de 90%	44	91.7
Taquipnea	16	34
Taquicardia	14	29.8

Cuadro 8. Alteraciones en signos vitales de los pacientes y número de pacientes que los presentaron.

Las comorbilidades más frecuentemente reportadas fueron el reflujo gastroesofágico (25%), asma (18.8%) y retraso del desarrollo psicomotor (12.5%) (cuadro 9)

Comorbilidad	Número de pacientes n=48	Porcentaje (%)
Reflujo gastroesofágico	12	21.8
Asma	9	18.8
Retraso del Desarrollo Psicomotor	6	12.5
Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño	3	6.3
Neumopatía crónica	3	5.5
Neumopatía intersticial	1	2.1

Cuadro 9. Número de pacientes según comorbilidad.

Los hallazgos en la gasometría arterial son: La PaO₂ promedio al ingreso fue de 55.04mmHg (28-138, DE 18.5), con PaCO₂ media de 28.5 mmHg (18-48 DE 6.144), bicarbonato medio de 18.56 mEq/Lt (14-32, DE 4.23), saturación de oxígeno media de 84.7% (55-98, DE 84.77). Hubo hiperlactatemia en el 32.1%.

En los estudios de laboratorio: tuvieron anemia 6 pacientes (el 12.8%). La cuenta de leucocitos fue normal en 27 pacientes (el 56.3%) y leucopenia en 17 (el 35.4%). Clasificando el diferencial, hubo una cuenta de neutrófilos normales en 41 pacientes (el 85.4%), así mismo tuvieron monocitopenia en 30 pacientes (62.5%) y monocitosis en el 29.2%; de la cuenta plaquetaria fue normal en 36 pacientes (el 75%) (cuadro 10 y 11).

Variables	Media	DE	Mínimo-máximo
Hemoglobina (gr/dl)	12.33	1.155	11-13
Hematocrito (%)	37.55	4.137	27-46
Leucocitos (10 ³ xmm ³)	7097.92	4132.049	2600-19200
Neutrófilos totales (10 ³ xmm ³)	4983.73	3505.38	864-15575
Linfocitos totales (10 ³ xmm ³)	1599.67	1418.446	258-7488
Monocitos totales (10 ³ xmm ³)	447.29	410.438	37-1766
Plaquetas (10 ³ xmm ³)	200375	75166.093	62000-441000

Cuadro 10. Media, desviación Standard (DE) y mínimo-máximo encontrados en la biometría hemática de ingreso (gr/dl: gramos por decilitro, 10³xmm³: elevado a la tercera potencia por milímetro cúbico).

Variables	Número de pacientes N=48	Porcentaje (%)
Anemia	6	10.9
Cuenta de leucocitos normal	27	56.3
Leucocitosis	4	7.3
Leucopenia	17	30.9
Cuenta de neutrófilos normal	41	85.4
Neutrofilia	4	8.3
Neutropenia	3	6.3
Cuenta de monocitos normal	4	8.3
Monocitosis	14	29.2
Monocitopenia	30	62.5
Cuenta de plaquetas normales	36	75
Plaquetosis	1	2.1
Plaquetopenia	11	20

Cuadro 11. Número de pacientes y porcentaje correspondiente que presentaron alteraciones en la biometría hemática.

Este grupo mostró aumento de DHL en el 97.3% (36 pacientes), CPK en el 72.2% (26 pacientes), TGO en 45.9% (17 pacientes) y TGP en el 31.6% (12 pacientes). Hubo hipoproteïnemia en el 7.9% de los casos al igual que hipoalbuminemia (3 pacientes) (cuadro 12).

Variables	Media	DE	Mínimo-máximo
DHL (U/Lt)	943.47	617.229	212-3851
CPK (U/Lt)	495.80	889.339	20-5074
TGO (U/Lt)	75.83	50.149	29-234
TGP (U/Lt)	38.57	36.284	13-225
Proteínas totales (gr/dl)	6.78	0.643	6-8
Albúmina (gr/dl)	3.91	0.328	3-4

Cuadro 12. Media, desviación standar (DE) y mínimo-máximo de las determinaciones de las pruebas de función hepática. (DHL: deshidrogenasa láctica, CPK: Creatinfosfoquinasa, TGO: transaminasa oxaloacética, TGP: transaminasa ácido-pirúvico; U/Lt: Unidades por litro, gr/dl: gramos por decilitro).

Recibieron oseltamivir 45 pacientes, esto es el 93.8% de este grupo y el antibiótico más utilizado como monoterapia fue ceftriaxona (56.3%) (cuadro 13).

Antibióticos utilizados	Número de pacientes n=48	Porcentaje (%)
Ceftriaxona	27	56.3
Amoxicilina/clavulanato	2	4.2
Vancomicina/imipenem	1	2.1
Ceftriaxona / clindamicina	1	2.1
Ceftriaxona/dicloxacilina	4	8.3
Ceftriaxona/claritromicina	4	8.3
Ceftriaxona/vancomicina	1	2.1
Otros esquemas	6	12.6

Cuadro 13. Esquemas antibióticos administrados a los pacientes

En los cultivos de rutina se encontró que el 89.6% de los pacientes no tuvieron aislamiento concomitante (cuadro 14).

Aislamiento	Numero de pacientes n=48	Porcentaje (%)
Ninguno	43	89.6
Exudado nasofaríngeo con neumococo	1	2.1
Aspirado bronquial con <i>Stenotrophomona</i>	1	2.1
Hemocultivo con <i>Staphylococcus Coagulasa</i> negativo y aspirado bronquial con <i>Enterobacter cloacae</i>	1	2.1
Aspirado bronquial con <i>Streptococo pneumoniae</i>	1	2.1
Hemocultivo con <i>Staphylococcus Coagulasa</i> negativo	1	2.1

Cuadro 14. Aislamiento en cultivos de rutina y otros métodos diagnósticos del Servicio.

El 72.9% de los pacientes de este grupo no tuvieron complicaciones, presentando 5 pacientes neumotórax (10.4%), 4 pacientes presentaron SIRA (8.4%) (cuadro 15)

Complicación	Número de pacientes n=48	Porcentaje (%)
Neumotórax	5	10.4
Dependencia de oxígeno	2	4.2
Choque séptico	1	2.1
Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda	2	4.2
Crisis convulsivas	1	1.8

Cuadro 15. Complicaciones presentadas en los pacientes.

La mortalidad se presentó en el 6.3% de los casos (3 pacientes), siendo la causa falla orgánica múltiple.

PACIENTES CON PCR NEGATIVA

El mes en que hubo mayor número de ingresos es noviembre con el 40.8%, seguido de diciembre (20.4%) (cuadro 16)

Mes y año	Número de pacientes n=49	Porcentaje (%)
Enero 2010	6	12.2
Febrero 2010	6	12.2
Marzo 2009	0	0
Abril 2009	1	2
Mayo 2009	3	6.1
Junio 2009	0	0
Julio 2009	0	0
Agosto 2009	1	2
Septiembre 2009	1	2
Octubre 2009	1	2
Noviembre 2009	20	40.8
Diciembre 2009	10	20.4

Cuadro 16. Muestra el número y porcentaje de pacientes ingresados al Servicio por mes.

La edad al diagnóstico tuvo una media de 38.2 (3-158, DE 39.941)

El género predominante fue el masculino (55.1%) con 27 pacientes vs 22 (44.9%).

El promedio de días de evolución del padecimiento, previo a acudir al INER es de 5.14 (1 – 15, DE 9.511). Así mismo, la media de días hospitalizados es de 8.08 (2-67 DE 9.511).

2 pacientes (4.1%) habían recibido vacuna contra influenza estacional 2008-2009.

4 pacientes (8.2%) tuvo manejo en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica y 3 de ellos (el 6.1%), requirió apoyo mecánico ventilatorio.

Los síntomas más comúnmente referidos fueron tos (98%), dificultad respiratoria (85.7%) y fiebre (73.5%) (cuadro 17)

Síntoma	Número de pacientes n=49	Porcentaje (%)
Tos	48	98
Fiebre	36	73.5
Ataque al estado general	32	65.3
Rinorrea	27	55.1
Anorexia/hiporexia	23	46.9
Vomito	5	10.2
Diarrea	10	20.4
Odinofagia	4	8.2
Mialgias	3	6.1
Sibilancias	16	32.7
Cefalea	5	10.2
Dolor abdominal	1	2
Artralgias	1	2
Secreción conjuntival	2	4.1
Crisis convulsivas	1	2
Hematuria	1	2

Cuadro 17. Síntomas presentados por los pacientes en el padecimiento actual, así como el número de éstos que los presentaron.

Así mismo, los signos encontrados a la exploración física más frecuentemente fueron hiperemia faríngea (89.8%), datos de dificultad respiratoria (75.5%) y estertores crepitantes (71.4%) (cuadro 18)

Signo	Número de pacientes n=49	Porcentaje (%)
Hiperemia faríngea	44	89.8
Datos de dificultad respiratoria	37	75
Estertores crepitantes	35	71.4
Rinorrea	21	42.9
Sibilancias	31	63.3

Cuadro 18. Signos presentados por los pacientes a su ingreso al Hospital, así como el número de éstos que los presentaron.

Dentro de los signos vitales a su ingreso presentaron un promedio de saturación de 83.8%, (54-98, DE 5.16), con taquipnea en el 6.1% con frecuencia respiratoria media de 39.94 por min (70-176, DE 9.90), la temperatura promedio fue de 36.92 GC (36-39, DE 0.954) y mostraron fiebre al momento del ingreso el 79.6% de los pacientes (39 pacientes).

Las comorbilidades más frecuentemente reportadas es el reflujo gastroesofágico (14 pacientes, 28.6%) asma (18.4%) y retraso del desarrollo psicomotor (6.1%) (cuadro 19)

Comorbilidad	Número de pacientes N=48	Porcentaje (%)
Reflujo gastroesofágico	14	28.6
Asma	9	18.4
Retraso del Desarrollo Psicomotor	3	6.1
Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño	2	4.1
Neumopatía crónica	2	4.1
Neumopatía intersticial	1	2

Cuadro 19. Número de pacientes según comorbilidad.

Los hallazgos en la gasometría arterial son: La PaO₂ promedio al ingreso fue de 51.33mmHg (25-89, DE 16.078), con PaCO₂ media fue de 29.7 mmHg (19-45, DE 5.557), bicarbonato medio de 17.29 mEq/lit (12-22, DE 2.8), saturación de oxígeno media de 83.8% (54-98, DE 5.16). Hubo hiperlactatemia en el 34.1%.

En los estudios de laboratorio tuvieron anemia 12 pacientes (el 24.5%). La cuenta de leucocitos fue normal en 34 pacientes (el 69.4%). Clasificando el diferencial, hubo una cuenta de neutrofilos normales en 38 pacientes (el 77.6%), así mismo tuvieron monocitopenia en 23 pacientes (46.9%) y monocitosis en el 42.9%; la cuenta plaquetaria fue normal en 34 pacientes (el 69.4%) (cuadro 20 y 21).

Variables	Media	DE	Mínimo-máximo
Hemoglobina (gr/dl)	12.86	.9	12-14
Hematocrito (%)	37.46	3.892	29-46
Leucocitos (10 ³ xmm ³)	8514.29	4427.47	1700-23800
Neutrofilos totales (10 ³ xmm ³)	5239.80	3754.34	969-19320
Linfocitos totales (10 ³ xmm ³)	2558.57	1860.53	50-8883
Monocitos totales (10 ³ xmm ³)	618	447.80	12-1920
Plaquetas (10 ³ xmm ³)	324040	122260.64	121000-667000

Cuadro 20. Media, desviación Standard (DE) y mínimo-máximo encontrados en la biometría hemática de ingreso (gr/dl: gramos por decilitro, 10³xmm³: elevado a la tercera potencia por milímetro cúbico).

	Número de pacientes N=49	Porcentaje (%)
Anemia	12	24.5
Cuenta de leucocitos normal	34	69.4
Leucocitosis	3	6.1
Leucopenia	12	24.5
Cuenta de neutrófilos normal	38	77.6
Neutrofilia	7	14.3
Neutropenia	4	8.2
Cuenta de monocitos normal	5	10.2
Monocitosis	21	42.9
Monocitopenia	23	46.9
Cuenta de plaquetas normales	34	69.4
Plaquetosis	15	30.6
Plaquetopenia	0	0

Cuadro 21. Número de pacientes y porcentaje correspondiente que presentaron alteraciones en la biometría hemática. (El número de pacientes no es el total, pues algunos pacientes presentaron varias alteraciones a la vez)

Este grupo mostró aumento de DHL en el 75% (37 pacientes), CPK en el % (pacientes), TGO en 21.1% (8 pacientes) y TGP en el 7.9% (3 pacientes). Hubo hipoproteinemia en el 4.2% de los casos al igual que hipoalbuminemia (2 y 1 pacientes, respectivamente). (cuadro 22)

	Media	DE	Mínimo-máximo
DHL (U/Lt)	675.55	170.618	443-1243
CPK (U/Lt)	46.63	20.114	21-109
TGO (U/Lt)	23.37	12.929	10-74
TGP (U/Lt)	7	0.707	6-8
Proteínas totales (gr/dl)	4	0	4

Cuadro 22. Media, desviación standar (DE) y mínimo-máximo de las determinaciones de las pruebas de función hepática. (DHL: deshidrogenasa láctica, CPK: Creatinfosfoquinasa, TGO: transaminasa oxaloacética, TGP: transaminasa ácido-pirúvico; U/Lt: Unidades por litro, gr/dl: gramos por decilitro).

Recibieron oseltamivir 30 pacientes, esto es el 61.2% de este grupo y el antibiótico más utilizado como monoterapia fue la ceftriaxona (20%) (cuadro 23)

Antibióticos utilizados	Número de pacientes N=49	Porcentaje (%)
Ninguno	4	8.2
Ceftriaxona	20	40.8
Amoxicilina/clavulanato	13	26.5
Ceftriaxona/dicloxacilina	1	2
Ceftriaxona/claritromicina	4	8.2
Ceftriaxona/imipenem/vancomicina	1	2
Cefuroxime	6	12.2

Cuadro 23. Esquemas antibióticos administrados a los pacientes.

En los cultivos de rutina se encontró que el 77.6% de los pacientes no tuvieron aislamiento concomitante (cuadro 24).

Aislamiento	Número de pacientes N=49	Porcentaje (%)
Ninguno	38	77.6
Influenza A	3	6.1
Lavado broncoalveolar H influenzae	1	2
IgG CMV	1	2
Lavado broncoalveolar M avium	1	2
Exudado nasofaríngeo H influenzae	2	4.1
Exudado nasofaríngeo Rhinovirus	1	2
Exudado nasofaríngeo Virus Sincicial Respiratorio	1	2
Lavado broncoalveolar con Moraxella catarrhalis	1	2

Cuadro 24. Aislamiento en cultivos de rutina y otros métodos diagnósticos del Servicio.

El 93.9% de los pacientes de este grupo no tuvieron complicaciones (cuadro 25)

Complicación	Número de pacientes n=49	Porcentaje
Ninguno	46	93.9
Choque séptico	1	2
Glomerulonefritis	1	2
Miocarditis	1	2

Cuadro 25. Complicaciones presentadas en los pacientes.

No hubo mortalidad en este grupo.

COMPARACIÓN DE GRUPOS

A partir de los valores descriptivos se realizó un análisis para observar las diferencias entre grupos de RT PCR, y definir qué variables se relacionan de forma muy estrecha con la presencia de neumonía por influenza A H1N1. Se determinó que la edad, el peso, la talla, la hemoglobina, hematocrito, neutrófilos, linfocitos, monocitos, plaquetas, TGO, TGP, DHL, proteínas totales, albúmina y creatinina son factores que se relacionan con la presencia de neumonía por influenza A H1N1, de forma estadísticamente significativa. (cuadro 26)

NOTA: Cabe destacar que este análisis ha sido realizado sólo con las variables que tienen una distribución similar a la normal.

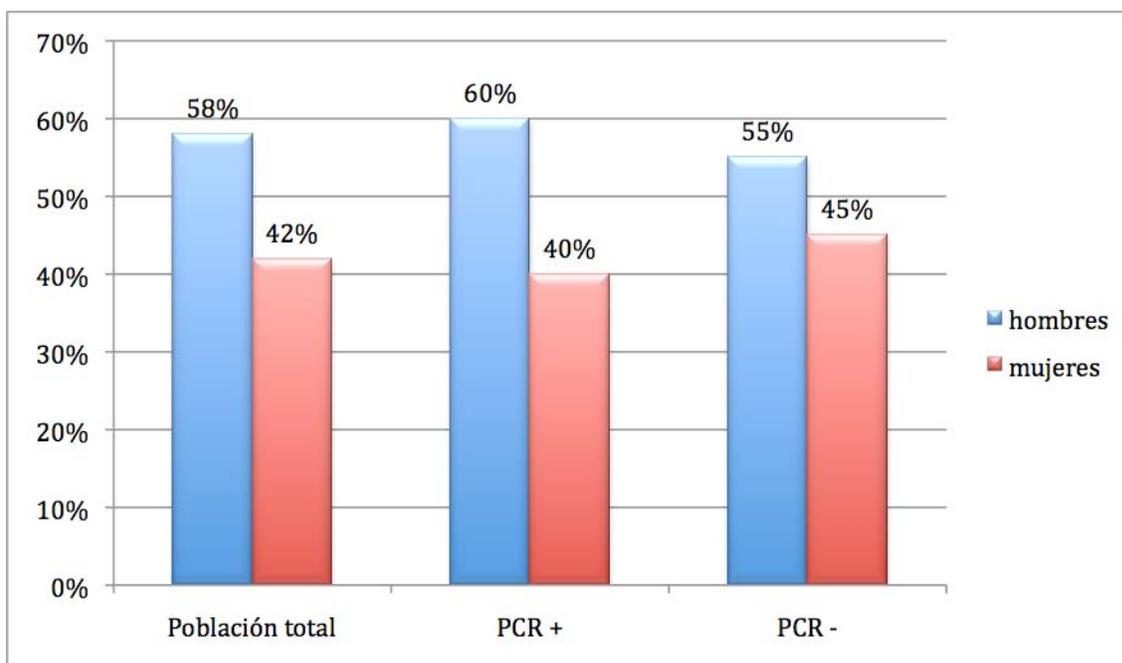
	Total	Grupo PCR +	Grupo PCR -	Valor p
Muestra (n)	97	48	49	
Edad meses, x ± s	58.4 ± 53.47	78.94 ± 58.3	38.2 ± 39.9	<0.001*
Días evolución	5.1 ± 3.2	5.1 ± 2.7	5.1 ± 3.6	<0.908
Días hospital	8.3 ± 7.6	8.5 ± 4.7	8.1 ± 9.5	<0.785
Peso (Kg),	21 ± 16.3	28.3 ± 18.7	15.1 ± 11.3	<0.001*
Talla (cm),	100.7 ± 30	112.6 ± 31.1	91.25 ± 25.0	<0.001*
IMC (Kg/m²),	18.2 ± 5.6	19.3 ± 3.9	17.4 ± 6.6	<0.129
Hb (gr/dl)	12.7 ± 1.5	13.1 ± 1.6	12.4 ± 1.3	<0.022*
Hto (%)	38.1 ± 4.3	39.2 ± 4.6	37.1 ± 3.7	<0.017*
Leucos (10³xmm³)	7813 ± 4320	7097 ± 4132	8512 ± 4427	<0.107
Neutrófilos (%)	63.4 ± 19.6	67.8 ± 20.1	59.0 ± 18.2	<0.027*
NT (10³xmm³)	5113 ± 3616	4938 ± 3505	5239 ± 3754	<0.023*
Linfocitos (%)	28.9 ± 17.6	25.4 ± 18.3	32.4 ± 16.8	<0.051*
LT (10³xmm³)	2084 ± 1716	1599 ± 1418	2558 ± 1860	<0.005*
Monocitos (%)	6.9 ± 3.9	5.9 ± 3.4	7.8 ± 4.3	<0.022*
MT (10³xmm³)	533.6 ± 436	447 ± 410	618 ± 447	<0.053*
Plaquetas (10⁶xmm³)	2.63 ± 1.2	2.0 ± 0.8	3.2 ± 1.2	<0.001*
TGO (U/Lt)	60.2 ± 40.1	73.8 ± 49.7	46.6 ± 20.1	<0.003*
TGP (U/Lt)	30.7 ± 27.8	38.1 ± 35.9	23.4 ± 12.9	<0.020*
DHL (U/Lt)	809.5 ± 469.6	943.5 ± 617.2	675.6 ± 170.6	<0.012*
Proteínas totales (gr/dl)	6.8 ± 0.7	6.7 ± 0.6	6.9 ± 0.7	<0.041*
Albúmina (gr/dl)	4.1 ± 0.5	3.8 ± 0.5	4.4 ± 0.5	<0.001*
CPK (U/Lt)	379.9 ± 662.6	474 ± 869	285 ± 341	<0.221
Glucosa (mg/dl)	120.2 ± 43.6	120.2 ± 52.5	120.2 ± 33.5	<0.999
Urea (mg/dl)	24.9 ± 11.7	26.4 ± 11.2	23.5 ± 12.1	<0.227
BUN (mg/dl)	11.6 ± 5.4	12.3 ± 5.2	10.9 ± 5.6	<0.245
Creatinina (mg/dl)	0.47 ± 0.3	0.6 ± 0.5	0.4 ± 0.2	<0.023*

Cuadro 26. Análisis descriptivo de la población de estudio. Valor p < 0.05. En este cuadro se observan los valores descriptivos de la población de estudio, así como su respectiva clasificación en grupos de acuerdo al diagnóstico realizado mediante RT PCR.

Un porcentaje mayor de niños con influenza AH1N1 (69%) requirieron de la unidad de terapia intensiva pediátrica, en comparación con los niños con neumonía por otra causa (31%). La misma tendencia se observa para el apoyo mecánico ventilatorio; las variables sexo y vacuna influenza estacional no fueron estadísticamente significativas, sin embargo el estado nutricional se acercó al valor de significancia estadística . (cuadro 27 y gráfico 3)

Variables	Total	Grupo PCR +	Grupo PCR -	Valor p
Muestra (n)	97	48	49	
Masculino, n(%)	56 (58)	29 (52)	27 (48)	0.373
Vacuna influenza estacional	8 (15)	6 (11)	2(4)	0.1
UTIP	13 (13)	9 (69)	4 (31)	0.109 ^α
Apoyo mecánico ventilatorio	11 (11)	8 (73)	3 (27)	0.093 ^α
Estado nutricional				
Normal	78 (90)	33 (42)	45 (57)	
Sobrepeso	6 (7)	5 (83)	1 (17)	0.066 ^α
Obesidad	2 (3)	0	2 (100)	

Cuadro 27. Análisis de variables epidemiológicas, clínicas y de evolución en relación con RT PCR de influenza A H1N1. * Valor p <0.05, ^α Tendencia a la significancia estadística



Gráfica 3. Distribución porcentual por género de la población estudiada

De acuerdo a los síntomas descritos en la población estudiada, se muestra que la presencia de fiebre fue mayor en el grupo con PCR +(53%), en relación con el grupo PCR- (47%); sin embargo estos datos no tienen significancia estadística. Es importante, mencionar que de los niños con neumonía por influenza A H1N1 que presentaron fiebre, 24 de ellos (62%) alcanzó una temperatura mayor a los 39°C, en comparación con 15 niños (38%) de grupo de PCR- (p 0.040)

La frecuencia de odinofagia, mialgias, sibilancias y dolor abdominal, fueron más frecuentes en niños con neumonía por influenza AH1N1, mostrando sólo una tendencia a la significancia. Mientras que la fiebre mayor a 39°C, las mialgias y el vómito fueron estadísticamente significativas ($p < 0.05$). (cuadro 28 y gráfico 4)

Variables	Total	Grupo PCR +	Grupo PCR -	Valor p
Muestra (n)	97	48	49	
Ataque al estado general	68 (70)	36 (53)	32 (47)	0.206
Fiebre	76 (78)	40 (53)	36 (47)	0.176
Mayor a 39°C	39 (40)	24 (62)	15 (38)	0.041*
Dificultad respiratoria	82 (85)	40 (49)	42 (51)	0.482
Rinorrea	54 (56)	27 (50)	27 (50)	0.536
Odinofagia	14 (14)	10 (71)	4 (29)	0.068 ^α
Anorexia	49 (51)	26 (53)	23 (47)	0.306
Mialgias	13 (13)	10 (77)	3 (23)	0.032*
Cefalea	13 (13)	8 (62)	5 (38)	0.263
Vomito	17 (18)	12 (71)	5 (29)	0.049*
Diarrea	22 (23)	12 (55)	10 (45)	0.383
Sibilancias	25 (26)	9 (36)	16 (64)	0.091 ^α
Dolor abdominal	6 (6)	5 (83)	1 (17)	0.097 ^α
Dolor torax	2 (2)	2 (100)	0	0.242

Cuadro 28. Análisis de la relación entre síntomas y RT PCR de influenza A H1N1. * Valor $p < 0.05$, ^α Tendencia a la significancia estadística

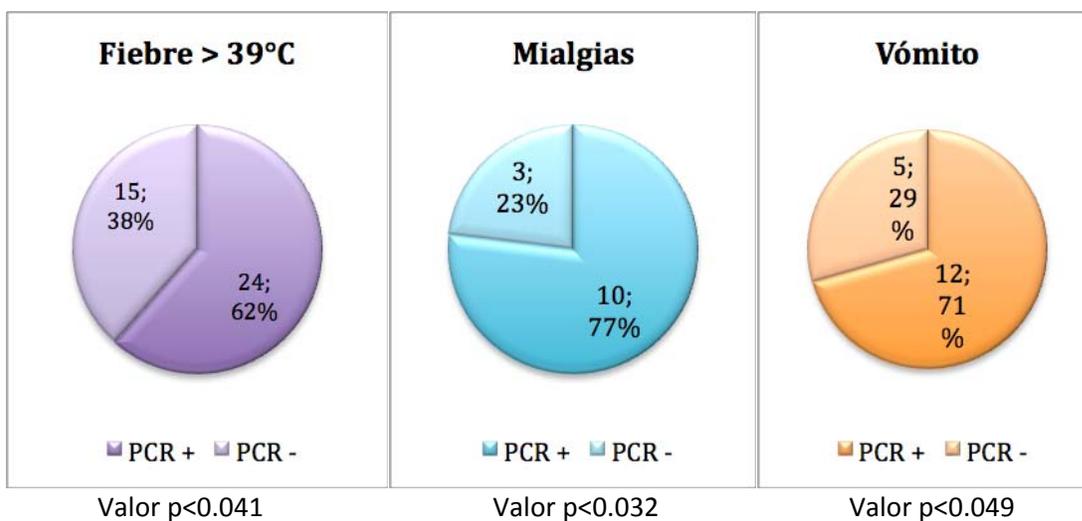


Gráfico 4. Representa los porcentajes de fiebre mayor de 39 GC, mialgias y vómito en ambos grupos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Taquipnea se describe en la población de estudio, como una entidad más frecuente en niños con PCR+ en comparación con niños PCR-, de forma estadísticamente significativa ($p < 0.001$). En las otras comorbilidades, no se observa una diferencia considerable entre grupos. (cuadro 29)

Variables	Total	Grupo PCR +	Grupo PCR -	Valor p
Muestra (n)	97	48	49	
Tos	96 (99)	48 (50)	48 (50)	0.505
Taquicardia	28 (29)	14 (50)	14 (50)	0.537
Taquipnea	19 (20)	16 (84)	3 (16)	0.001*
Fiebre	71 (74)	32 (45)	39 (55)	0.207
Mayor a 39°C	7 (7)	4 (57)	3 (43)	0.488
Asma	18 (19)	9 (50)	9 (50)	0.584
Síndrome de apnea obstructiva	5 (5)	3 (60)	2 (40)	0.490
Neumopatía intersticial	2 (2)	1 (50)	1 (50)	0.747
Neumopatía crónica	5 (5)	3 (60)	2 (40)	0.490
ERGE	26 (27)	12 (46)	14 (54)	0.434
Retraso del desarrollo psicomotor	9 (9)	6 (67)	3 (33)	0.233

Cuadro 29. Análisis de la relación entre otros signos, síntomas y comorbilidades y RT PCR de influenza A H1N1. * Valor p <0.05, ^α Tendencia a la significancia estadística

Los niños con PCR- negativa presentaron mayor frecuencia de sibilancias en comparación con los niños con PCR+, y esta diferencia mostró significancia estadística (p 0.005) (cuadro 30).

Variables	Total	Grupo PCR +	Grupo PCR -	Valor p
Muestra (n)	97	48	49	
Hiperemia faríngea	85 (88)	41 (48)	44 (52)	0.365
Dificultad respiratoria	73 (75)	36 (49)	37 (51)	0.570
Estertores escrepitantes	66 (68)	31 (47)	35 (53)	0.307
Rinorrea	39 (40)	18 (46)	21 (54)	0.371
Sibilancias	48 (49)	17 (35)	31 (65)	0.005*

Cuadro 30. Análisis de la relación entre signos y RT PCR de influenza A H1N1. * Valor p <0.05, ^α Tendencia a la significancia estadística

No se observaron estadísticamente diferencias significativas en las variables relacionadas con el equilibrio ácido-base y el estado ventilatorio. (cuadro 31)

Variables	Total	Grupo PCR +	Grupo PCR -	Valor p
Muestra (n)	97	48	49	
Hiperlactatemia	24 (33)	9 (38)	15 (62)	0.537
Estado ácido-base				
Normal	69 (74)	35 (51)	34 (49)	0.383
Acidosis	8 (9)	2 (25)	6 (75)	
Alcalosis	16 (17)	8 (50)	8 (50)	
Hipoxemia				
No	17 (18)	10 (59)	7 (41)	0.450
Si	76 (82)	35 (46)	41 (54)	
Estado ventilatorio				
Normal	34 (37)	16 (47)	18 (53)	0.937
Hipercapnia	14 (15)	7 (50)	7 (50)	
Hipocapnia	43 (47)	22 (51)	21 (49)	

Cuadro 31. Análisis de las pruebas de equilibrio ácido-base y RT PCR de influenza A H1N1. * Valor p <0.05, ^α Tendencia a la significancia estadística

Se encontró a la plaquetosis predominantemente en el grupo de PCR negativa con significancia estadística, el resto de los valores de la Biometría hemática no parecer ser significativos (cuadro 32)

Variables	Total	Grupo PCR +	Grupo PCR -	Valor p
Muestra (n)	97	48	49	
Anemia	18 (19)	6 (33)	12 (67)	0.113
Leucocitos				
Normal	61 (63)	27 (44)	34 (56)	
Leucopenia	29 (30)	17 (59)	12 (41)	0.407
Leucocitosis	7 (7)	4 (57)	3 (43)	
Neutropenia				
Normal	79 (81)	41 (52)	38 (48)	
Neutropenia	7 (7)	3 (43)	4 (57)	0.587
Neutrofilia	11 (11)	4 (36)	7 (64)	
Linfocitos				
Normal	24 (25)	10 (42)	14 (58)	
Linfopenia	73 (75)	38 (52)	35 (48)	0.259
Monocitos				
Normal	9 (9)	4 (44)	5 (56)	
Monocitopenia	53 (55)	30 (57)	23 (43)	0.297
Monocitosis	35 (36)	14 (40)	21 (60)	
Plaquetas				
Normal	70 (72)	36 (51)	34 (49)	
Plaquetopenia	11 (11)	11 (100)	0	0.001*
Plaquetosis	16 (17)	1 (6)	15 (94)	

Cuadro 32. Análisis de la biometría hemática en pacientes con RT PCR de influenza A H1N1 positivo y negativo. * Valor p <0.05, ^α Tendencia a la significancia estadística

Se observaron alteraciones en las pruebas de función hepática con valores altos para TGO y TGP en el grupo de niños con neumonía por influenza A H1N1, en comparación con los niños con neumonía sin influenza AH1N1. (cuadro 33)

Variables	Total	Grupo PCR +	Grupo PCR -	Valor p
Muestra (n)	97	48	49	
TGO				
Normal	50 (67)	20 (40)	30 (60)	
Alto	25 (33)	17 (68)	8 (32)	0.020*
TGP				
Normal	58 (76)	26 (45)	32 (55)	
Alto	15 (20)	12 (80)	3 (20)	0.011*
DHL				
Normal	1 (1)	1 (100)	0	
Alto	73 (99)	36 (49)	37 (51)	0.500
Proteínas totales				
Normal	67 (88)	35 (52)	32 (48)	
Bajo	5 (7)	3 (60)	2 (40)	
Alto	4 (5)	0	4 (100)	0.115
Albúmina				
Normal	72 (95)	35 (49)	37 (51)	
Bajo	3 (4)	3 (100)	0	
Alto	1 (1)	0	1 (100)	0.132
CPK				
Normal	20 (27)	10 (50)	10 (50)	
Bajo	1 (1)	0	1 (100)	
Alto	52 (71)	26 (50)	26 (50)	0.611
Creatinina				
Normal	76 (84)	38 (50)	38 (50)	
Bajo	9 (10)	3 (33)	6 (67)	
Alto	6 (7)	3 (50)	3 (50)	0.637

Cuadro 33. Análisis de las pruebas de función hepática, renales y RT PCR de influenza A H1N1. * Valor p <0.05, ^α Tendencia a la significancia estadística

Variables con significancia estadística: focos múltiples, hiperinsuflación, tipo de antibiótico y complicaciones; de acuerdo a la distribución que se observa en el cuadro 34.

Variables	Total	Grupo PCR +	Grupo PCR -	Valor p
Muestra (n)	97	48	49	
Llenado alveolar	81 (87)	40 (49)	41 (51)	0.234
Focos múltiples	46 (50)	28 (61)	18 (39)	0.008*
Vidrio despulido	1 (1)	1 (100)	0	0.473
Hiperinsuflación	8 (9)	7 (88)	1 (13)	0.020*
Oseltamivir	75 (77)	45 (60)	30 (40)	0.001*
Antibiótico				
Ceftriaxona	47 (49)	27 (57)	20 (43)	
Amoxicilina/Clavulanato	15 (16)	2 (13)	13 (87)	
Otros	34 (35)	19 (53)	16 (47)	0.024*
Complicaciones				
Ninguna	81 (84)	35 (43)	46 (57)	
Neumotórax	5 (5)	5 (100)	0	
DependenciaO₂	2 (2)	2 (100)	0	
Otras	9 (9)	6 (67)	3 (33)	0.078 ^α

Cuadro 34. Análisis del cuadro clínico, evolución, tratamiento y complicaciones con RT PCR de influenza A H1N1. * Valor p <0.05, ^α Tendencia a la significancia estadística

Variables	Total	Grupo PCR +	Grupo PCR -	Valor p
Muestra (n)	97	48	49	
Llenado alveolar	81 (87)	40 (49)	41 (51)	0.234
Focos múltiples	46 (50)	28 (61)	18 (39)	0.008*
Vidrio despulido	1 (1)	1 (100)	0	0.473
Hiperinsuflación	8 (9)	7 (88)	1 (13)	0.020*
Oseltamivir	75 (77)	45 (60)	30 (40)	0.001*
Antibiótico				
Ceftriaxona	47 (49)	27 (57)	20 (43)	
Amoxicilina/Clavulanato	15 (16)	2 (13)	13 (87)	
Otros	34 (35)	19 (53)	16 (47)	0.024*
Complicaciones				
Ninguna	81 (84)	35 (43)	46 (57)	
Neumotórax	5 (5)	5 (100)	0	
DependenciaO₂	2 (2)	2 (100)	0	
Otras	9 (9)	6 (67)	3 (33)	0.078 ^α

Cuadro 34. Análisis del cuadro clínico, evolución, tratamiento y complicaciones con RT PCR de influenza A H1N1. * Valor p <0.05, ^α Tendencia a la significancia estadística

12. DISCUSION

Debido a que varios estudios al momento, han demostrado que en pacientes que requirieron hospitalización o manejo en terapia intensiva por neumonía por influenza A H1N1, los síntomas son un pobre predictor para el diagnóstico de influenza y solo los exámenes de laboratorio son adecuados para el éste (92-95), nos dimos a la tarea de comparar un grupo con dicho diagnóstico confirmado y otro "control" buscando datos clínicos, de laboratorio o radiológicos que nos mostraran diferencias entre ambos.

M. Boggild et al, ha reportado que la prueba más sensible para el diagnóstico de infección por el virus de influenza y específicamente para el A H1N1 es la reacción en cadena de polimerasa RT PCR (73,90), partimos para separar nuestros grupos en RT PCR positivos y negativos para compararlos, PCR obteniendo los siguientes datos con significancia estadística: (tabla 35)

PCR POSITIVA	VALOR DE p	PCR NEGATIVA	VALOR DE p
Mayor edad al ingreso	Menor 0.001	Mayor % linfocitos	Menor 0.051
Mayor peso	Menor 0.001	Mayor cuenta de linfocitos totales	0.005
Mayor talla	Menor 0.001	Mayor % monocitos	0.022
Mayor Hemoglobina	Menor 0.002	Mayor cuenta de monocitos totales	0.053
Mayor Hematocrito	Menor de 0.017	Mayor cuenta de plaquetas	Menor 0.001
Mayor % Neutrofilos	Menor 0.027	Mayor número de pacientes con sibilancias	0.005
Menor cuenta de Neutrofilos totales	Menor 0.023	Mayor número de pacientes con plaquetosis	0.001
Mayor determinación sérica de TGO	Menor de 0.003		
Mayor número de pacientes con TGO elevada	0.020		
Mayor determinación sérica de TGP	0.020		
Mayor número de pacientes con TGP elevada	0.011		
Mayor determinación sérica de DHL	0.012		
Menor determinación de proteínas totales	0.001		
Menor determinación de albúmina sérica	0.041		
Mayor número de pacientes con creatinina elevada	Menor de 0.023		
Mayor número de pacientes con fiebre mayor de 39GC	0.041		
Mayor número de pacientes con mialgias	0.032		
Mayor número de pacientes con vómitos	0.049		
Mayor número de pacientes con taquipnea	0.001		
Mayor número de pacientes con hiperinsuflación en radiografía	0.020		
Mayor número de pacientes con neumonía de focos múltiples	0.008		
Mayor número de pacientes que recibieron oseltamivir	0.001		
Mayor número de pacientes que recibieron ceftriaxona	0.078		

Cuadro 35. Variables que mostraron significancia estadística al comparar los grupos con PCR postiva vs negativa.

En nuestro estudio, la edad promedio fue mayor en el grupo de PCR positiva, al igual que el peso y la talla, siendo significativo, *no habiendo* en la literatura revisada reportes de esta comparación en los pacientes pediátricos.

En una revisión de McIntosh et al (29), encontró que las sibilancias se encuentran más frecuentemente en pacientes con neumonía viral, en nuestros análisis encontramos que las sibilancias se presentaron más frecuentemente en pacientes con PCR negativa y fue significativo estadísticamente.

La taquipnea se presentó en un mayor número de pacientes con PCR positiva, esto conociendo que según las guías de la OMS (1) la taquipnea es un indicador de neumonía per se.

La hipoxemia e hiperlactatemia fueron más frecuentemente encontradas en pacientes con PCR negativa sin ser estos datos estadísticamente significativo en nuestro estudio, cabe mencionar que ya se conoce por estudios previos que el riesgo de muerte de la neumonía es significativamente mayor cuando la hipoxemia está presente (50) (nivel de evidencia Ib).

Los signos y síntomas de la influenza A H1N1 es similar al de la influenza estacional con fiebre mayor de 37.8GC, escalofríos, tos, náuseas, hiporexia, letargia, mialgias, dolor de garganta, rinitis y cefalea (80, 105, 122); encontrándose en nuestros grupos de estudio que en un mayor número de pacientes del grupo con PCR positiva mostraron fiebre mayor de 39 GC y mialgias, siendo estos datos estadísticamente significativos. En cuanto al resto de los síntomas, más pacientes con PCR positiva mostraron ataque al estado general, cefalea, sin ser estadísticamente significativo. La odinofagia fue un síntoma más frecuente en el grupo de PCR positiva (con tendencia a la significancia) al igual que el dolor abdominal que se presentó más frecuentemente en pacientes con PCR negativa.

Al comparar ambos grupos, el número de pacientes que presentaron dificultad respiratoria fue muy similar, al igual que la rinorrea, anorexia, tos y taquicardia (sin ser estadísticamente significativo).

A su ingreso, mostraron fiebre un mayor número de pacientes con PCR negativa y casi el mismo porcentaje en ambos grupos fue mayor de 39 GC sin ser *ésta significativa*.

También Mares J et al comenta que los pacientes con infección por influenza A H1N1 a todas las edades, pueden presentar síntomas digestivos como diarrea o vómitos (80), que coincide con nuestro estudio en el cual se encontró que más pacientes del grupo de PCR positiva tuvieron vómitos (con significancia estadística) orientando hacia dicho diagnóstico. Se ha reportado previamente que la influenza también puede causar miocarditis y encéfalopatía (73) , encontrándose la primera en un paciente con PCR negativa solamente y la segunda en uno con PCR positiva.

En nuestro estudio encontramos que en un paciente además de tener la PCR positiva para influenza A H1N1, tuvo cultivo positivo para *Streptococo pneumoniae* en aspirado bronquial. Otros 2 pacientes del mismo grupo tuvieron aislamientos en hemocultivo y aspirado bronquial pero se determinaron como infecciones nosocomiales (*Staphylococcus coagulasa negativo* en hemocultivo en 2 pacientes y en uno de ellos además aspirado bronquial con *Enterobacter cloacae*). Según los estudios de Wubbel et al (15) y Juven T et al (16), se establece la etiología de las neumonías adquiridas en la comunidad puede ser mixta en el 8-40% de los casos y en la revisión de Louie J et al, menciona que solo 4% de los pacientes con neumonía por influenza H1N1 tuvieron evidencia microbiológica de infección bacteriana secundaria. El patógeno más comúnmente identificado fue *S pneumoniae* (102), *Staphylococcus aureus* (103), bacilos gram negativos (104).

En cuanto a nuestro estudio, se encontraron diferencias significativas en los siguientes datos:

- La hemoglobina y el Hematocrito de los pacientes fueron mayor en el grupo de PCR positiva. Los pacientes con PCR positiva presentaron menor cuenta de neutrófilos totales. Los pacientes con PCR negativa, presentaron mayor porcentaje de linfocitos y cuenta de linfocitos totales, mayor porcentaje de monocitos y cuenta de monocitos totales, así como mayor cuenta de plaquetas y número de pacientes que presentaron plaquetosis.
- Un mayor número de pacientes con PCR positiva presentaron TGO elevada para la edad, así como TGP, DHL y creatinina, de la misma forma estos pacientes presentaron mayores cifras de TGO y TGP. Los pacientes con PCR negativa tuvieron mayores cifras de proteínas totales y albúmina.

Y encontramos sin significancia estadística:

- Hubo más pacientes con cuenta normal de leucocitos, neutrofilia, monocitosis en el grupo de PCR negativo, así como más pacientes con leucopenia, linfopenia y monocitopenia en el de PCR positivo.
- La CPK, el BUN y la urea fue mayor en los pacientes con PCR positiva. La media de la cifra de glucosa sérica fue similar en ambos grupos. Al compara nuestro resultado con el del estudio de Domínguez-Cherit G et al en México (106), los pacientes con neumonía por influenza A H1N1 que fallecieron tenían mayores niveles de creatinincinasa.

Comparando nuestros resultados con otro estudio en México de 18 pacientes hospitalizados que incluyeron pacientes pediátricos y adultos (105) en que los hallazgos de laboratorio característicos fueron elevación de LDH al igual que en el nuestro (siendo significativo); cifra de leucocitos dentro de rangos normales; linfopenia y aumento de la creatinincinasa, que en nuestro análisis no son significativos estadísticamente.

En cuanto a los hallazgos radiológicos, tenemos que los pacientes con PCR positiva mostraron más frecuentemente neumonía de focos múltiples así como hiperinsuflación siendo estadísticamente significativa esta diferencia y al compararlos nuevamente, el patrón de llenado alveolar tuvo frecuencia similar en ambos grupos y no fue estadísticamente significativo. En un estudio de Louie J et al (65) en California con niños y adultos, 66% tuvieron radiografía con infiltrados sugestivos de neumonía o SIRA y en un estudio de México (105), con 18 pacientes hospitalizados de todas las edades, tuvieron presencia de neumonía y hallazgos compatibles con LPA o SDRA desde el primer día de ingreso.

Sullivan S et al (54) en el 2010 publicó que se ha encontrado que en niños, no hay reacción cruzada pre o postvacunación para influenza estacional previamente. En nuestro estudio, la vacuna de influenza se aplicó en más pacientes con PCR para influenza A H1N1 positiva, mostrando también que no parece brindar protección, aunque este dato no es estadísticamente significativo.

Sullivan S et al (54) en el 2010 publicó que se ha encontrado que en niños, no hay reacción cruzada pre o postvacunación para influenza estacional previamente. En nuestro estudio, la vacuna de influenza se aplicó en más pacientes con PCR para influenza A H1N1 positiva, mostrando también que no parece brindar protección, aunque este dato no es estadísticamente significativo.

13. CONCLUSIONES

El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias tiene como misión mejorar la salud respiratoria de los individuos y las comunidades a través de la investigación, formación de recursos humanos y la atención médica especializada. Durante el 2009 el INER tuvo un papel trascendental durante la epidemia de influenza, donde nos dimos a la tarea de encontrar mediante la presente revisión, datos clínicos y de laboratorio que se asocian más frecuentemente a la neumonía por virus de influenza A H1N1 en pacientes que requieren hospitalización; esto es de consideración relevante y sabemos será de ayuda en lugares de atención en que no se cuenta con recursos de apoyo diagnóstico como la RT PCR

Las características asociadas a neumonía por influenza A H1N1 confirmado por laboratorio mediante RT PCR, son:

Antecedentes: fiebre mayor de 39 GC, mialgias, vómitos.

Clínicamente a su ingreso: taquipnea.

Resultados de laboratorio: aumento en cifras de TGO, TGP, creatinina.

Radiológicos: neumonía de focos múltiples o datos de hiperinsuflación.

De la misma forma, las características asociadas a que la neumonía sea debida a otro agente son:

Clínicamente a su ingreso: sibilancias.

Exámenes de laboratorio: plaquetosis.

ANEXO I. DEFINICIÓN DE VARIABLES DE BASE DE DATOS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEUMONIA POR INFLUENZA A H1N1 VS NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Variable	Definición conceptual
Nombre	Nombre del paciente con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad
Expediente	Número de expediente otorgado por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias para el paciente.
Fecha de ingreso	Fecha de ingreso del paciente al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
Género	Sexo del paciente (femenino, masculino)
Procedencia	Estado de la República Mexicana de la cual es originario el paciente
Edad al diagnóstico	Edad del paciente en años en la que se encuentra nota en el expediente que se asigna diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad
Días de evolución antes de llegar a Urg	Días de evolución del padecimiento actual, previos a la llegada del paciente a urgencias.
Vacuna contra influenza estacional 2008-2009	Define si el paciente recibió vacuna contra influenza estacional 2008-2009
Días de hospitalización	Días de hospitalización debido al cuadro neumónico actual
Estancia en la unidad de terapia intensiva	Define si el paciente requirió estar en la Terapia Intensiva Pediátrica
Días en la Unidad de terapia intensiva	Días que el paciente permaneció en la Terapia Intensiva Pediátrica
Apoyo mecánico ventilatorio	Define si el paciente requirió apoyo mecánico ventilatorio
Días de apoyo mecánico ventilatorio	Días que el paciente requirió apoyo mecánico ventilatorio
Peso	Peso del paciente a su ingreso
Talla	Talla del paciente a su ingreso
IMC	Índice de Masa Corporal de paciente al ingreso
Tos	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial tos
Ataque al estado general	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial ataque al estado general
Fiebre mayor de 38 GC	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial temperatura axilar mayor de 38GC
Fiebre mayor de 39 GC	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial temperatura axilar mayor de 39 GC
Dificultad respiratoria	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial dificultad respiratoria al interrogatorio
Rinorrea	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial rinorrea al interrogatorio
Odinofagia	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial dolor de garganta
Anorexia/hiporexia	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial baja ingesta o anorexia
Mialgias	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial dolores articulares
Cefalea	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial dolor de cabeza
Vómitos	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial vómitos
Diarrea	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial evacuaciones disminuidas de consistencia
Sibilancias	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial sibilancias al interrogatorio
Dolor abdominal	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial dolor abdominal
Dolor en tórax	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial dolor en tórax
Artralgias	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial dolor articular
Otro síntoma	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial otro síntoma
Hiperemia faríngea	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial faringe eritematosa
Dificultad respiratoria	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial dificultad respiratoria en la exploración física
Estertores crepitantes	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial estertores crepitantes
Rinorrea	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial rinorrea a la exploración física
Sibilancias	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial sibilancias a la exploración física
Otro signo	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial otro signo
Frecuencia cardíaca	Frecuencia cardíaca del paciente a su ingreso
Frecuencia respiratoria	Frecuencia respiratoria del paciente a su ingreso
Temperatura	Temperatura del paciente a su ingreso
Saturación por pulsoximetría	Pulsoximetría de pulso al ingreso del paciente
Asma	Define si el paciente tenía diagnóstico previo o cuadro sugestivo de asma

ANEXO I. DEFINICIÓN DE VARIABLES DE BASE DE DATOS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEUMONIA POR INFLUENZA A H1N1 VS NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Obesidad	Define si el paciente tenía diagnóstico previo o cuadro sugestivo de obesidad
SAOS	Define si el paciente tenía diagnóstico previo o cuadro sugestivo de Síndrome de Apnea Obstruktiva del Sueño
Neumopatía intersticial	Define si el paciente tenía diagnóstico previo o cuadro sugestivo de Neumopatía intersticial
Neumopatía crónica	Define si el paciente tenía diagnóstico previo o cuadro sugestivo de Neumopatía crónica
ERGE	Define si el paciente tenía diagnóstico previo o cuadro sugestivo de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico
RDPM	Define si el paciente tenía diagnóstico previo o cuadro sugestivo de Retraso del Desarrollo Psicomotor
Otra comorbilidad	Define si el paciente tenía diagnóstico previo o cuadro sugestivo de otra comorbilidad
pH	pH de la gasometría arterial tomada al paciente a su ingreso
pO2	Presión Parcial de Oxígeno de la gasometría arterial tomada al paciente a su ingreso
pCO2	Presión Parcial de dióxido de carbono de la gasometría arterial tomada al paciente a su ingreso
HCO3	Bicarbonato de la gasometría arterial tomada al paciente a su ingreso
EB	Exceso o déficit de base de la gasometría arterial tomada al paciente a su ingreso
Sat O2	Saturación de oxígeno de la gasometría arterial tomada al paciente a su ingreso
lact	Lactato de la gasometría arterial tomada al paciente a su ingreso
IK	Índice de Oxigenación calculado por el gasómetro, de la gasometría arterial tomada al paciente a su ingreso
Hb	Cantidad de hemoglobina encontrada en el paciente en el ingreso
Hto	Porcentaje de hematocrito encontrado en el paciente en el ingreso
Leucocitos	Cantidad de leucocitos o glóbulos blancos totales encontrada en el paciente en el ingreso
Neutrófilos	Cantidad de neutrófilos totales encontrados en el paciente en el ingreso
Linfocitos	Cantidad de linfocitos totales encontrados en el paciente en el ingreso
Monocitos	Cantidad de monocitos totales encontrados en el paciente en el ingreso
Plaquetas	Cantidad de plaquetas totales encontrados en el paciente en el ingreso
TP	Mide el tiempo requerido para que el plasma citratado del paciente coagule después añadirle calcio
TTP	Tiempo de formación del coágulo después de recalcificar el plasma pobre en plaquetas a 37°C en con un activador
TGO	Determinación de transaminasa glutámicooxalacética en suero del paciente al momento de su ingreso
TGP	Determinación de transaminasa glutámicopirúvica en suero del paciente al momento de su ingreso
DHL	Determinación de deshidrogenasa láctica en suero del paciente al momento de su ingreso
Proteínas totales	Determinación de Proteínas totales en suero del paciente al momento de su ingreso
Albumina	Determinación de Albumina en suero del paciente al momento de su ingreso
CPK	Determinación de creatininfosfocinasa en suero del paciente al momento de su ingreso
Glucosa	Determinación de glucosa sérica del paciente al momento de su ingreso
Urea	Determinación de urea sérica del paciente al momento de su ingreso
BUN	Determinación de nitrógeno ureico en sangre del paciente al momento de su ingreso
Creat	Determinación de creatinina sérica del paciente al momento del ingreso
Llenado alveolar	Define si el paciente mostró en la radiografía de tórax de ingreso, patrón de llenado alveolar
Focos múltiples	Define si el paciente mostró en la radiografía de tórax de ingreso, patrón de llenado alveolar en dos o más segmentos en dos o más lóbulos
Vidrio despulido	Define si el paciente mostró en la radiografía de tórax de ingreso, patrón intersticial o en vidrio despulido
Hiperinsuflación	Define si el paciente mostró en la radiografía de tórax de ingreso datos de hiperinsuflación
Otro patrón radiológico	Define si el paciente mostró en la radiografía de tórax de ingreso, otro patrón radiológico
Oseltamivir	Muestra si al paciente se administró algún antiviral durante su hospitalización
Antibióticos	Muestra si al paciente se administró algún antibiótico durante su hospitalización
Cultivos y sus resultados	Muestra los cultivos tomados al paciente durante su hospitalización y si se obtuvo desarrollo de los mismos
Complicaciones	Define si ocurre una reacción durante una enfermedad y usualmente empeora la condición
Defunción	Pérdida de la vida del paciente durante el seguimiento
Causa	Causa principal del fallecimiento del paciente

ANEXO II. CLASIFICACIÓN DE LAS VARIABLES DE BASE DE DATOS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO NEUMONÍA POR INFLUENZA A H1N1 VS NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Nombre	Tipo	Unidades usadas	Rango de normalidad
Expediente	Cualitativa	Números de 6 cifras	No Determinado
Nombre	Cualitativa nominal	ND	ND
Fecha de ingreso	Cualitativa	ND	ND
Género	Cualitativa nominal	dicotómica	1 femenino, 2 masculino
Procedencia	Cualitativa	ND	ND
Edad al diagnóstico	Cuantitativa continua	Meses	0-179
Días de evolución antes de llegar a Urg	Cuantitativa continua	Días	ND
Vacuna contra influenza estacional 2008-2009	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
Días de hospitalización	Cualitativa continua	días	ND
Estancia en unidad de terapia intensiva	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
Días en la unidad de terapia intensiva	Cuantitativa continuo	días	ND
Apoyo mecánico ventilatorio	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
Días de apoyo mecánico ventilatorio	Cuantitativo continuo	Días	ND
Peso	Cuantitativo discontinuo	kilogramos	De acuerdo a curvas de normalidad (80)
Talla	Cuantitativo discontinuo	metros	De acuerdo a curvas de normalidad (80)
IMC	Cuantitativo discontinuo	ND	De acuerdo a curvas de normalidad (80)
tos	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
ataque al estado general	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
fiebre mayor de 38 GC	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
fiebre mayor de 39 GC	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
dificultad respiratoria	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
rinorrea	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
Odinofagia	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
Anorexia/hiporexia	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
Mialgias	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
Cefalea	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
Vómitos	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
Diarrea	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
Sibilancias	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
Dolor abdominal	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
Dolor en tórax	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
Artralgias	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
Otro síntoma	Cualitativa nominal	ND	ND
Hiperemia faríngea	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
Dificultad respiratoria	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
Estertores crepitantes	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
Rinorrea	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
Sibilancias	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
Otro signo	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
Frecuencia cardiaca	Cuantitativa continua	Latidos por minuto	De acuerdo a curvas de normalidad (80)
Frecuencia respiratoria	Cuantitativa continua	Respiraciones por minuto	De acuerdo a curvas de normalidad (80)
Temperatura	Cuantitativa continua	grados centígrados	De acuerdo a curvas de normalidad (80)
Saturación por pulsoximetría	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
Asma	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no

ANEXO II. CLASIFICACIÓN DE LAS VARIABLES DE BASE DE DATOS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO NEUMONÍA POR INFLUENZA A H1N1 VS NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Obesidad	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
SAOS	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
Neumopatía intersticial	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
Neumopatía crónica	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
ERGE	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
RDPM	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
Otra comorbilidad	Cualitativa nominal	ND	ND
pH	Cuantitativa discontinua	ND	7.35-7.45
pO2	Cuantitativa discontinua	mmHg	mayor de 62 milímetros de mercurio
pCO2	Cuantitativa discontinua	mmHg	30 más menos 2 milímetros de mercurio
HCO3	Cuantitativa discontinua	mEq/lt	18 más menos 2 miliequivalentes por litro
EB	Cuantitativa discontinua	mEq/lt	menos 5 más menos 2 miliequivalentes por litro
SatO2	Cuantitativa discontinua	%	mayor de 90%
lact	Cuantitativa discontinua	mmol/l	menor de 2 micromoles por litro
IK	Cuantitativa continua	mmHg	mayor de 300 milímetros de mercurio
Hb	Cuantitativa discontinua	gramos / decilitro	De acuerdo a curvas de normalidad (80)
Hto	Cuantitativa discontinua	porcentaje	De acuerdo a curvas de normalidad (80)
Leucocitos	Cuantitativa continua	103xmm3	De acuerdo a curvas de normalidad (80)
Neutrófilos	Cuantitativa continua	103xmm3	De acuerdo a curvas de normalidad (80)
Linfocitos	Cuantitativa continua	103xmm3	De acuerdo a curvas de normalidad (80)
Monocitos	Cuantitativa continua	103xmm3	De acuerdo a curvas de normalidad (80)
Plaquetas	Cuantitativa continua	103xmm3	De acuerdo a curvas de normalidad (80)
TP	Cuantitativa continua	Porcentaje	80-110
TTP	Cuantitativa continua	Segundos	25-38
TGO	Cuantitativa continua	UI/L	De acuerdo a curvas de normalidad (80)
TGP	Cuantitativa continua	UI/L	De acuerdo a curvas de normalidad (80)
DHL	Cuantitativa continua	UI/L	De acuerdo a curvas de normalidad (80)
Proteínas totales	Cuantitativa continua	g/dl	6.4 a 8.3 gramos por decilitro
Albumina	Cualitativa continua	g/dl	3.4 a 5.4 gramos por decilitro
CPK	Cualitativa continua	UI/L	De acuerdo a curvas de normalidad (80)
Glucosa	Cuantitativa continua	mg/dl	De acuerdo a curvas de normalidad (80)
Urea	Cuantitativa continua	mg/dl	De acuerdo a curvas de normalidad (80)
BUN	Cuantitativa continua	mg/dl	De acuerdo a curvas de normalidad (80)
Creatinina	Cuantitativa continua	mg/dl	De acuerdo a curvas de normalidad (80)
Llenado alveolar	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
Focos múltiples	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
Vidrio despulido	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
Hiperinsuflación	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
Otro patrón radiológico	Cualitativa nominal	ND	ND
Antiviral	Cualitativa nominal	ND	ND
Antibiótico	Cualitativa nominal	ND	ND
Cultivos y sus resultados	Cualitativa nominal	ND	ND
Complicaciones	Cualitativa nominal	ND	ND
Defunción	Cualitativa nominal	dicotómica	1 sí, 2 no
Causa	Cualitativa nominal	ND	ND

ANEXO III. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEUMONIA POR
INFLUENZA H1N1 VS ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD DEL INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

VARIABLE	RESPUESTA POSIBLE	RESPUESTA
Nombre		
Expediente		
Género	1 fem, 2 masc	
Procedencia		
Edad al diagnóstico		
Fecha de ingreso		
Días de evolución antes de llegar a Urg		
Vacuna contra influenza estacional 2008-2009	1 sí, 2 no	
Días de hospitalización		
Estancia en la unidad de terapia intensiva	1 sí, 2 no	
Días en la Unidad de terapia intensiva		
Apoyo mecánico ventilatorio	1 sí, 2 no	
Días de apoyo mecánico ventilatorio		
Peso		
Talla		
IMC		
Tos	1 sí, 2 no	
Ataque al estado general	1 sí, 2 no	
Fiebre mayor de 38 GC	1 sí, 2 no	
Fiebre mayor de 39 GC	1 sí, 2 no	
Dificultad respiratoria	1 sí, 2 no	
Rinorrea	1 sí, 2 no	
Odinofagia	1 sí, 2 no	
Anorexia/hiporexia	1 sí, 2 no	
Mialgias	1 sí, 2 no	
Cefalea	1 sí, 2 no	
Vómitos	1 sí, 2 no	
Diarrea	1 sí, 2 no	
Sibilancias	1 sí, 2 no	
Dolor abdominal	1 sí, 2 no	
Dolor en tórax	1 sí, 2 no	
Artralgias	1 sí, 2 no	
Otro síntoma		
Hiperemia faríngea	1 sí, 2 no	
Dificultad respiratoria	1 sí, 2 no	
Estertores crepitantes	1 sí, 2 no	
Rinorrea	1 sí, 2 no	
Sibilancias	1 sí, 2 no	
Otro signo		
Frecuencia cardíaca		
Frecuencia respiratoria		
Temperatura		
Saturación por pulsoximetría		
Asma	1 sí, 2 no	
Obesidad	1 sí, 2 no	
SAOS	1 sí, 2 no	
Neumopatía intersticial	1 sí, 2 no	

ANEXO III. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEUMONIA POR
INFLUENZA H1N1 VS ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD DEL INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Neumopatía crónica	1 sí, 2 no	
ERGE	1 sí, 2 no	
RDPM	1 sí, 2 no	
Otra comorbilidad		
pH		
pO ₂		
pCO ₂		
HCO ₃		
EB		
SatO ₂		
lact		
IK		
Hb		
Hto		
Leucocitos		
Neutrófilos		
Linfocitos		
Monocitos		
Plaquetas		
TP		
TTP		
TGO		
TGP		
DHL		
Proteínas totales		
Albumina		
CPK		
Glucosa		
Urea		
BUN		
Creat		
Llenado alveolar	1 sí, 2 no	
Focos múltiples	1 sí, 2 no	
Vidrio despulido	1 sí, 2 no	
Hiperinsuflación	1 sí, 2 no	
Otro patrón radiológico		
Antiviral		
Antibiótico		
Cultivos y sus resultados		
Complicaciones	1 sí, 2 no	
Defunción	1 sí, 2 no	
Causa		

14. BIBLIOGRAFÍA.

1. World Health Organization. The management of acute respiratory infections in children. practical guidelines for outpatient care. Geneva: WHO; 1995 citado en Ranganathan S et al. Pneumonia and other respiratory infections. *Pediatr Clin N Am* 2009;56:135-156.
2. Ranganathan S et al. Pneumonia and other respiratory infections. *Pediatr Clin N Am* 2009;56:135-156.
3. British Thoracic Society of Standards of Care Committee. BTS guideline for the management of community acquired pneumonia in children. *Thorax* 2002;57(1):i1-24.
4. Moreno A et al. Neumonía comunitaria grave. *An Pediatr* 2003;58(1):35-42.
5. Wardlaw T, Salama P, Johansson EW, et al. Pneumonia: the leading killer of children. *Lancet* 2006;368(9541):1048–50.
6. Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, et al. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infect Dis* 2002;2(1): 25–32 citado en Ranganathan S. Pneumonia and other respiratory infections. *Pediatr Clin N Am* 2009;56:135-156.
7. Fernández S. Evolution of mortality by pneumonia, México 1990-2007. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2010;67:81-83.
8. Foy HM, Cooney MK, Allan I, Kenny GE. Rates of pneumonia during influenza epidemics in Seattle, 1964 to 1975. *JAMA* 1979;241:253-8.
9. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Incidence of community acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993;137:977-88 citado en McIntosh K. Community Acquired Pneumonia in Children. *NEJM* 2002;346(6):429-36.
10. Murphy TF, Henderson FW, Clyde WA Jr, Collier AM, Denny FW. Pneumonia: an eleven-year study in a pediatric practice. *Am J Epidemiol* 1981;113:12-21.
11. McConnochie KM, Hall CB, Barker WH. Lower respiratory tract illness in the first two years of life: epidemiologic patterns and costs in a suburban pediatric practice. *Am J Public Health* 1988;78:34-9
12. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993;137:977–88
13. Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Jalonen E, et al. Aetiology of community-acquired pneumonia in children treated in hospital. *Eur J Pediatr* 1993;152:24–30. Citado en British Thoracic Society of Standards of Care Committee. BTS guideline for the management of community acquired pneumonia in children. *Thorax* 2002;57(1):i1-24.
14. González Saldaña N. Saltigeral P. PAC Infecciones de Vías Respiratorias en Niños. Parte B. Libro 2. Primer Edición, Editorial Intersistemas Sa de CV. México 1996. pgs 16-28.
15. Wubbel L, Muniz L, Ahmed A, et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:98–104.
16. Juven T, Mertsola J, Waris M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:293–8.
17. Isaacs D. Problems in determining the etiology of community-acquired childhood pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8:143–148.
18. Vuori E, Peltola H, Kallio MJT, Leinonen M, Hedman K. Etiology of pneumonia and other common childhood infections requiring hospitalization and parenteral antimicrobial therapy. SE-TU Study Group. *Clin Infect Dis*. 1998;27:566–572

19. Michelow IC, Lozano J, Olsen K, et al. Diagnosis of *Streptococcus pneumoniae* lower respiratory infection in hospitalized children by culture, polymerase chain reaction, serological testing, and urinary antigen detection. *Clin Infect Dis*. 2002;34(1).
20. Michelow I. Epidemiology and Clinical Characteristics of community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Children. *Pediatrics* 2004;113:701-7.
21. Claesson BA, Trollfors B, Brodin I, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in children based on antibody responses to bacterial and viral antigens. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:856-62.
22. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:986-91.
23. Block S, Hedrick J, Hammerschlag MR, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarithromycin vs. erythromycin ethylsuccinate. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:471-7.
24. Marc L. SL Gorbach , JG Bartlett , NR Blacklow , *Bacteriana neumonías Las enfermedades infecciosas* . Philadelphia: WB ed. Saunders Company, 1992:471-6 citado en González Saldaña N. Saltigeral P. PAC Infecciones de Vías Respiratorias en Niños. Parte B. Libro 2. Primer Edición, Editorial Intersistemas Sa de CV. México 1996. pgs 16-28.
25. Klein JO . *Las neumonías bacterianas* . En: Feigin RD , Cherry JD ed . Libro de texto de enfermedades infecciosas pediátricas . Philadelphia: WB Saunders , 1992:299-309 citado en González Saldaña N. Saltigeral P. PAC Infecciones de Vías Respiratorias en Niños. Parte B. Libro 2. Primer Edición, Editorial Intersistemas Sa de CV. México 1996. pgs 16-28.
26. Paterson PY. infección del tracto respiratorio inferior : Consideraciones generales . En: GP Youmans . PY Paterson, HM Sommer , ed. *La base biológica y clínica de las enfermedades infecciosas*. 3a ed. Philadelphia: WB Saunders Company , 1985:288-308 citado en González Saldaña N. Saltigeral P. PAC Infecciones de Vías Respiratorias en Niños. Parte B. Libro 2. Primer Edición, Editorial Intersistemas Sa de CV. México 1996. pgs 16-28.
27. KM Boyer , JD Cherry . *neumonía no bacteriana* . En: Feigin RD , Cherry JD ed . Libro de texto de enfermedades infecciosas pediátricas . Philadelphia: WB Saunders , 1992:254-65 citado en González Saldaña N. Saltigeral P. PAC Infecciones de Vías Respiratorias en Niños. Parte B. Libro 2. Primer Edición, Editorial Intersistemas Sa de CV. México 1996. pgs 16-28.
28. GR Donowitz , GL Mandell . *Aguda neumonía*. En: Mandell GL , Bennett JE , ed. *Principios y práctica de las enfermedades infecciosas*. 4a ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 1995:619-37 citado en González Saldaña N. Saltigeral P. PAC Infecciones de Vías Respiratorias en Niños. Parte B. Libro 2. Primer Edición, Editorial Intersistemas Sa de CV. México 1996. pgs 16-28.
29. McIntosh K. Community Acquired Pneumonia in Children. *NEJM* 2002;346(6):429-36.
30. Turner RB, Lande AE, Chase P, Hilton N, Weinberg D. Pneumonia in pediatric outpatients: cause and clinical manifestations. *J Pediatr* 1987; 111:194-200.
31. Forgie IM, O'Neill KP, Lloyd-Evans N, et al. Etiology of acute coger respiratory tract infections in Gambian children. I. Acute lower respiratory tract infections in infants presenting at the hospital. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:33-41.
32. Pio A. Standard case management of pneumonia in children in developing countries: the cornerstone of the Acute Respiratory Infection Programme. *Bull World Health Organ* 2003;81(4):298-300.
33. Palafox M, Guiscafre H, Reyes H, et al. Diagnostic value of tachypnoea in pneumonia defined radiologically. *Arch Dis Child* 2000;82:41-5
34. Pereira JC, Escuder MM. The importance of clinical symptoms and signs in the diagnosis of community-acquired pneumonia. *J Trop Pediatr* 1998;44:18-24.

35. Ramsey BW, Marcuse EK, Foy HM, et al. Use of bacterial antigen detection in the diagnosis of pediatric lower respiratory tract infections. *Pediatrics* 1986;78:1-9
36. Paisley JW, Lauer BA, McIntosh K, Glode MP, Schachter J, Rumack C. Pathogens associated with acute lower respiratory tract infection in young children. *Pediatr Infect Dis* 1984;3:14-9. Citado en McIntosh K. Community Acquired Pneumonia in Children. *NEJM* 2002;346(6):429-36.
37. Ruuskanen O, Nohynek H, Ziegler T, et al. Pneumonia in childhood: etiology and response to antimicrobial therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1992;11:217–223 citado en Michelow I. Epidemiology and Clinical Characteristics of community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Children. *Pediatrics* 2004;113:701-7.
38. Gendrel D, Raymond J, Moulin F, et al. Etiology and response to antibiotic therapy of community-acquired pneumonia in French children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997;16:388–391 citado en Michelow I. Epidemiology and Clinical Characteristics of community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Children. *Pediatrics* 2004;113:701-7.
39. Clements H, Stephenson T, Gabriel V, et al. Rationalised prescribing for community acquired pneumonia: a closed loop audit. *Arch Dis Child*. 2000;83:320–324
40. Cheng JH, Wang HC, Tang RB, et al. A rapid cold agglutinin test in pneumoniae infection. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)* 1990;46:49–52. Citado en British Thoracic Society of Standards of Care Committee. BTS guideline for the management of community acquired pneumonia in children. *Thorax* 2002;57(1):i1-24.
41. Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Leinonen M, et al. Antigen and antibody assays in the aetiological diagnosis of respiratory infection in children. *Acta Paediatr* 1993;82:137–41
42. Silverman M, Stratton D, Diallo A, et al. Diagnosis of acute bacterial pneumonia in Nigerian children. Value of needle aspiration of lung of counter-current immunoelectrophoresis. *Arch Dis Child* 1977;52:925–31.
43. Bachur R, Perry H, Harper MB. Occult pneumonias: empiric chest radiographs in febrile children with leukocytosis. *Ann Emerg Med* 1999;33:166–73. Citado en British Thoracic Society of Standards of Care Committee. BTS guideline for the management of community acquired pneumonia in children. *Thorax* 2002;57(1):i1-24.
44. Heulitt MJ, Ablow RC, Santos CC, et al. Febrile infants less than 3 months old: value of chest radiography. *Radiology* 1988;167:135–7.
45. Korppi M, Kiekara O, Heiskanen-Kosma T, et al. Comparison of radiological findings and microbial aetiology of childhood pneumonia. *Acta Paediatr* 1993;82:360–3.
46. Friis B, Eiken M, Hornsleth A, et al. Chest X-ray appearances in pneumonia and bronchiolitis. Correlation to virological diagnosis and secretory bacterial findings. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:219–25. Citado en British Thoracic Society of Standards of Care Committee. BTS guideline for the management of community acquired pneumonia in children. *Thorax* 2002;57(1):i1-24.
47. McCarthy PL, Spiesel SZ, Stashwick CA, et al. Radiographic findings and etiologic diagnosis in ambulatory childhood pneumonias. *Clin Pediatr (Phila)* 1981;20:686–91. Citado en British Thoracic Society of Standards of Care Committee. BTS guideline for the management of community acquired pneumonia in children. *Thorax* 2002;57(1):i1-24.
48. Ponka A, Sarna S. Differential diagnosis of viral, mycoplasmal and bacteraemic pneumococcal pneumonias on admission to hospital. *Eur J Respir Dis* 1983;64:360-8. Citado en McIntosh K. Community Acquired Pneumonia in Children. *NEJM* 2002;346(6):429-36.

49. Levine A. Chest physical therapy for children with pneumonia. *J Am Osteopath Assoc* 1978;78:122–5. Citado en British Thoracic Society of Standards of Care Committee. BTS guideline for the management of community acquired pneumonia in children. *Thorax* 2002;57(1):i1-24.
50. Smyth A, Carty H, Hart CA. Clinical predictors of hypoxaemia in children with pneumonia. *Ann Trop Paediatr* 1998;18:31–40 citado en British Thoracic Society of Standards of Care Committee. BTS guideline for the management of community acquired pneumonia in children. *Thorax* 2002;57(1):i1-24.
51. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95. Citado en McIntosh K. Community Acquired Pneumonia in Children. *NEJM* 2002;346(6):429-36.
52. Shinefield HR, Black S. Efficacy of pneumococcal conjugate vaccines in large scale field trials. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:394-7. Citado en McIntosh K. Community Acquired Pneumonia in Children. *NEJM* 2002;346(6):429-36.
53. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidance on case definitions to be used for investigations of novel influenza A (H1N1)
54. Sullivan S. 2009 H1N1 influenza. Review. *Mayo Clin Proc* 2010;85(1):64-76
55. Kumar A. Critically Ill Patients with 2009 Influenza A (H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009;302:1872-80.
56. Kuri-Morales P. Mortalidad en México por influenza y neumonía (1990-2005). *Salud Publica Mex* 2006;48:379-384.
57. Zimmer SM, Burke DS. Historical perspective—emergence of influenza A (H1N1) viruses. *N Engl J Med*. 2009;361(3):279-285.
58. Manjarrez ZM, Arenas LG. Virus influenza: enigma del pasado y del presente. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 1999;12(4):290-299.
59. Vilma L. Plan de preparación para la epidemia de influenza. El rol de la Organización Mundial de la Salud y Guías para la planificación Nacional y Regional. Ginebra, Suiza 1999. Disponible en: <http://www.who.int/csr/resources/publication/influenza/whoplanspanish.pdf>.
60. World Health Organization. Current WHO phase of pandemic alert. World Health Organization website. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/phase/en/index.html. Accessed November 10, 2009.
61. <http://portal.salud.gob.mx/contenidos/noticias/influenza/estadisticas.html>
62. World Health Organization. Preliminary information important for understanding the evolving situation: pandemic (H1N1) 2009 briefing note 4. WHO website. http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_situation_20090724/en/index.html. Accessed November 11, 2009.
63. Dawood FS, Jain S, Finelli L; Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360:2605-15.
64. 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infections — Chicago, Illinois, April–July 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:913-8 disponible en <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5833a1>.
65. Louie J. Factors Associated with death or Hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infeccion in California. *JAMA* 2009;302(17):1896-1902.
66. Vaillant L, La Ruche G, Tarantola A, Barboza P. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. *Euro Surveill*. 2009; 14(33):19309.

67. Centers for Disease Control and Prevention. Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection—California, April-May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(19):536-541 disponible en <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5819a6.htm>.
68. Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al; Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep.* 2009; 58(RR-8):1-52 disponible en <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5808a1.htm>
69. Novel Swine Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. *NEJM* 2009;360(25):2605-13.
70. Bean B, Moore B, Sterner B, Petersen L, Gerding DN, Balfour HH Jr. Survival of influenza viruses on environmental surfaces. *J Infect Dis* 1982;146:47-51 citado en Novel Swine Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. *NEJM* 2009;360(25):2605-13.
71. Boone SA, Gerba CP. The occurrence of influenza A virus on household and day care center fomites. *J Infect* 2005;51: 103-9 citado en Novel Swine Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. *NEJM* 2009;360(25):2605-13.
72. Lye DC, Chow A, Tan A, et al. Oseltamivir therapy and viral shedding in pandemic (H1N1) 2009. In: Program and Abstracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, California, September 12-15, 2009 [abstract V-1269c]. Citado en Sullivan S. 2009 H1N1 influenza. *Review. Mayo Clin Proc* 2010;85(1):64-76
73. M. Boggild A. Laboratory diagnosis of 2009 H1N1 influenza a virus. *Crit Cate Med* 2010; 38(4):e38-42.
74. Klimov AI, Rocha E, Hayden FG, Shult PA, Roumillat LF, Cox NJ. Prolonged shedding of amantadine-resistant influenzae A viruses by immunodeficient patients: detection by polymerase chain reaction-restriction analysis. *J Infect Dis.* 1995;172(5):1352-1355.
75. Ison MG, Gubareva LV, Atmar RL, Treanor J, Hayden FG. Recovery of drug-resistant influenza virus from immunocompromised patients: a case series. *J Infect Dis.* 2006;193(6):760-764.
76. Weinstock DM, Gubareva LV, Zuccotti G. Prolonged shedding of multidrug-resistant influenza A virus in an immunocompromised patient [letter]. *N Engl J Med.* 2003;348(9):867-868.
77. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol* 2008;167: 775-85.
78. Smieja M, Petrich A, Luinstra K, et al: Viral load testing of influenza A/California 2009 (H1N1, "Swine Flu") in serial nasopharyngeal or self-collected nasal swabs. Presented at the 26th Annual International Congress on Chemotherapy and Infection, Toronto, Ontario, June 2009, Scientific Programme Supplement, Late Breaker Abstracts, P. 4.
79. Asociación Española de Pediatría (AEP), Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en al Evidencia (GT-PBE). Informe técnico en pediatría sobre la gripe pandémica A (H1N1). Disponible en: <http://www.aeped.es/gripe/index.htm>.
80. Marés J. Recomendaciones sobre el tratamiento de la gripe en pediatría (2009-2010). *An Pediatr* 2010;72(2):et144.e1-144.e12.
81. European Medicines Agencies. Pandemic Influenza (H1N1) Website. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/influenza/home.htm>

82. Departamento de Sanidad y Consumo, Gobierno Vasco. Protocolo de actuación ante casos de gripe por el nuevo virus A/ H1N1. Disponible en: http://www.osanet.euskadi.net/r85-gripe02/es/contenidos/informacion/gripe_protocolos/es_gripe/gripe_protocolos.html.
83. Salud Madrid. Comunidad de Madrid. Recomendaciones para la atención sanitaria de los pacientes pediátricos con infección por el virus pandémico (H1N1) 2009. Disponible en: http://www.mcmpediatria.org/imagenes/secciones/Image/_USER_/Gripe%20Pediatria%20Recomendaciones%2016_09_2009.doc
84. de Haro López C. Neumonía y síndrome de distrés respiratorio agudo producido por el virus influenza A (H1N1). Med Intensiva 2009; 33(9):455-8.
85. Zarychanski R. Correlates of severe disease in patients with 2009 pandemic influenza (H1N1) virus infection. CMAJ 2010;182(3):257-64.
86. Ministry of Health and Long-Term Care: Guidance for the management of influenza-like illness in ambulatory care settings during pandemic (H1N1) 2009—summary. Available at http://www.health.gov.on.ca/en/ccom/flu/h1n1/pro/docs/ambulatory_guidance.pdf. Accessed November 11, 2009
87. Ministry of Health, British Columbia: British Columbia's H1N1 pandemic influenza response plan (2009): Updated testing guidelines: H1N1 influenza, October 23, 2009. Available at http://www.health.gov.bc.ca/pandemic/response/pdf/testing_guidelines_h1n1.pdf. Accessed November 11, 2009
88. Centers for Disease Control and Prevention: Interim Guidance on specimen collection, processing, and testing for patients with suspected novel influenza A (H1N1) virus infection. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC, 2009. Available at <http://www.cdc.gov/h1n1flu/specimencollection.htm>. Accessed November 12, 2009
89. Ginocchio CC, Zhang F, Manji R, et al: Evaluation of multiple test methods for the detection of the novel 2009 influenza A (H1N1) during the New York City outbreak. J Clin Virol 2009; 45:191–195 Citado en Boggild A. Laboratory diagnosis of 2009 H1N1 influenza a virus . Crit Cate Med 2010; 38(4):e38-42
90. Kok J, Blyth CC, Foo H, et al: Comparison of a rapid antigen test with nucleic acid testing during co-circulation of pandemic influenza A/H1N1 2009 and seasonal influenza A/H3N2. J Clin Microbiol 2010; 48:290–291
91. Vasoo S, Stevens J, Singh K: Rapid antigen tests for diagnosis of pandemic (swine) influenza A/H1N1. Clin Infect Dis 2009; 49: 1090–1093 Citado en Boggild A. Laboratory diagnosis of 2009 H1N1 influenza a virus . Crit Cate Med 2010; 38(4):e38-42.
92. van den Dool C, Hak E, Wallinga J, et al: Symptoms of influenza virus infection in hospitalized patients. Infect Contr Hosp Epidemiol 2008; 29:314–319
93. Babcock H, Merz L, Dubberke R, et al: Casecontrol study of clinical features of influenza in hospitalized patients. Infect Contr Hosp. Epidemiol 2008; 29:921–926 Citado en Boggild A. Laboratory diagnosis of 2009 H1N1 influenza a virus . Crit Cate Med 2010; 38(4):e38-42
94. Lee N, Chan PKS, Hui DSC, et al: Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. J Infect Dis 2009; 200:492–500
95. Ison MG: Influenza in hospitalized adults: Gaining insight into a significant problem. J Infect Dis 2009; 200:485–488
96. de Jong M, Thanh TT, Khanh TH, et al: Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. N Engl J Med 2005; 353:2667–2672

97. Centers for Disease Control and Prevention: Oseltamivir-resistant novel influenza A (H1N1) virus infection in two immunosuppressed patients. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 2009; 58:893–895 Citado en Boggild A. Laboratory diagnosis of 2009 H1N1 influenza a virus . *Crit Cate Med* 2010; 38(4):e38-42.
98. Klimov AI, Rocha E, Hayden FG, et al: Prolongad shedding of amantadine-resistant influenzae A viruses by immunodeficient patients: Detection by polymerase Caín reaction-restriction analysis. *J Infect Dis* 1995; 172:1352–1355 Citado en Boggild A. Laboratory diagnosis of 2009 H1N1 influenza a virus . *Crit Cate Med* 2010; 38(4):e38-42.
99. Ison MG, Gubareva LV, Atmar RL, et al: Recovery of drug-resistant influenza virus from immunocompromised patients: A case series. *J Infect Dis* 2006; 193:760–764 Citado en Boggild A. Laboratory diagnosis of 2009 H1N1 influenza a virus . *Crit Cate Med* 2010; 38(4):e38-42.
100. Weinstock DM, Gubareva LV, Zuccotti G: Prolonged shedding of multidrug-resistant influenza A virus in an immunocompromised patient. *N Engl J Med* 2003; 27:348: 867–868 Citado en Boggild A. Laboratory diagnosis of 2009 H1N1 influenza a virus . *Crit Cate Med* 2010; 38(4):e38-42.
101. Lye D, Chow A, Tan A, et al: Oseltamivir therapy and viral shedding in pandemic (H1N1) 2009. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 2009; Abstract V-1269c Citado en Boggild A. Laboratory diagnosis of 2009 H1N1 influenza a virus . *Crit Cate Med* 2010; 38(4):e38-42.
102. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Influenza- associated hospitalizations in the United States. *JAMA*. 2004;292(11):1333-1340.
103. O’Brien MA, Uyeki TM, Shay DK, et al. Incidente of outpatient visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children. *Pediatrics*. 2004; 113(3 pt 1):585-593.
104. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med*. 2000;342(4):232-239.
105. CDC H1N1 Flu Clinical and Public Health Guidance. Pediatric Supplement recomendations. Update Dic 2009.
106. Domínguez-Cherit G. Critically Ill Patients with 2009 Influenza A (H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009; 302:1880-7.
107. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidance for clinicians on identifying and caring for patients with swine-origin influenza A (H1N1) virus infection. CDC Web site. www.cdc.gov/h1n1flu/identifyingpatients.htm. Accessed November 11, 2009.
108. Webb SA, Pettila V, Seppelt I, et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* 2009;361:1925-34.
109. Intensive-care patients with severe novel influenza A(H1N1) virus infection — Michigan, June 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:749-52. Disponible en <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5827a4.htm>
110. Hanshaoworakul W, Simmerman JM, Narueponjirakul U, et al. Severe human influenza infections in Thailand: oseltamivir treatment and risk factors for fatal outcome. *PLoS One* 2009;4:e6051.

111. Centers for Disease Control and Prevention. Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season. September 22, 2009. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>. Accessed October 8, 2009
112. McGeer A, Green KA, Plevneshi A, et al; Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis*. 2007;45(12): 1568-1575
113. Phua J, Badia JR, Adhikari NK, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(3):220-227
114. Oliveira EC, Lee B, Colice GL. Influenza in the intensive care unit. *J Intensive Care Med*. 2003; 18(2):80-91. citado en Domínguez-Cherit G. Critically Ill Patients with 2009 Influenza A (h1N1) in Mexico. *JAMA* 2009; 302:1880-7.
115. Fowler RA, Lapinsky SE, Hallett D, et al; Toronto SARS Critical Care Group. Critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA*. 2003; 290(3):367-373
116. Abe M, Higuchi T, Okada K, Kaizu K, Matsumoto K. Clinical study of influenza-associated rhabdomyolysis with acute renal failure. *Clin Nephrol*. 2006; 66(3):166-170. citado en Domínguez-Cherit G. Critically Ill Patients with 2009 Influenza A (H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009; 302:1880-7.
117. Simon NM, Rovner RN, Berlin BS. Acute myoglobinuria associated with type A2 (Hong Kong) influenza. *JAMA*. 1970;212(10):1704-1705.
118. WHOGlobal Infobase: BMI/overweight/obesity. World Health Organization Web site. <https://apps.who.int/infobase/compare.aspx?dm=5&countries=840%2c484&year=2005&sf1=cd.0701&sex=all&agegroup=15-100>. Accessed September 10, 2009
119. O'Brien JM Jr, Phillips GS, Ali NA, Lucarelli M, Marsh CB, Lemeshow S. Body mass index is independently associated with hospital morbidity and mortality in mechanically ventilated adults with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2006;34(3):738-744
120. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez W, et al;WHO Rapid Pandemic Assessment Collaboration. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings [published online ahead of print May 11, 2009]. *Science*. 2009;324(5934):1557-1561. doi: 10.1126/science.1176062
121. Kerr JR. Swine influenza [published online ahead of print May 10, 2009]. *J Clin Pathol*. 2009;62 (7):577-578. doi:10.1136/jcp.2009.067710. citado en Domínguez-Cherit G. Critically Ill Patients with 2009 Influenza A (H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009; 302:1880-7.
122. Garrido C, Cano C, Salcedo M, Del Razo R, Alejandre A. Características de los pacientes pediátricos con influenza A H1N1 en una centro de referencia en México. In press *Acta Pediátrica de México*
123. Cano C, Garrido C, Alejandre A. Manifestaciones clínicas de influenza a H1N1 2009 en niños. *Influenza por el Nuevo virus a H1N1. Un panorama Integral*. Editorial Graphimed. Abril 2010.. México. Págs 98-107.

15. CRONOGRAMA

Actividad	Periodo	Ya realizado
Presentación de protocolo al tutor	Abril 2010	Sí
Estructuración del protocolo	Abril-mayo 2010	Sí
Historia de búsqueda	mayo 2010	Sí
Presentación del protocolo a Dirección de Investigación	Junio 2010	Sí
Presentación del protocolo a Dirección de Enseñanza	Junio 2010	Sí
Autorización del protocolo por Dirección de Investigación	Junio 2010	Sí
Revisión de expedientes	Mayo 2010	Sí
Análisis estadístico	Junio 2010	Sí
Resultados y conclusiones	Julio 2010	Sí
Discusión	Julio 2010	Sí
Manuscrito final	Agosto 2010	Sí

Cuadro 37. Cronograma