



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“IDENTIFICACIÓN DE INDICADORES CLÍNICOS TEMPRANOS EN NIÑOS CON
INFLUENZA A (INCLUYENDO H1N1) E IDENTIFICACIÓN DE ALGORITMOS DE
SOSPECHA DIAGNÓSTICA A TRAVÉS DE ANÁLISIS DISCRIMINANTE”

TESIS

QUE PRESENTA

DRA JULIANA ESTÉVEZ JIMÉNEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALISTA EN
URGENCIAS PEDIÁTRICAS

TUTORES:

DR MARIO A. ACOSTA BASTIDAS
DRA BEATRIZ LLAMOSAS GALLARDO

TUTOR METODOLÓGICO:

DR. PEDRO GUTIÉRREZ CASTRELLÓN



MÉXICO, DISTRITO FEDERAL.

JULIO 2013



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.

IDENTIFICACIÓN DE INDICADORES CLÍNICOS TEMPRANOS EN NIÑOS CON
INFLUENZA A (INCLUYENDO H1N1) E IDENTIFICACIÓN DE ALGORITMOS DE
SOSPECHA DIAGNÓSTICA A TRAVÉS DE ANÁLISIS DISCRIMINANTE

Dra. Rosaura Rosas Vargas
Directora de Enseñanza

Dr. Luis Martín Garrido García
Jefe Del Departamento de Pre y Posgrado

Dr. Mario A. Acosta Bastidas
Profesor Titular del Curso de Urgencias Pediátricas
Tutor de Tesis

Dra. Beatriz Llamosas Gallardo
Co-Tutor de Tesis

Dr. Pedro Gutiérrez Castellón
Tutor Metodológico

A mi esposo Roberto, por el amor que me profesa día con día, su confianza y apoyo incondicional en cada proyecto que he emprendido.

A mi hijo Roberto Lucas, porque me ha enseñado a su corta edad que ante todo, lo más importante es que sólo soy su mami.

A mis padres Jesús Francisco y Rosa Estela, por su apoyo a cada momento. Por enseñarme la importancia de concluir los objetivos planteados en la vida.

A mis hermanos Luis, Alfredo y Adriana, por su apoyo y confianza.

A Pati, por el amor y apoyo incondicional que nos brindas día a día.

A mis sobrinos Emilio, Adrián, Jorge Moisés, David y Alfredo, motivo de inspiración y compromiso.

A mis cuñados Alexia, Karina y Jorge Moisés, por su cariño y confianza depositada en mí.

A mi amiga Vanessa, gracias por tu amistad, confianza y apoyo incondicional.

Al Dr. Héctor Fernández Varela Mejía, por su confianza y apoyo incondicional para cumplir con mis objetivos profesionales.

Al Dr. Mario Acosta por la oportunidad y confianza que me permitió formarme como urgencióloga pediatra.

Al Dr. Pedro Gutiérrez Castellón, por sus enseñanzas que me han hecho reforzar mi convicción del compromiso que tenemos los pediatras en el desarrollo y la salud de los niños, que va más allá de sólo atenderlos ante una enfermedad.

A los médicos adscritos del servicio de Urgencias del Instituto Nacional de Pediatría por su confianza y generosidad.

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO.....	2
JUSTIFICACIÓN.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
OBJETIVOS.....	10
MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO.....	12
FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO.....	14
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	15
VARIABLES A INVESTIGAR EN CADA SUJETO.....	16
DEFINICIONES OPERACIONALES.....	22
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	23
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	24
RESULTADOS.....	25
DISCUSIÓN.....	39
CONCLUSIONES.....	40
BIBLIOGRAFÍA.....	41
ANEXO 1.....	43
ANEXO 2.....	46

RESUMEN

El 25 de abril de 2009 la OMS calificó este brote epidémico por un nuevo virus de gripe AH1N1, como urgencia de salud pública de importancia internacional.

La mayoría de los casos presentaron una forma clínica leve y el grupo de edad más afectado fue el de los niños de 5 a 14 años seguido por los niños menores de 5 años y en tercer lugar el grupo de 15 a 59 años, presentando un patrón similar al de la gripe estacional. Durante el periodo invernal 2008-2009, el Instituto Nacional de Pediatría, a través de los Departamento de Urgencias y Epidemiología, se observó un incremento en la demanda de atención médica de urgencias a un 200 % del promedio habitual, en el número de pacientes atendidos por procesos respiratorios altos y bajos tanto en forma extrahospitalaria como intrahospitalaria y con un cuadro clínico diferente a lo reportado por las autoridades de la Secretaria de Salud. Hasta el momento, el virus de influenza AH1N1, puede causar todo el espectro de infección típico de los virus gripales desde cuadros de vías respiratorias superiores con afección sistémica o cuadros gripales típicos con fiebre elevada, malestar general, tos hasta neumonías.

Justificación: Ante la presencia de un nuevo virus de influenza A que se ha extendido en forma pandémica por los 5 continentes causando procesos respiratorios con gran morbilidad y mortalidad, es importante realizar un estudio que describa las características demográficas, hallazgos clínicos, marcadores de severidad, factores de riesgo clínico-epidemiológicos, comorbilidades, vacunación previa contra influenza (estacional y H1N1 epidémica), uso de antivirales y otros tratamientos que determinen el curso clínico en población pediátrica.

Objetivos: Caracterizar pacientes pediátricos que desarrollan enfermedad sugestiva a influenza (incluyendo H1N1) en términos de datos demográficos, comorbilidad y vacunación previa contra influenza (estacional y H1N1 epidémica), estimar los porcentajes de hospitalización debida a influenza y describir los factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones.

Material y Métodos: se trata de un estudio observacional, comparativo, prospectivo, longitudinal, con sujetos pediátricos menores de 18 años de edad, con datos clínicos sugestivos de influenza que solicitaron atención en el Departamento de Departamento de Urgencias del Instituto Nacional de Pediatría, de cualquier género, en los que se obtenga firma de consentimiento informado por los padres o tutores y firma de asentimiento informado en mayores de 12 años de edad en los que se realizará aspirado nasal de ambas fosas nasales con técnica estandarizada; manteniendo en las muestras en refrigeración a menos 70°C para posterior envío al laboratorio del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición para la determinación de RT-PCR para influenza A H1N1.

Resultados: Durante el periodo de abril de 2009 a agosto de 2010 durante la pandemia 2009 se atendieron en el Instituto Nacional de Pediatría 2087 pacientes en el Servicio de Urgencias hasta el análisis preliminar de esta tesis. 185 pacientes fueron mayores de 18 años y 1902 pacientes pediátricos; se realizó PCR-tr de muestra de aspirado nasal reportándose 646 pacientes pediátricos positivos a Influenza A H1N1 y 16 pacientes pediátricos positivos para Influenza A estacional, con un total de 662 pacientes con resultados positivo a influenza, siendo el tamaño de muestra de análisis de este estudio.

Conclusiones: La identificación de los datos clínicos sugestivos de influenza, el diagnóstico y tratamiento oportunos son factores esenciales para la evolución clínica y pronóstico de los pacientes. Se demostró que el Instituto Nacional de Pediatría está preparado para enfrentar una contingencia como la acontecida con la influenza A H1N1, al contar con la capacidad humana y la infraestructura para responder a cualquier emergencia.

ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

Introducción y generalidades.

El término *influenza* fue introducido en Italia al inicio del siglo XV para describir una epidemia que fue atribuida a la “influencia de las estrellas”. El término fue adoptado por los ingleses en el siglo XVIII, durante este mismo periodo los franceses denominaron la enfermedad como la *grippe*, que ya era conocida en la antigüedad. Una de estas epidemias fue reportada por Hipócrates en el año 412 A.C., y numerosos episodios similares también fueron descritos en la Edad Media.^{1,2}

En el sitio de Siracusa, en el año 395 A.C se presentó una epidemia que afectó al ejército griego. El primer registro de una gran pandemia de gripe es la que ocurrió en Europa en el año de 1170 d.C., a la que siguieron por lo menos 47 epidemias importantes en el viejo continente.³ El primer brote ocurrió en Europa en 1510, descrito por Willis y Sydenham. Entre las grandes pandemias destaca la de 1580 por su amplia difusión y gran virulencia.

En el siglo XIX hubo dos olas epidémicas, 1847 y 1892. En esta última la morbilidad alcanzó entre 40 y 70% de la población y al parecer, a partir de esta pandemia, la gripe se tornó endémica en gran parte del mundo. La gripe asiática apareció con un nuevo virus en 1957, siendo la pandemia más extensa de que se tenga registro en la historia de la humanidad. Hubo tres olas epidémicas: primavera-verano de 1957 causada por un virus H2N2, en los primeros meses de 1958 y en el invierno de 1958–1959. En la actualidad, las poblaciones padecen un brote epidémico cada dos o tres años, pero la gripe es endémica en Occidente desde el siglo XIX y es una de las causas principales de muerte por enfermedad infecciosa.³

La influenza es una enfermedad respiratoria altamente contagiosa, con gran morbilidad y mortalidad, causada por el virus de la influenza de la familia de los orthomyxovirus, el primer virus respiratorio en ser aislado y caracterizado.¹

La enfermedad respiratoria aguda es causada por tres tipos de virus influenza: A, B y C. El tipo A cuenta con una membrana lipídica que lo envuelve y contiene dos glicoproteínas: Hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N), las que determinan los subtipos del virus y de la que depende su virulencia. Se han detectado 16 subtipos de hemaglutininas (H) y 9 subtipos de neuroaminidasas (N). Presenta hasta 144 combinaciones (H1N1 hasta H16N9) Tiene la capacidad de infectar a humanos y animales como aves y cerdos. La estructura de la hemaglutinina y neuraminidasa cambian periódicamente, presentando cambios menores en el mismo subtipo, por mutaciones puntuales en los genes capaces de producir epidemias, o por cambios mayores a un nuevo subtipo; o por un intercambio de segmentos de genes lo que puede causar pandemias.⁴

Las neuraminidasas juegan un rol importante en la liberación y propagación de los viriones desde las células infectadas y las hemaglutininas facilitan la entrada de los viriones a las

células huésped. Durante la inhibición de las neuraminidasas se interrumpe la propagación tanto de influenza A como B al tracto respiratorio, por lo que esta característica se ha utilizado como profilaxis y terapéutica para el tratamiento de influenza tipo A y B. el virus de la influenza A se encuentra en humanos y en muchos otros animales. Existen alrededor de 100 subtipos de virus de influenza A y todos se han encontrado en aves salvajes, por lo que se les considera un reservorio natural de influenza A y fuente de transmisión a otros animales. La influenza condiciona una alta morbilidad incluyendo complicaciones de las vías aéreas superiores e inferiores.⁵

En general se considera que existen 3 tipos de influenza:

- Influenza aviar: enfermedad de las aves que ocasionalmente causa enfermedad en los mamíferos incluyendo a los humanos que la adquieren por encontrarse en estrecho contacto con aves de corral infectadas; se puede manifestar como conjuntivitis o como enfermedad respiratoria grave con deterioro y puede llegar a la muerte.
- Influenza estacional: enfermedad de los humanos que se presenta cada año en los meses invernales. Se caracteriza por iniciar súbitamente con fiebre elevada (hasta 40°C), cefalea, malestar general intenso, tos, postración, dolor faríngeo y rinitis.
- Influenza pandémica: Brotes epidémicos de influenza de gran magnitud, que afectan de manera simultánea a dos o más continentes. Se presenta periódicamente tras la aparición de un nuevo subtipo del virus de influenza tipo A, con tasas de ataque de 25 a 30%. El cuadro clínico es similar al de la influenza estacional, pero habitualmente con mayor intensidad y frecuencia de complicaciones.

Los niños con problemas de salud previos (asma, enfermedad cardiovascular, neumopatía crónica, cáncer, hemoglobinopatías, daño neurológico, tratamiento inmunosupresor o enfermedad renal) y los que tienen antecedente de prematurez, son 4 a 21 veces más propensos a tener un incremento en la incidencia de hospitalizaciones condicionadas por influenza.^{6,7}

En estudios prospectivos en pacientes asmáticos infectados con influenza, la incidencia reportada de exacerbaciones varía de 7 a 86%.⁸ En estudios más recientes se reportó que representaba del 5 al 7% de las exacerbaciones aunque esta proporción podría variar dependiendo de la prevalencia de la influenza y puede ser considerada mayor durante epidemias anuales.^{9,10}

Durante los años de epidemias los se ha presentado en un 40% en preescolares y 30% en escolares.¹¹ La influenza estacional incrementa en un 35% las visitas extrahospitalarias en los niños menores de 3 años de edad y un 10 a un 30% de aumento en el uso de antibióticos en niños menores de 15 años. Las complicaciones de influenza en niños incluye otitis media aguda, convulsiones febriles, sinusitis, bronquitis, bronquiolitis, croup, neumonía (viral y bacteriana) y síndrome de Reye.¹²

En un estudio de cohorte retrospectiva en el cual se incluyó población pediátrica en los Estados Unidos utilizando las diferencias entre las temporadas de infección por influenza y peri influenza, se calculó el número anual de casos que requirieron hospitalización por problemas cardiopulmonares atribuibles a influenza, reportándose una incidencia de 4 a 104 casos por 10,000 niños, dependiendo de la edad. Los lactantes menores de 6 meses fueron los más propensos a hospitalizarse. Los casos de influenza representaron un incremento del 35% en las visitas a consultorios en menores de 3 años de edad y se reportó un incremento de 10 a 30% en el uso de antibióticos en menores de 15 años de edad.¹²

La técnica recomendada para el diagnóstico específico de influenza es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, que utiliza cebadores y sondas específicas para detectar un fragmento del gen de la hemaglutinina y de la proteína M2 de A H1N1. Por su probado funcionamiento además de tener controles internos para su interpretación de los resultados, los resultados negativos permiten descartar la presencia del virus de la influenza A H1N1 con alto grado de fiabilidad (hasta en más del 98% de los casos).¹³ El diagnóstico por aislamiento en cultivo celular, aunque es muy sensible y específico, precisa de mayor técnica y los resultados no se obtienen en breve.

A partir de que en Abril de 2009 se tuviera conocimiento de la presencia de una infección por virus de la influenza A H1N1 de origen "porcino", el incremento en la demanda de atención médica ha aumentado dramáticamente en los servicios de urgencias en todas las instituciones médicas tanto públicas como privadas; con una presentación clínica diferente a la observada habitualmente por el virus de influenza estacional.^{14,15,16}

El 25 de abril de 2009 la OMS calificó el brote epidémico por un nuevo virus de gripe AH1N1, como urgencia de salud pública de importancia internacional.¹⁷ Hasta la fecha se siguen reportando tasas de enfermedad grave, hospitalización y muertes atribuidas al virus de influenza A H1N1 en los diferentes países de América y Europa.¹⁸

Durante el periodo invernal 2008-2009, el Instituto Nacional de Pediatría, a través de los Departamento de Urgencias y Epidemiología, ha observado un incremento en la demanda de atención médica de urgencias a un 200 % del promedio habitual, en específico en el número de pacientes atendidos por procesos respiratorios altos y bajos tanto en forma extrahospitalaria como intrahospitalaria y con un cuadro clínico diferente a lo reportado por las autoridades de la Secretaría de Salud.

El virus de la influenza ha sido reconocido por causar significativa morbilidad y mortalidad en adultos sanos, sólo recientemente se han realizado investigaciones de la enfermedad en niños.^{6,7} Aún no existen estudios que hayan evaluado con cierto detalle los aspectos clínicos de la infección por el virus de influenza A H1N1, y sólo algunos descriptivos de casos seleccionados que incluyen pacientes hospitalizados o ingresados en las Unidades de Terapia Intensiva. Hasta el momento, el virus de influenza AH1N1 puede causar todo el

espectro de infección típico de los virus gripales desde cuadros de vías respiratorias superiores con afección sistémica o cuadros gripales típicos con fiebre elevada, malestar general, tos, hasta neumonías.

Existen pocos estudios que hayan evaluado con detalle los aspectos clínicos de la infección por virus de influenza A H1N1 sobre todo en la población pediátrica.

Características del virus

De los tres tipos de virus de la influenza A, B y C, el tipo A se subclasifica según sus proteínas de superficie: hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N) de la cual depende su capacidad para provocar formas graves del padecimiento. Los tipos A y B pueden causar epidemias. El virus de la influenza A se encuentra en humanos y en muchos otros animales. Existen alrededor de 144 subtipos de virus de Influenza A, desde H1N1 hasta H16N9 ya que se han detectado 16 hemaglutininas (H) y 9 neuroaminidasas (N). Todos los subtipos se han encontrado en aves salvajes, por lo que se considera un reservorio natural de influenza A y la fuente de transmisión a otros animales.

Los virus de la influenza pertenecen a la familia de los Orthomixoviridae. Las partículas virales son de 80 – 120 nm de diámetro y puede ser esféricas o pleomorfas. Cuenta con una membrana lipídica que lo envuelve y contiene dos glicoproteínas: Hemaglutinina (HA) y neuraminidase (NA). Estas dos proteínas determinan los subtipos de Influenza A. Existen 16 subtipos de hemaglutininas y 9 subtipos de neuroaminidasas.

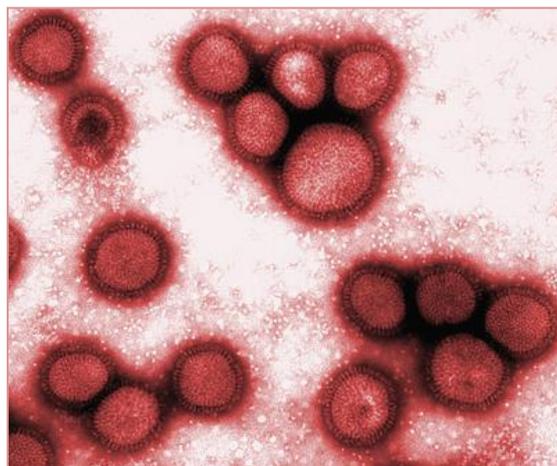


Figura 1. Virus influenza H1N1

Un virión de influenza A está compuesto por una nucleocápside, una placa circundante de la matrix proteína (M1) y una membrana envolvente. La membrana envolvente contiene 2 glicoproteínas de superficie mayor (hemaglutinina HA y neuroaminidasa NA) y una menor, M2. La nucleocápside está compuesta por ribonucleoproteínas individuales (vRNPs). Cada vRNP

contiene uno de los 8 segmentos de RNA en sentido negativo (vRNA) y contiene múltiples copias de la proteína estructural mayor (NP) y unas pocas copias de RNA dependiente de complejos de RNA polimerasa. Todas las 8 vRNAs especies deben estar presentes en un virión infectante.

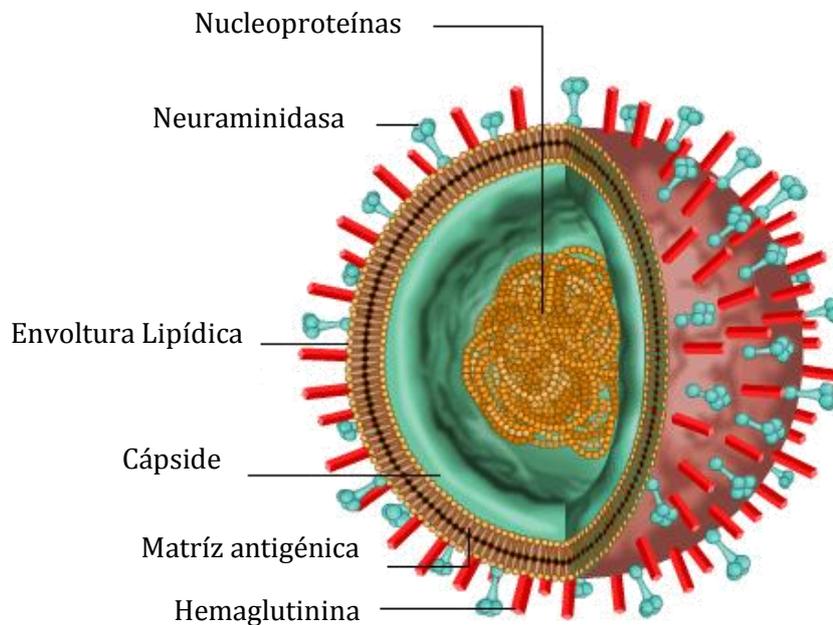


Fig. 2. Componentes del virus de la influenza

Un virión se une a las células de las membranas del huésped vía HA y entra al citoplasma por medio de endocitosis mediadas por receptor, que forma un endosoma. Una enzima tripsina-like separa HA en productos HA1 y HA2. HA2 promueve la fusión del virus a la envoltura y a las membranas endosómicas. Una proteína membrana menor M2 actúa como un canal iónico volviendo el interior del virión más ácido. Como resultado la proteína mayor de la envoltura M1 se disocia de la nucleocápside y vRNPs son translocados dentro del núcleo vía interacción entre NP y el sistema de transportación celular. En el núcleo, los complejos virales polimerasa se transcriben y replican los vRNAs. Nuevamente sintetiza mRNAs que migran al citoplasma donde son traducidos. El proceso post-traducciona de HA, NA y M2 incluye transportación vía el aparato de Golgi a la membrana celular. NP, M1, NS1 (proteína no estructural regulatoria) y NEP (proteína exportadora nuclear) un componente menor del virión se mueve a el núcleo, donde se une a las copias recién realizadas de vRNAs. Las nuevas nucleocápsides formadas migran al citoplasma en un proceso dependiente de NEP y eventualmente interactúan vía M1 con la región de la membrana celular en donde HA, NA y M2 han sido insertadas. Los nuevos viriones brotan de las células infectadas. NA destruye la mitad del ácido siálico de las células receptoras, liberando los viriones.

El genoma viral de Influenza A consiste de 8 bandas negativas simples de RNA que puede medir entre 890 y 2340 nucleótidos de longitud. Cada segmento de RNA codifica una proteína. Aunque los virus de influenza han sido extensivamente estudiados por años, algunos aspectos de su replicación (especialmente morfogénesis) permanecen pobremente comprendidos. Las neuraminidasas juegan un rol importante en la liberación y propagación de los viriones desde las células infectadas hacia otras y las hemaglutininas facilitan la entrada de los viriones a las células huésped. Los antígenos de las hemaglutininas y las neuraminidasas ayudan a determinar la cepa del virus de la influenza. Durante la inhibición de las neuraminidasas se interrumpe la propagación tanto de influenza A como B al tracto respiratorio. Su inhibición se ha utilizado como profilaxis y terapéutica para el tratamiento de influenza tipo A y B. Mientras que otros antivirales como la amantadina y la rimantadina son inactivos contra influenza B.

Diagnóstico

La técnica recomendada para el diagnóstico específico, es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, la cual utiliza cebadores y sondas específicas para detectar un fragmento del gen de la hemaglutinina y de la proteína M2 de A H1N1. Por su probado funcionamiento además de tener controles internos para su interpretación de los resultados, los resultados negativos permiten descartar la presencia del virus de la influenza A H1N1 con alto grado de fiabilidad (hasta en más del 98% de los casos).¹³

Las pruebas rápidas basadas en antígeno pueden ser de utilidad como pruebas sobre la cabecera del paciente que permita tomas de decisiones rápidas, las cuales se han aplicado con éxito en los estudios de influenza por cepas estacionales. Sin embargo, hay una amplia variabilidad de los reportes de su utilidad diagnóstica en términos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de cada una de ellas.^{19,20,21,22,23}

No obstante existe mucha controversia en cuanto a la utilización para el diagnóstico de técnicas rápidas de detección de antígeno. Las pruebas inmunocromatográficas ofrecen una buena especificidad (90%) pero sensibilidad para el diagnóstico de influenza H1N1 inferior al 50% (12 a 67% de acuerdo al estudio) menos al reporte del virus estacional. Los valores de sensibilidad pueden variar dependiendo de la firma comercial, el tipo de muestra, el período de toma de la muestra, la edad del paciente, etc. Siendo su principal limitante la incapacidad que muestran para diferenciar subtipos de influenza A.^{24,25}

El diagnóstico por aislamiento en cultivo celular, aunque muy sensible y específico, precisa de mayor técnica y los resultados no se obtienen en breve.

JUSTIFICACION

Ante la presencia de un nuevo virus de influenza A que se ha extendido en forma pandémica por los 5 continentes causando procesos respiratorios con gran morbilidad y mortalidad, es importante realizar un estudio que describa las características demográficas, hallazgos clínicos, marcadores de severidad, factores de riesgo clínico-epidemiológicos, comorbilidades, vacunación previa contra influenza (estacional y H1N1 epidémica), uso de antivirales y otros tratamientos que determinen el curso clínico en población pediátrica. A fin de proporcionar herramientas clínicas y de laboratorio a los médicos pediatras y de primer contacto para la toma de decisiones tanto para el manejo extrahospitalario como intrahospitalario.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente existen datos limitados de las características clínicas, epidemiológicas, comorbilidades, factores de riesgo y marcadores de gravedad de la enfermedad en población pediátrica, existiendo la necesidad de generar información de alta calidad, que sea confiable y permita tomar decisiones clínicas oportunas para el tamizaje, decisión de ingreso e inicio temprano de terapia para evitar posibles complicaciones, lo cual se ha convertido en una necesidad tanto para el médico general como para el pediatra

OBJETIVOS

1. Caracterizar pacientes pediátricos que desarrollan enfermedad sugestiva a influenza (incluyendo H1N1) en términos de datos demográficos, comorbilidad y vacunación previa contra influenza (estacional y H1N1 epidémica).
2. En pacientes pediátricos estimar los porcentajes de hospitalización debida a influenza.
3. Para todos los pacientes, pero en particular aquellos con el virus de influenza H1N1 2009, describir los factores de riesgo para desarrollo de complicaciones

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de observacional, comparativo, prospectivo, longitudinal

Población Objetivo

Pacientes pediátricos con datos clínicos sugestivos de influenza.

Población Elegible

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

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes menores de 18 años con proceso respiratorio con sospecha de influenza
- Cualquier Género
- Firma de consentimiento informado por parte de los padres o tutores
- Firma de asentimiento informado en mayores de 12 años de edad

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

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

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Solicitud de alta voluntaria
- Falta de llenado del diario de reporte de síntomas en más del 30%
- No asistencia a la cita de seguimiento

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

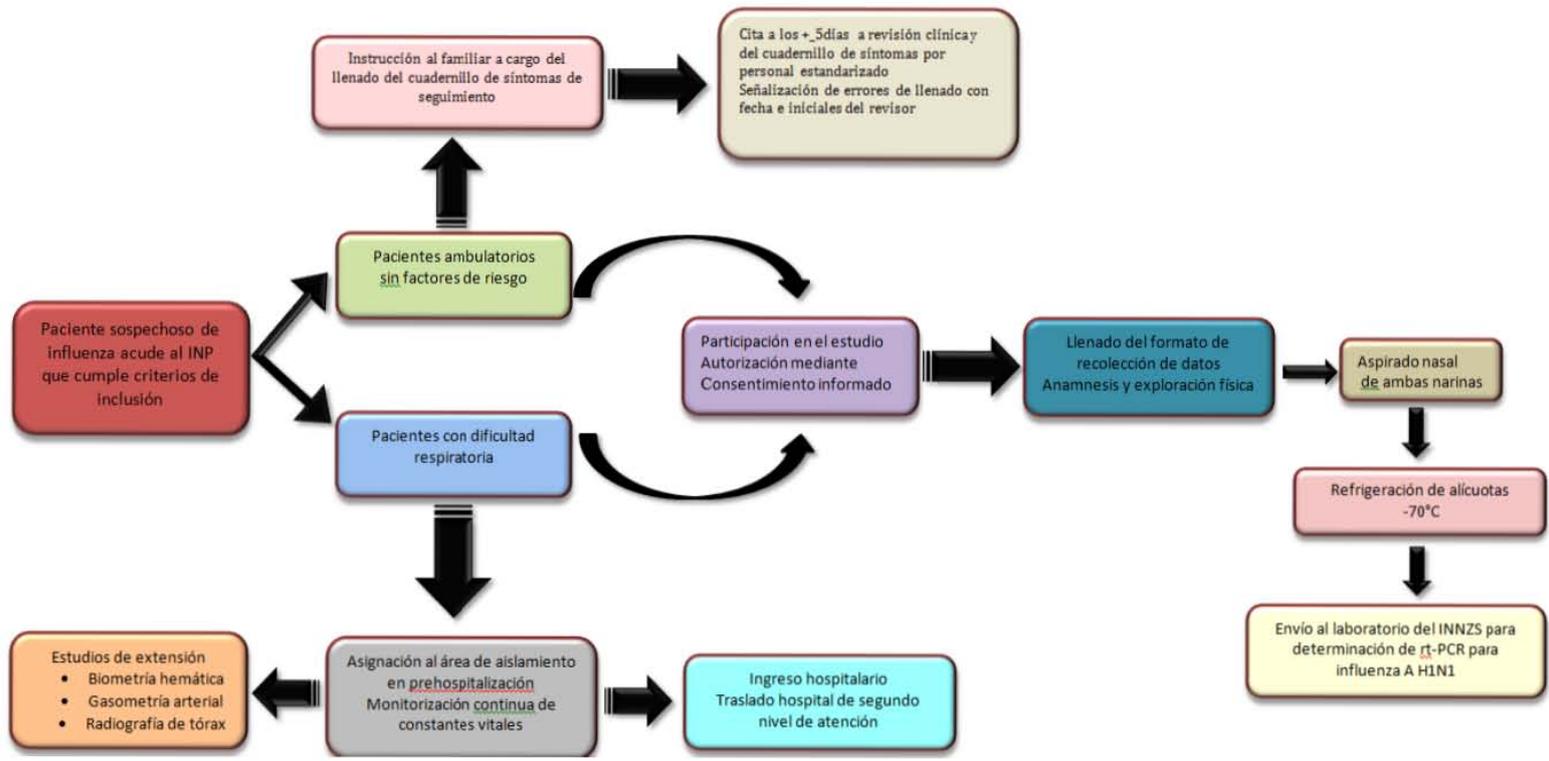
A todo niño con sospecha de influenza (de acuerdo a definición operacional) que solicitó atención en el Departamento de Urgencias del Instituto Nacional de Pediatría y cumpla criterios de inclusión se les invitó a participar. Se le solicitó la autorización mediante consentimiento informado y/o asentimiento a participar en el estudio. Se procedió a realizar llenado de Formato de recolección de datos mediante anamnesis y exploración clínica del paciente.

Se realizó aspirado nasal de ambas fosas nasales con técnica estandarizada (ver Anexo 1) Ambas alícuotas se mantuvieron en refrigeración a menos 70°C para posterior envío al laboratorio del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición para la determinación de RT-PCR para influenza A H1N1.

En aquellos pacientes en quienes se determinó que por sus características clínicas podían ser manejados en forma ambulatoria y que no cuente con factores de riesgo, se instruyó a la madre en el llenado del cuadernillo de síntomas de seguimiento y se le citará a los 5 ± 5 días para su revisión por el personal estandarizado para revisión clínica del paciente y del llenado del cuadernillo de síntomas, señalizando los errores de llenado con fecha e iniciales del revisor. Al momento de la revisión, se correlacionaron los datos reportados en el formato de recolección de datos durante la evaluación inicial con los síntomas reportados por la madre, para asegurar el seguimiento de los síntomas. Para asegurar apego y evitar pérdidas al seguimiento se realizó por parte del personal asignado al estudio, llamadas telefónicas al tercer día para recordarles la fecha y hora de su cita.

En los pacientes que durante la evaluación inicial, se determinó cursaban con dificultad respiratoria, se asignó al área de aislamiento en designada para tal efecto en el área prehospitalización para la monitorización continua de constantes vitales. De igual forma que con los pacientes ambulatorios, aquellos pacientes que cumplieron criterios de inclusión se les invitó a participar, solicitándosele autorización mediante consentimiento informado y/o asentimiento. Se procedió a realizar llenado de Formato de recolección de datos mediante anamnesis y exploración clínica del paciente.

Se procedió a la toma de muestra de acuerdo a los términos ya especificados. De acuerdo a la condición clínica del paciente, se tomaron estudios de extensión (biometría hemática, gasometría y placa radiográfica de tórax). Se ingresó dentro de la institución de acuerdo a la capacidad institucional y a las condiciones clínicas. Una vez obtenida prueba de RT-PCR para influenza A H1N1 se trasladaron a zona de ingreso definitiva.



FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO

El departamento de Urgencias del Instituto Nacional de Pediatría recibe un promedio anual de 40 000 pacientes menores de 18 años. Como parte de la vigilancia epidemiológica instituida por la OMS, se desarrolló el plan nacional de respuesta ante una posible pandemia de influenza., que se implementó para la atención de los pacientes con influenza A H1N1, haciendo reconversión de áreas e incrementando su capacidad de respuesta.

Se cuenta con un área expresa para la atención de los pacientes con sospecha de influenza independiente de la atención habitual para pacientes habituales. Desde el inicio de la epidemia, se recibe un promedio de 200 pacientes (100 habituales) por día con un promedio de 20 a 30% de ellos con sospecha de proceso respiratorio sugestivo de influenza en el punto máximo de la oscilación y el menor de 120 por día. Este flujo de pacientes permitirá asegurar un tamaño muestra suficiente.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

No existen datos previos sobre el comportamiento de la epidemia por virus AH1N1. Considerando los datos descritos por Schesselman et al (Principles of Longitudinal studies in Epidemiology. 2004) se considera que para factores de riesgos con prevalencia de 1.1 a 3.0 se requiere un tamaño mínimo muestral de 2,500 casos confirmados considerando una tasa de atrición del 20% al seguimiento, mientras que en el caso de factores de riesgo con prevalencia de 3.1 a 5.0 el tamaño muestral mínimo será de 1,350 y para factores de riesgo con prevalencia de 5.1 a 10.0 sería de 800 pacientes, se estima reclutar un tamaño mínimo de 1,200 sujetos.

VARIABLES A INVESTIGAR EN CADA SUJETO

Variable: Edad
Definición: Periodo de tiempo que ha vivido una persona hasta el momento del estudio.
Escala: Cuantitativa discreta
Categoría: años y meses

Variable: Género
Definición: Expresión fenotípica de los seres vivos
Tipo: Cualitativa nominal dicotómica
Categoría: Masculino, Femenino

Variable: Peso corporal
Definición: Parámetro cuantitativo para la valoración del crecimiento, desarrollo y estado nutricional de los individuos
Tipo: Cuantitativa continua
Categoría: Kilos y gramos

Variable: Frecuencia Respiratoria
Definición: Número de ciclos respiratorios en un minuto
Tipo: Cuantitativa discreta
Unidad de expresión: respiraciones por minuto

Variable: Frecuencia Cardiaca
Definición: Número de latidos cardiacos por minuto
Tipo: Cuantitativa discreta
Unidad de expresión: latidos por minuto

Variable: Tiros Intercostales
Definición: Retracción muscular de la región intercostal por una ventilación inadecuada que obliga a utilizar musculatura accesoria.
Tipo: Cualitativa
Categoría: SI, NO

Variable: Aleteo Nasal
Definición: Movimiento de ambas narinas que ocurre durante la inspiración, representa el incremento del trabajo respiratorio.
Tipo: Cualitativa
Categoría: SI, NO

Variable: Disociación Toracoabdominal
Definición: Alteración entre los movimientos de la región torácica y abdominal que se presentan en una respiración.
Tipo: Cualitativa
Categoría: SI, NO

Variable: Retracción Xifoidea

Definición; retracción muscular de la región subxifoidea que por ventilación inadecuada obliga a utilizar musculatura accesoria.

Tipo: Cualitativa

Categoría: SI, NO

Variable: Temperatura

Definición: Magnitud física descriptiva de la transferencia de calor.

Tipo: Cuantitativa

Unidad de expresión: Grados Centígrados (°C)

Variable: Deshidratación

Definición: falta de líquidos corporales adecuada para que el cuerpo lleve a cabo sus funciones a nivel óptimo; ocurre por pérdida de líquidos, falta de ingesta o ambas situaciones al mismo tiempo

Tipo: Cualitativa

Categoría: Hidratado, No Hidratado

Variable: Fiebre

Definición: Elevación de la temperatura corporal por encima de sus valores normales

Tipo: Cuantitativa

Unidad de expresión: Grados Centígrados (°C)

Variable: Cefalea

Definición: Sensación dolorosa y desagradable que afecta la cabeza por estímulo de los receptores nociceptivos extracerebrales situados fuera del parénquima cerebral

Tipo: Cualitativa

Categoría: SI, NO; Localizada, Generalizada, Matutina, Continua, Intermitente

Variable: Diarrea

Definición: Presencia de heces líquidas o acuosas, en número mayor de tres en 24hrs

Tipo: Cualitativa y Cuantitativa

Categoría: SI, NO; con moco, con sangre, líquida o semilíquida, pastosa; número de evacuaciones por día.

Variable: Dolor

Definición: Experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada una lesión tisular potencial o real

Tipo: Cualitativa

Categoría: SI, NO.

Variable: Hacinamiento

Definición: Aglomeración en un mismo lugar de un número de personas que se considera excesivo

Tipo: Cualitativa

Categoría: SI, NO

Variable: Vivienda

Definición: Cualquier recinto, separado e independiente, construido o adaptado para el albergue de personas.

Tipo: Cualitativa

Categoría: Urbana, Rural

Variable: Prematurez

Definición: Niño nacido antes de completar las 37 semanas de Gestación

Tipo: Cualitativa

Categoría: SI, NO

Variable: Asfixia perinatal

Definición: Conjunto de eventos prenatales, perinatales y postnatales, que vinculados a un déficit de aporte de oxígeno o de una adecuada perfusión tisular, determinan una alteración en el intercambio de gases con las consiguientes hipoxia, hipercapnia y acidosis metabólica en el recién nacido

Tipo: Cualitativa

Categoría: SI, NO

Variable: Broncodisplasia pulmonar

Definición: Cuando el neonato ha sido sometido a tres o más días de ventilación mecánica, depende de oxígeno suplementario por 28 o mas días y presenta cambios radiológicos compatibles

Tipo: Cualitativa

Categoría: SI, NO

Variable: Alergias

Definición: Alteración de la capacidad de reacción de un organismo. Estado de susceptibilidad específica exagerada de un individuo para una sustancia que es inocua en grandes cantidades y en las mismas condiciones para la mayoría de los individuos de la misma especie

Tipo: Cualitativa

Categoría: SI, NO

Variable: Vacuna de influenza

Definición: Antígeno procedente de uno o varios organismos patógenos que se administra para inducir la inmunidad activa protegiendo contra la infección de dichos organismos. Es una aplicación práctica de la inmunidad adquirida.

Tipo: Cualitativa

Categoría: SI, NO

Variable: Vacuna de neumococo

Definición: Antígeno procedente de uno o varios organismos patógenos que se administra para inducir la inmunidad activa protegiendo contra la infección de dichos organismos. Es una aplicación práctica de la inmunidad adquirida

Tipo: Cualitativa

Categoría: SI, NO

Variable: Contacto con un caso enfermo similar

Definición: Persona de cualquier edad que presente fiebre y tos, acompañada de dificultad respiratoria

Tipo: Cualitativa

Categoría: SI, NO

Variable: Género del contacto

Definición: Expresión fenotípica de la persona que por su relación con una enfermedad o enfermo, pueda resultar contagiado

Tipo: Cualitativa nominal dicotómica

Categoría: Masculino, Femenino

Variable: Contacto intradomiciliario

Definición: Toda persona conviviente que haya presentado al menos uno de los siguientes síntomas: fiebre o tos o rinorrea o diarrea o mialgias o cefaleas o ataque del estado general o dolor de garganta desde 3 días antes hasta 14 días después del inicio de síntomas del caso índice

Tipo: Cualitativa

Categoría: SI, NO

Variable: Contacto extradomiciliario

Definición: Definición de contacto intrahospitalario: todo personal de salud que haya tenido un contacto estrecho con el caso (personal que lo atendió y el personal de limpieza que laboró durante los días en que el caso estuvo hospitalizado)

Variable: Viajes

Definición: Traslado que realizan una persona desde el lugar donde habita hacia otras ciudades dentro del mismo país o bien hacia otro país

Tipo: Cualitativa

Categoría: SI, NO

Variable: Ataque al estado general

Definición:

Tipo: Cualitativa

Categoría: SI, NO

Variable: Irritabilidad

Definición: Es una respuesta exagerada a los estímulos.

Tipo: Cualitativa

Categoría: SI, NO

Variable: Tos

Definición; Mecanismo defensivo del cuerpo para expulsar mucosidades o cuerpos extraños que se alojan en el sistema respiratorio, que implica un movimiento de aire repentino, ruidoso y violento.

Tipo: Cualitativa

Categoría: SI, NO

Variable: Tos disneizante

Definición: Mecanismo defensivo del cuerpo para expulsar mucosidades o cuerpos extraños que se alojan en el sistema respiratorio que al presentarse provoca una experiencia subjetiva de malestar ocasionado por la respiración que engloba sensaciones cualitativas distintas que varían en intensidad, causando sensación de falta de aire

Tipo: Cualitativa

Categoría: SI, NO

Variable: Tos productiva

Definición: Acción de arrojar por la boca por medio de la tos, las mucosidades que se depositan en la garganta o los pulmones.

Tipo: Cualitativa

Categoría: SI, NO

Variable: Tos Seca

Definición: Mecanismo defensivo del cuerpo para expulsar mucosidades o cuerpos extraños que se alojan en el sistema respiratorio que no provoca expectoración de material proveniente de la boca

Tipo: Cualitativa

Categoría: SI, NO

Variable: Estornudo

Definición: Es la explosión súbita, forzada e involuntaria de aire a través de la nariz y la boca.

Tipo: Cualitativa

Categoría: SI, NO

Variable: Senos paranasales:

Definición: Dolor que se presenta en la región anatómica que abarca los espacios que contienen aire ubicados en el espesor de algunos huesos de la cara.

Tipo: Cualitativa

Categoría: SI, NO

Variable: Congestión nasal

Definición: Inflamación de las membranas que recubren la nariz

Tipo: Cualitativa

Categoría: SI, NO

Variable: Mialgias

Definición: dolor que pueden afectar a uno o varios músculos del cuerpo y pueden estar producidos por causas muy diversas

Tipo: Cualitativa

Categoría: SI, NO

Variable: Artralgias

Definición: Experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada una lesión tisular potencial o real que se puede presentar en las articulaciones en una región anatómica

Tipo: Cualitativa

Categoría: SI, NO

Variable: Artralgias localizadas

Definición: Experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada una lesión tisular potencial o real que se puede presentar en las articulaciones localizadas en una región anatómica delimitada

Tipo: Cualitativa

Categoría: SI, NO

Variable: Artralgias incapacitante

Definición: Experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada una lesión tisular potencial o real que se puede presentar en las articulaciones localizadas en una región anatómica delimitada que provoca la falta de capacidad de la persona que la sufre para ejercer determinados movimientos o actividades

Tipo: Cualitativa

Categoría: SI, NO

Variable: Conjuntivitis

Definición: Inflamación de la membrana que recubre la parte interior del globo ocular y la pared interna de los párpados

Tipo: Cualitativa

Categoría: SI, NO

Variable: Disfonía

Definición: Pérdida del timbre normal de la voz por trastorno funcional u orgánico de la laringe

Tipo: Cualitativa

Categoría: SI, NO

Variable: Dolor torácico

Definición: Cualquier molestia o sensación anómala presente en la región del tórax situada por encima del diafragma

Tipo: Cualitativa

Categoría: SI, NO

Variable: Disnea

Definición: Sensación subjetiva de falta de aire al respirar que puede ser progresiva y relacionada con la actividad física

Tipo: Cualitativa

Categoría: SI, NO

DEFINICIONES OPERACIONALES

Definición de caso de infección por Virus Influenza A H1N1

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

Definición de Caso Clínico

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

Caso Confirmado

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

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

Caso Probable

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

Prueba confirmatoria rRT-PCR en tiempo real

El protocolo para la detección y caracterización de la influenza A/H1N1, incluye un panel de oligonucleótidos o primers y sondas Taqman con doble marcaje.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se efectuará la descripción de las variables categóricas a través de porcentajes o proporciones, de las variables numéricas insesgadas a través de media \pm desviación estándar y de las numéricas sesgadas a través de mediana con intervalo min-máx.

Se efectuará la comparación de las variables de ingreso al estudio para asegurar criterios de comparación entre los subgrupos de la cohorte a través de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher en el caso de las variables categóricas o mediante T de Student para muestras independientes o su equivalente no paramétrico (U de Mann Whitney) en el caso de las variables numéricas.

El análisis se efectuará a través de SPSS 18.0 para Mac y STATA 10.0 para Mac.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio se ajusta a las buenas prácticas clínicas, a las normas de Helsinki

Se ajusta al Capítulo 2 artículo XII de la Ley General de Salud

RESULTADOS

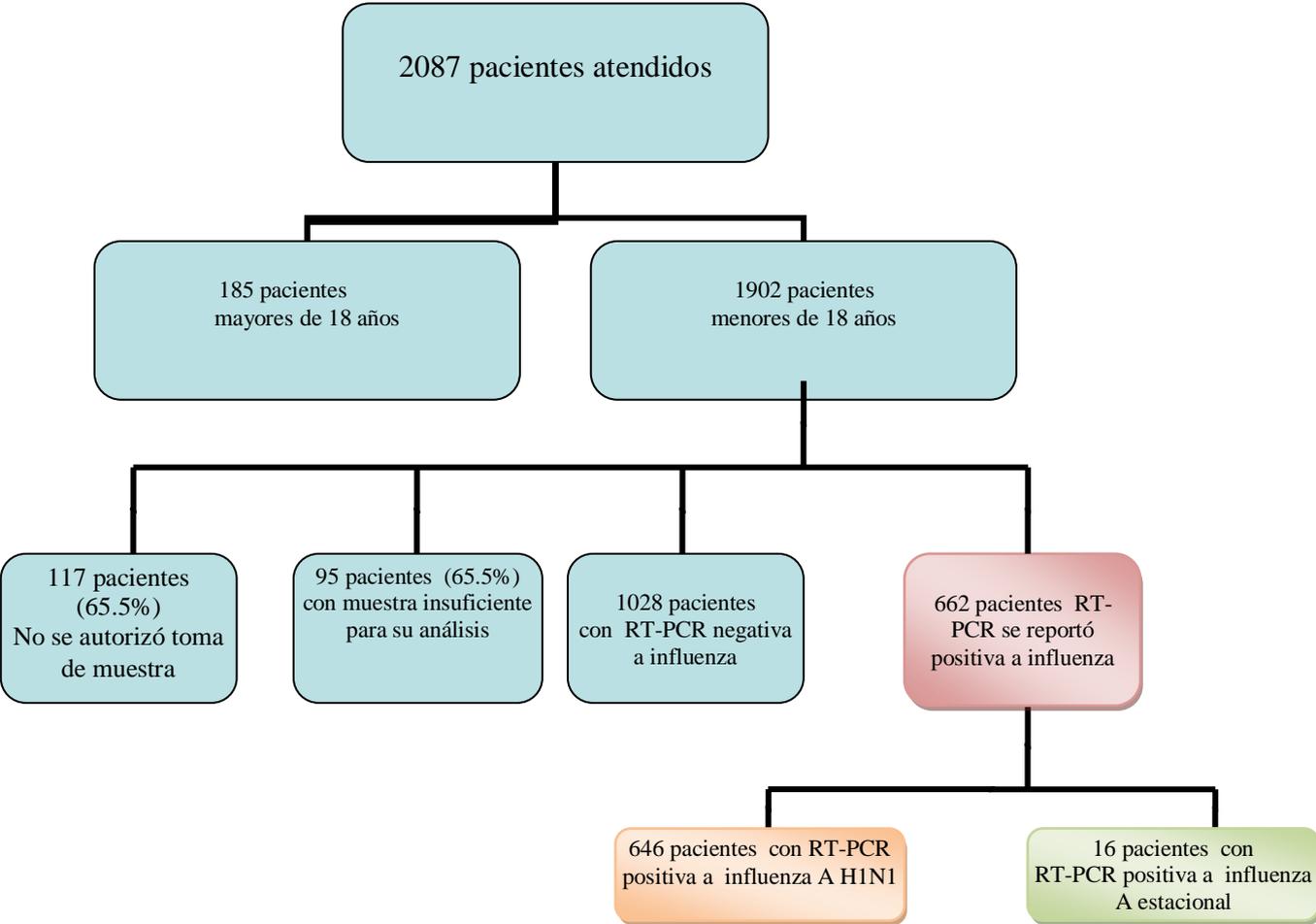
Durante el periodo de estudio que incluye este análisis preliminar se atendieron 2087 pacientes en el Servicio de Urgencias de este Instituto, los cuales presentaron datos clínicos y epidemiológicos de sospecha de influenza.

De estos pacientes, se reportaron 185 mayores de 18 años y 1902 pacientes menores de 18 años.

De los pacientes menores de 18 años, en 117 pacientes (6.15%) no se autorizó la toma de la muestra por los padres o tutores y en 95 pacientes (4.9%) la muestra tomada no se procesó por ser insuficiente en cantidad para su análisis.

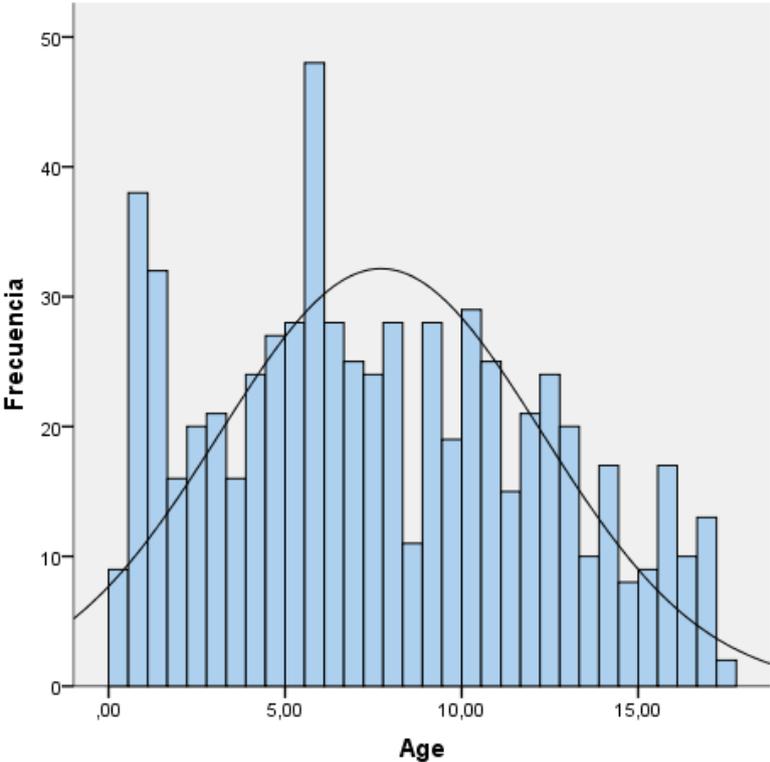
Se procesaron un total de 1690 muestras de los pacientes pediátricos mediante la herramienta diagnóstica RT-PCR, de las cuales 1028 (60.8%) se reportaron negativas a influenza A H1N1, 646 muestras se reportaron positivas a influenza A H1N1(38.2%) y 16 muestras fueron reportadas positivas a Influenza A estacional (0.95%).

En este análisis preliminar se incluyeron solamente a los pacientes con resultado positivo a Influenza A H1N1 e Influenza A estacional, siendo un total de 662 pacientes.



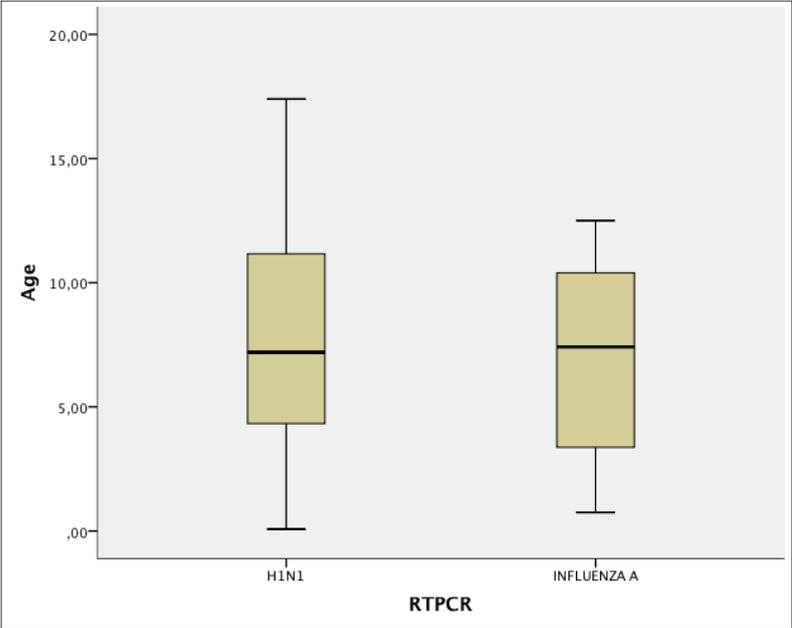
La edad promedio de los sujetos de estudio fue 7.71 con una desviación estándar de 4.56, IC 9% de 7.36 a 8.06, con un mínimo- máximo de 0.08 a 17.40.

Gráfico 1. Distribución de la Edad de los sujetos de estudio



La edad de los pacientes positivos a influenza A H1N1 fue de 7.74 y en los pacientes positivos para influenza A fue de 7.01 \pm 4.06. Sin presentar diferencias estadísticamente significativas (prueba t= 0.631, p=0.729).

Gráfico 2. Distribución de la Edad en relación a la presencia de influenza



De los 662 sujetos de estudio, 298 fueron del género femenino (45%) y 364 sujetos del género masculino (55%), de las características sociodemográficas reportadas se reportó que habitan vivienda de tipo rural el 4.8% (32 sujetos) y vivienda urbana 95.2% (630 sujetos) sin embargo, se reportó un hacinamiento del 35.2% (233 sujetos).

33.1% de los pacientes (219) tuvieron contacto con alguna persona con enfermedad similar sugestiva a influenza, en su mayoría (81.3%) siendo un contacto de tipo intradomiciliario, lo cual puede estar correlacionado con el hacinamiento reportado en algunos casos. Sólo en 16 pacientes se reportó un viaje previo al inicio de la sintomatología (2.4%). Se resume en el Cuadro 1. Las características sociodemográficas de la población estudiada.

CUADRO 1. Características Sociodemográficas de la Población de Estudio		
Características de Interés	Número de Sujetos	Porcentaje
Genero		
1. Masculino	364	55
2. Femenino	298	45
Hacinamiento		
Si	233	35.2
No	429	64.8
Localización de la vivienda		
Rural	32	4.8
Urbana	630	95.2
Contacto caso similar a influenza^a		
Si	219	33.1
No	397	60
Se ignora	46	6.9
Tipo de Contacto^b		
Intradomiciliario	170	81.3
Extradomiciliario	39	18.7
Viajes previos al inicio de la enfermedad		
Si	16	2.4
No	646	97.6

^a Numero de sujetos sin datos = 46, ^b Numero de sujetos sin datos = 453.

Las características reportadas de comorbilidad fueron antecedente de prematuridad en el 15.6% (103 sujetos), de asfixia perinatal 8.0% (53 sujetos), de broncodisplasia pulmonar 3.5% (23 sujetos), alergias en el 18.0% (119 sujetos) y antecedente de vacunación contra influenza 29.8% (197 sujetos). En el cuadro 2 se resumen las comorbilidades reportadas en los sujetos estudiados.

CUADRO 2. Comorbilidades reportadas de la Población de Estudio		
Características de Interés	Número de Sujetos	Porcentaje
Antecedente de prematurez		
Si	103	15.6
No	559	84.9
Antecedente de asfixia perinatal		
Si	53	8.0
No	609	92
Antecedente de Broncodisplasia Pulmonar		
Si	23	3.5
No	639	96.5
Antecedente de alergias		
Si	119	18.0
No	543	82.0
Vacunación influenza		
Si	197	29.8
No	465	70.2

Las características clínicas reportadas fueron interrogadas al momento de ingresar los sujetos al estudio mediante un interrogatorio al familiar acompañante, en el Cuadro 3 se resumen las características clínicas reportadas en la población de estudio.

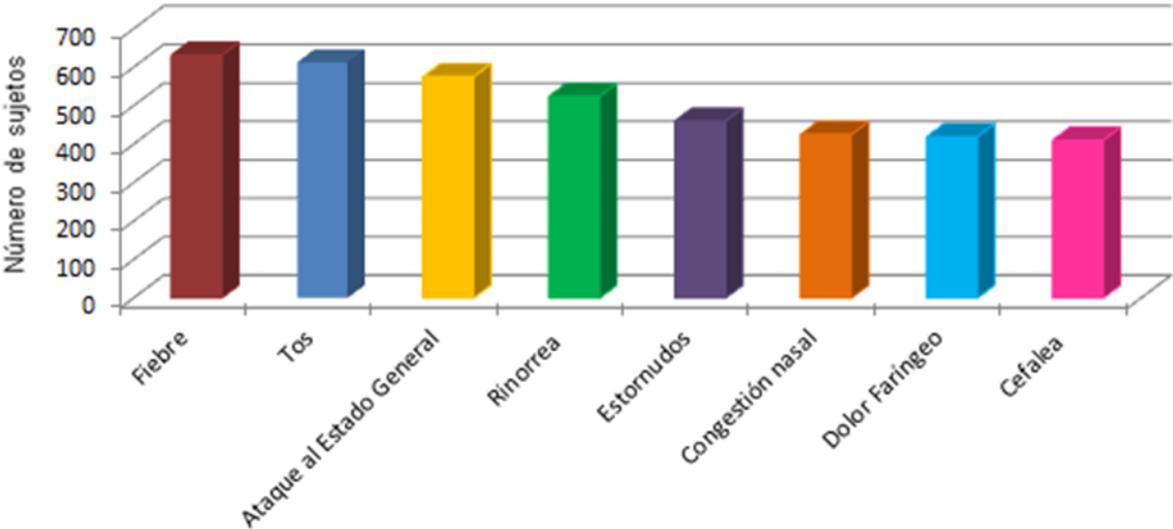
CUADRO 3. Características Clínicas: Signos y Síntomas de la Población de Estudio		
Características de Interés	Numero de Sujetos	Porcentaje
Ataque al estado general		
Si	575	86.9
No	87	13.1
Fiebre		
Si	631	95.3
No	31	4.7
Cefalea		
Si	410	65.8
No	90	14.4
No valorable por la edad	123	19.7
Irritabilidad		
Si	338	51.1
No	324	48.9
Tos		
Si	613	92.6
No	49	7.4
Tos productiva		
Si	335	56.8
No	255	43.2
Estornudos		
Si	460	69.6
No	201	30.4

CUADRO 3.1. Características Clínicas: Signos y Síntomas de la Población de Estudio

Características de Interés	Numero de Sujetos	Porcentaje
Dolor en senos paranasales		
Si	79	11.9
No	558	84.3
Congestión nasal		
Si	425	64.2
No	237	35.8
Mialgias		
Si	333	50.3
No	174	26.3
Artralgias		
Si	195	29.5
No	276	41.7
No valorable por la edad	191	28.9
Conjuntivitis		
Si	368	55.6
No	294	44.4
Disfonía		
Si	213	32.2
No	449	67.8
Dolor torácico		
Si	141	21.3
No	504	76.1
Disnea		
Si	155	23.4
No	507	76.6
Cianosis		
Si	54	8.2
No	608	91.8
Lagrimeo		
Si	358	54.1
No	304	45.9
Dolor faríngeo		
Si	419	64.2
No	234	35.8
Rinorrea		
Si	524	79.2
No	138	20.8
Diarrea		
Si	81	12.2
No	581	87.8

Las características clínicas más frecuentemente reportadas al interrogatorio e ingreso de los sujetos al estudio fueron: fiebre (631 sujetos), tos (613 sujetos), ataque al estado general (575 sujetos), rinorrea (524 sujetos), estornudos (460 sujetos), congestión nasal (425 sujetos), dolor faríngeo (419 sujetos) y cefalea en 410 sujetos. En el gráfico 3 se presentan estos datos.

Gráfico 3. Características Clínicas principales de la población en estudio



Los hallazgos clínicos fueron reportados por los médicos al momento de la exploración física al ingreso de los sujetos al estudio. Y consignados en el formato de recolección de datos Se reportan en el Cuadro 4 estos hallazgos.

CUADRO 4. Hallazgos Clínicos a la exploración física al ingreso de la Población en Estudio		
Características de Interés	Numero de Sujetos	Porcentaje
Aleteo Nasal^a		
Si	49	7.5
No	606	92.5
Tiros intercostales^a		
Si	79	12.1
No	576	87.9
Retracción Xifoidea^a		
Si	36	5.5
No	619	94.5
Uso de músculos accesorios^a		
Si	37	5.6
No	618	94.4
Disociación toracoabdominal^a		
Si	23	3.5
No	632	96.5
Conjuntivas^b		
Hiperémicas	275	42.1
Normales	378	57.9
Faringe^b		
Hiperémica	494	75.5
Normal	124	19.0
Exudativa	21	3.2
Con descarga	15	2.3
Rinorrea^c		
Hialina	413	63.6
Purulenta	29	4.5
Negativa	207	31.9
Amígdalas^d		
Normales	318	48.7
Puntillero	44	6.7
Exudativas	27	4.1
Hipertróficas	264	40.4
Adenomegalias^b		
Negativas	441	67.4
Cervicales	207	31.7
Axilares	4	0.6
Inguinales	2	0.3
Membrana timpánica^b		
Normal	585	89.6
Hiperémica	61	9.3
Abombada	7	1.1
Estertores^e		
Ausentes	508	80.8
Crepitantes	64	10.2
Gruesos	37	5.9
Sibilancias	20	3.2

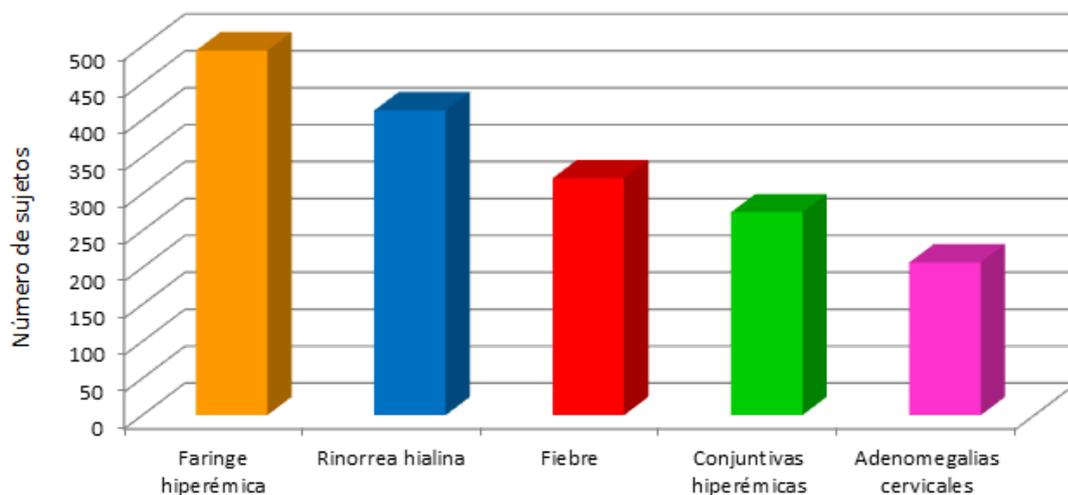
CUADRO 4.1. Hallazgos Clínicos a la exploración física al ingreso de la Población en Estudio		
Características de Interés	Numero de Sujetos	Porcentaje
Hipoventilación pulmonar^b		
Ausentes	581	88.8
Media	11	1.7
Basal	60	9.2
Apical	2	0.3
Ruidos cardiacos^b		
Normales	640	97.9
Soplo	14	2.1
Dolor abdominal^f		
Negativo	606	92.9
Localizado	22	3.4
Difuso	24	3.7
Peristalsis^b		
Aumentada	631	90.5
Disminuida	15	2.3
	8	1.2
Distensión abdominal^b		
Ausente	649	99.2
Presente	5	0.8
Hepatomegalia^g		
Ausente	644	98.9
Presente	7	1.1
Esplenomegalia^g		
Ausente	646	99.2
Presente	5	0.8
Mialgias^b		
Ausente	528	80.7
Leve	103	15.7
Moderada	29	3.1
Incapacitante	3	0.5
Limitación para los movimientos		
Ausente	624	95.1
Leve	24	3.7
Moderada	5	0.8
Incapacitante	3	0.5

^aNúmero de sujetos sin datos =7, ^bNúmero de sujetos sin datos =8, ^cNúmero de sujetos sin datos =13, ^dNúmero de sujetos sin datos =9, ^eNúmero de sujetos sin datos =33, ^fNúmero de sujetos sin datos =10, ^gNúmero de sujetos sin datos =11

Los hallazgos clínicos más frecuentemente reportados fueron faringe hiperémica 75.5% (494 sujetos), rinorrea hialina en 63.5% (413 sujetos), fiebre al ingreso 67.7% (321 sujetos), conjuntivas hiperémicas en 42.1% (275 sujetos), adenomegalias cervicales en 31.7% (207 sujetos).

Los datos clínicos reportados al interrogatorio y a la exploración física de los sujetos de estudio son hallazgos similares a los reportados en la literatura mundial, siendo la fiebre, la tos, y el ataque al estado general los principales datos clínicos junto con la rinorrea, dolor faríngeo, conjuntivitis y faringe hiperémica de sospecha diagnóstica de influenza.

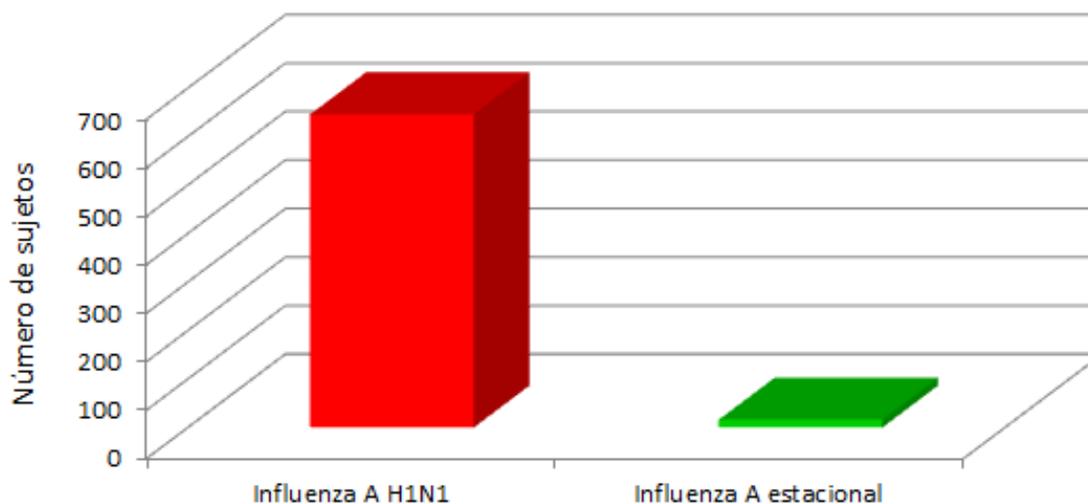
Gráfico 4. Hallazgos clínicos principales de la Población en Estudio



De los 662 sujetos de estudio, se reportó por diagnóstico mediante PCR-tr (PCR en tiempo real) 646 pacientes positivos para influenza A H1N1 y 16 pacientes positivos para Influenza A estacional. (Gráfico 5)

En el cuadro 5 se reportan las características sociodemográficas por tipo de influenza, siendo el hacinamiento y la vacunación previa contra influenza las principales diferencias significativas. Los hallazgos estadísticos de los antecedentes de prematurez, broncodisplasia, y asfixia perinatal sugieren que no fueron significativos en este grupo de estudio. Sin embargo, se debe tomar en cuenta que el tamaño de muestra en los casos de influenza A estacional es pequeña, con sólo 16 pacientes.

Gráfico 5. Casos positivos a Influenza A H1N1 e Influenza A estacional



CUADRO 5. Características sociodemográficas por tipo de influenza

Características de Interés	H1N1	Influenza A	Prueba Estadística
	Numero de Sujetos Porcentaje	Numero de Sujetos Porcentaje	Nivel de Significancia
Genero			$X^2 = 0.011$ $p = 1.0$
Masculino	355 97.5	9 2.5	
Femenino	291 97.7	7 2.3	
Hacinamiento			$X^2 = 0.11$ $p = 1.0$
Si	228	5	
No	418	11	
Contacto caso similar			$X^2 = 0.12$ $p = 0.72$
Si	217	2	
No	385	12	
Viaje previo a la enfermedad			$X^2 = 0.30$ $p = 1.00$
Si	16	0	
No	630	16	
Antecedente de prematuréz			$X^2 = 3.44$ $p = 1.0$
Si	100	3	
No	546	13	

CUADRO 5.1. Características sociodemográficas por tipo de influenza			
Características de Interés	H1N1	Influenza A	Prueba Estadística
	Numero de Sujetos Porcentaje	Numero de Sujetos Porcentaje	Nivel de Significancia
Antecedente de asfixia perinatal			
Si	49	4	$X^2 = 6.44$ $p = 0.32$
No	597	12	
Broncodisplasia pulmonar			
Si	23	0	$X^2 = 0.59$ $p = 1.00$
No	623	16	
Alergias			
Si	115	4	$X^2 = 0.54$ $p = 0.50$
No	531	12	
Vacuna previa influenza			
Si	191	6	$X^2 = 0.47$ $p = 0.58$
No	455	10	
Vacuna previa neumococo			
Si	182	6	$X^2 = 0.66$ $p = 0.40$
No	464	10	

En el cuadro 6 se comparan los datos clínicos que fueron reportados más frecuentemente en ambos grupos de influenza. Se realizó la prueba estadística Chi cuadrada, reportándose que las características clínicas presentadas en ambos grupos no hicieron diferencia estadísticamente significativa, sin embargo, el tamaño de la muestra es pequeña.

CUADRO 6. Características Clínicas por tipo de influenza			
Características de Interés	H1N1	Influenza A	Prueba Estadística
	Numero de Sujetos Porcentaje	Numero de Sujetos Porcentaje	Nivel de Significancia
Fiebre			
Si	617	14	$\chi^2 = 2.2$ $p = 0.17$
No	29	2	
Tos			
Si	600	13	$\chi^2 = 3.0$ $p = 0.10$
No	46	3	
Ataque al estado general			
Si	563	12	$\chi^2 = 2.0$ $p = 0.14$
No	83	4	
Rinorrea			
Si	511	13	$\chi^2 = 0.44$ $p = 1.0$
No	135	3	
Estornudos			
Si	450	10	$\chi^2 = 0.39$ $p = 0.58$
No	195	6	
Congestión nasal			
Si	415	10	$\chi^2 = 0.59$ $p = 1.00$
No	231	6	
Dolor faríngeo			
Si	410	9	$\chi^2 = 0.11$ $p = 0.78$
No	228	6	
Cefalea			
Si	403	7	$\chi^2 = 2.5$ $p = 0.8$
No	86	4	

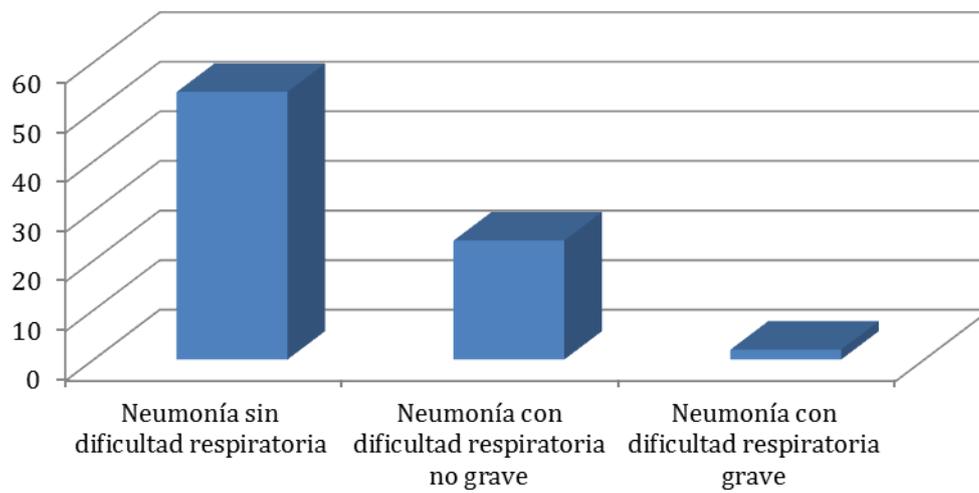
Se reportaron en este grupo de estudio 80 pacientes que dadas la presentación clínica de su padecimiento, ameritaron hospitalización, de los cuales 79 fueron positivos a Influenza A H1N1y sólo un paciente que ameritó hospitalización se reportó positivo a influenza A estacional.

Las comorbilidades asociadas en los sujetos positivos a influenza A H1N1 y que fueron hospitalizados se reportaron con mayor frecuencia neumopatía e inmunodeficiencia, ambos en el 32.5% (26 sujetos)

CUADRO 7. Comorbilidades en los sujetos positivos influenza H1N1 n=80		
Características de Interés	H1N1	
	Numero de Sujetos	Porcentaje
Neumopatía		
Si	26	32.5
No	54	67.5
Alteraciones cardiacas		
Si	12	15.0
No	68	85.0
Inmunodeficiencia		
Si	26	32.5
No	54	67.5
Obesidad		
Si	5	6.3
No	75	96.8
Cáncer		
Si	14	17.5
No	66	82.5
Nefropatía		
Si	2	2.5
No	78	97.5
Neurológicas		
Si	9	11.3
No	71	88.8

El porcentaje de pacientes hospitalizados fue del 12% (80 sujetos), de los cuales 12 sujetos fueron ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos (87.9%), 57 pacientes hospitalizados en piso (8.6%), 6 pacientes en prehospitalización de urgencias 6 (0.9%) y 5 pacientes ameritaron traslado a otro hospital de segundo nivel de atención (0.8%).

Causas de Ingreso Hospitalario de los sujetos de Estudio



La evolución de los 80 pacientes hospitalizados fue satisfactoria y fueron egresados a domicilio sin complicaciones.

DISCUSION

Los resultados obtenidos en este grupo de estudio han sido similares a lo reportado en la literatura mundial, los datos clínicos de sospecha diagnóstica son la fiebre, tos y ataque al estado general, así como la rinorrea hialina, conjuntivas hiperémicas, estornudos y cefalea.

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de Influenza A H1N1 e Influenza A estacional, sin embargo el tamaño de la muestra es pequeña.

Es importante continuar estudiando la evolución clínica de los casos sugestivos de influenza en la población cuando se presentan los brotes que generalmente son estacionales. Cabe destacar que el personal de salud realiza una ardua labor de atención.

Es importante enfatizar que se debe continuar con las campañas tanto de lavados de manos que está demostrado es eficaz para evitar contagios, así como la vacunación contra influenza, ya que se demostró que sólo el 29.8% de los sujetos de este estudio (197) fueron vacunados previamente y el resto de los pacientes (465) no tenían vacuna previa.

CONCLUSIONES

La identificación de los datos clínicos sugestivos de influenza, el diagnóstico y tratamiento oportunos son factores esenciales para la evolución clínica y pronóstico de los pacientes.

La labor realizada por el Instituto Nacional de Pediatría durante la pandemia de 2009 fructificó en la evolución y pronósticos de los pacientes atendidos, fue muy importante la colaboración entre todos los servicios del hospital que sumaron esfuerzos para la atención de la población tanto pediátrica como adultos.

Se demostró que el Instituto está preparado para enfrentar las contingencias, pues cuenta con capacidad tanto de infraestructura como humana capacitada para responder a cualquier emergencia pandémica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Knight, V., and Kasel, J. A.: Influenza viruses. In Knight. *Viral and Mycoplasmal Infections of the respiratory Tract*. Philadelphia, Les & Febiger, 1973, pp. 87-123
2. Pryor, H.B.: Influenza: That extraordinary malady. Notes on its history and epidemiology. *Clin. Pediatr.* 1964 3:19-24,
3. Ayora G, Influenza: Historia de una enfermedad. *Rev Biomed* 1999; 10:57-61.
4. Mandell: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Section B- viruses: RNA VIRUSES: Orthomyxoviridae. Chapter 229- Influenza Viruses. 7th ed. 2009. Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier. Disponible en www.mdconsult.com
5. Nicholson KG. Human influenza. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. *Textbook of influenza*. Oxford, UK: Blackwell, 1998:219-64
6. 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;342:232-9.
7. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel, EF, Griffin, MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000; 342:225-31
8. Pattermore PK, Johnston SL, Bardin PG. Viruses as precipitants of asthma symptoms. I. *Epidemiology. Clin Exp Allergy* 1992;22:325-36
9. Freymuth F, Vabret A, Brouard J, Toutain F, Verdon R, Petitjean J, et al. Detection of viral, Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae infections in exacerbations of asthma in children. *Journal of Clinical Virology* 1999;13(3):131-9
10. Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *British Medical Journal* 1995;310(6989):1225-9.
11. Glezen WP, Couch RB. Interpandemic influenza in the Houston area, 1974-76. *The New England Journal of Medicine* 1978;298(11):587-92.
12. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *The New England Journal of Medicine* 2000;342(4):225-31
13. CDC protocols of realtime RTPCR for swine influenza A(H1N1). Geneva: World Health Organization, 2009 Apr. Disponible en: <http://www.who.int/csr/resources/publications>
14. Secretaría de Salud (SSA). Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza. México 2006. [Consultado 2009 agosto 13]. Disponible en: www.cenavece.salud.gob.mx/emergencias/flu-index.htm
15. Secretaría de Salud (SSA). Comunicación Social. Boletín 2009-127a. 17-04-2009. (Consultado 13 de agosto de 2009). Disponible en www.salud.gob.mx
16. Secretaría de Salud (SSA). Comunicación Social. Comunicado de prensa No. 1333. (Consultado 22 de abril de 2009). Disponible en www.salud.gob.mx
17. Ministerio de Sanidad y Política social. Gobierno de España. Casos Humanos de Infección por Nuevo Virus de la Gripe A/H1N1. Disponible en www.jccm.es/sanidad/salud/Actualización_Nacional_2005-2009
18. Navarro-Marí JM, et al. Infección en humanos por virus de la gripe A (H1N1): revisión al 30 de octubre de 2009. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009
19. Booth S, Baleriola C, Rawlinson WD. Comparison of two rapid influenza A/B test kits with reference methods showing high specificity and sensitivity for influenza A infection. *J Med Virol.* 2006;78:619-22
20. Landry ML, Cohen S, Ferguson D. Real-time PCR compared to Binax NOW and cytoplasmic immunofluorescence for detection of influenza in hospitalized patients. *J Clin Virol.* 2008;43:148-51.
21. Rahman M, Vandermause MF, Kieke BA, Belongia EA. Performance of Binax NOW Flu A and B and direct fluorescent assay in comparison with a composite of viral culture or reverse transcription polymerase chain reaction for detection of influenza infection during the 2006 to 2007 season. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008;62:162.

22. DJ, Sherman SS, Waterman SH. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. N Engl J Med. 2009 Jun 29;
23. Epub ahead of print].Uyeki TM, Prasad R, Vukotich C, Stebbins S, Rinaldo CR, Ferng YH, et al. Low sensitivity of rapid diagnostic test for influenza. Clin Infect Dis. 2009;48:e89–92.
24. Drexler J, Helmer A, Kirberg H, Reber U, Panning M, Müller M, et al. Poor clinical sensitivity of rapid antigen test for influenza A pandemic (H1N1) 2009 virus. Emerg Infect Dis. 2009;15:1662–4.
25. Vasoo S, Stevens J, Singh K. Rapid antigen tests for diagnosis of pandemic (Swine) influenza A/H1N1. Clin Infect Dis. 2009;49.
26. The WHO collaborating Center for influenza at CDC Atlanta, 28 April, 2009

ANEXO 1

FORMATO DE CONSENTIMIENTO Y AUTORIZACIÓN

TÍTULO: Curso clínico de la influenza en niños

PROCOLO No.: 39/2009

Este formato tiene dos objetivos. Primero, proporciona información específica sobre el estudio de investigación que se está realizando, así como sobre los beneficios y riesgos potenciales a los que su hijo(a) estaría expuesto(a) de participar en el mismo, de tal manera que usted pueda proporcionar un consentimiento informado para la participación de su hijo(a). Segundo, este formato describe el tipo de información que se obtendrá sobre su hijo(a) durante el estudio, la manera en que se utilizará esa información y con quién se compartirá.

Por favor, tómese el tiempo que necesite para decidir. Lea cuidadosamente este formato de consentimiento y autorización y haga al médico o personal del estudio cualquier pregunta que pueda tener. Si acepta que su hijo(a) participe en el estudio y autoriza el uso y divulgación de la información que lo/la identifique, se le pedirá que firme en la última página de este formato.

1. ¿Por qué se está realizando este estudio?

Para conocer el comportamiento clínico-epidemiológico de la enfermedad conocida como influenza, que es una enfermedad benigna cuyos síntomas deben de resolver en un periodo de 5 días.

2. ¿Quiénes no deberían participar en el estudio?

Si su hijo(a) presenta alguno de los siguientes criterios no debería participar en el estudio:

- Su hijo(a) tiene menos de 1 mes ;
- Si usted como padre/tutor legal, no puede o no está dispuesto a cumplir con los procedimientos del estudio incluyendo el registro adecuado de datos en el diario;
- Su hijo(a) tiene antecedentes de ciertas condiciones médicas o enfermedades que, en opinión del médico del estudio, podrían afectar los resultados del estudio (el médico del estudio las discutirá con usted
- Podría haber otras razones por las cuales su hijo(a) no pueda participar en este estudio. El médico o personal del estudio las discutirán con usted.

3. ¿Qué se le pedirá a mi hijo(a) que haga?

El médico del estudio le preguntarán acerca de la historia clínica de su hijo(a) y lo/la examinarán. Así mismo le realizara los siguientes procedimientos durante la Visita 1:

- Historia clínica
- Exploración física
- Toma de muestra mediante aspiración nasal, el cual es un procedimiento que consiste en colocar unas gotas de solución en la nariz de su hijo(a), y posteriormente aspirarlo con una sonda muy delgada, el objetivo de este procedimiento es determinar si su hijo presenta una infección con virus de influenza A.
- Usted, en su condición de padre/tutor legal, recibirá un diario para que registre la evolución en su casa sobre cómo se sintió su hijo(a) cada día
- El médico del estudio revisará con usted un plan sobre lo que debe hacerse en caso que la 43sintomatología de su hijo(a) empeore.

A su hijo(a) se le pedirá regresar a la Sala de Emergencias en 5 días para una visita de seguimiento. Será necesario que usted traiga a la visita de seguimiento las tarjetas de control diario completadas. En la visita de seguimiento, el médico o personal del estudio puede hacerle algunas preguntas y realizar los procedimientos siguientes:

4. ¿Cuánto tiempo durará la participación de mi hijo(a) en el estudio?

Su hijo(a) participará en el estudio alrededor de 5 días.

5. ¿Qué efectos adversos (malos) pueden ocurrirle a mi hijo(a) por participar en el estudio?

La aspiración nasal puede estar asociada con molestias nasales, sangrados nasales, filtración de fluido en el pulmón y, en raras ocasiones, infección pulmonar.

6. ¿Qué beneficio puede esperar mi hijo(a) por participar en el estudio?

Debido a que este estudio no tiene como objetivo proporcionar un tratamiento, no se espera ningún beneficio inmediato.

7. ¿Qué información que identifique a mi hijo(a) será recopilada por el médico del estudio?

Si usted decide que su hijo(a) participe en este estudio, el médico y el equipo de investigación del estudio utilizarán la información sobre la salud de su hijo(a) para llevar a cabo este estudio. Esta información puede incluir el nombre, dirección, número de teléfono, historia médica de su hijo(a) así como información recopilada en las visitas de estudio de su hijo(a). Esta información de salud puede provenir del médico de cabecera de su hijo(a) o de otros trabajadores de atención de salud.

Para este estudio, el equipo de investigación compartirá los datos de la salud de su hijo(a) con agencias del gobierno y comités de ética que supervisan la investigación.

Una vez que el equipo de investigación comparte la información sobre la salud de su hijo(a) con otras personas, es posible que la ley federal sobre privacidad ya no proteja esta información. Su permiso para que se use y comparta la información sobre la salud de su hijo(a) no expirará [o expirará 50 años después de la fecha de la firma de este formato.

Usted puede retirar su permiso para que se use y comparta la información sobre la salud de su hijo(a) en cualquier momento, escribiéndole al médico del estudio.

Al hacerlo, su hijo(a) ya no podrá seguir participando en este estudio. No se recopilará nuevos datos de salud que identifiquen a su hijo(a) después de esa fecha.

Sin embargo, la información sobre la salud de su hijo(a) que ya haya sido recopilada aún puede seguir siendo usada o proporcionada a otros según se describe en este formato. Cuando el estudio finalice, usted puede escribirle al médico del estudio para solicitarle acceso a la información sobre la salud de su hijo(a) recopilada en el transcurso del estudio.

8. ¿Hay algún costo involucrado en el estudio?

No se le cobrará por su participación en este protocolo.

9. ¿A quién debo llamar si tengo preguntas?

Si usted tuviera preguntas acerca del estudio, o si su hijo(a) sufre una lesión relacionada con el estudio, puede comunicarse a los siguientes teléfonos 0445554091479, 045555060520, 0445554198746, 0445554538143 o al 10840900 Ext. 1139, 1153, 1152 u 1335.

10. ¿Puedo negarme a que mi hijo(a) participe en el estudio?

Sí. La participación de su hijo(a) en el presente estudio es voluntaria. Usted puede elegir que su hijo(a) no participe en el estudio. También puede retirar a su hijo(a) del estudio en cualquier momento, notificándoselo al médico del estudio. Si usted decide que su hijo(a) no participe en el estudio o si retira a su hijo(a) del estudio, éste(a) no perderá ningún beneficio, tratamiento médico o derecho legal que, de otra manera, le correspondería.

11. ¿Me pueden pedir que mi hijo(a) abandone el estudio?

Sí. El médico del estudio pueden solicitar que su hijo(a) abandone el estudio. Ellos pueden solicitar que su hijo(a) abandone el estudio sin su consentimiento en caso que no se siga el plan del estudio, si sufre una lesión relacionada con el estudio o por cualquier otro motivo. Si se le pide que su hijo(a) abandone el estudio, él/ella no perderá ningún beneficio que, de otra manera, le correspondería. Si se le pide que su hijo(a) abandone el estudio, el médico del estudio puede solicitar examinarlo y hacerle algunas pruebas finales.

12. ¿Qué se hará con la información que se obtenga sobre mi hijo(a) si abandona el estudio?

Si usted retira a su hijo(a) del estudio o si se solicita que su hijo(a) abandone el estudio, el médico del estudio pueden continuar utilizando la información sobre él/ella descrita en este documento.

13. ¿Puede mi hijo(a) participar en el estudio si no firmo este formato?

No. Si decide no firmar este formato, su hijo(a) no podrá participar en el estudio. Usted recibirá una copia firmada de este formato de consentimiento.

He leído y entiendo este formato de consentimiento y autorización. Todas mis preguntas han sido contestadas. Acepto voluntariamente que mi hijo(a) participe en este estudio.

Nombre del Niño(a)

Fecha de Nacimiento _____

Firma y Nombre de padres o tutores

Fecha

Firma de la Persona que Conduce la Revisión

Fecha

Nombre y Firma del Testigo

Fecha

Dirección

Parentesco

Nombre y Firma del Testigo

Fecha

Dirección

Parentesco

Recibí copia de éste consentimiento

Fecha y Firma

