



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza"
Centro Médico Nacional La Raza

**INFECCIÓN POR VIRUS DE INFLUENZA A (H1N1) EN CMN LA
RAZA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DURANTE EL PERIODO
OCTUBRE 2010- MARZO 2013**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE

PEDIATRÍA

**P R E S E N T A
DRA ADRIANA ZAMUDIO REYES**

ASESORES DE TESIS

DR. FRANCISCO CRUZ OLIVO
DR. HOMINALIO FLORES RODRIGUEZ



MÉXICO, D.F

ENERO 2015



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL GENERAL “DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA”
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”

INVESTIGADOR PRINCIPAL Y METODOLÓGICO

DR FRANCISCO CRUZ OLIVO
Médico adscrito al servicio de Medicina Interna Pediátrica
UMAE Hospital General “Dr Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional La Raza
Matrícula 8798389
Teléfono 5521285095
Correo electrónico: olivofc@gmail.com

INVESTIGADOR ASOCIADO

DR HOMINALIO FLORES RODRIGUEZ
Servicio de Epidemiología
UMAE Hospital General “Dr Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional La Raza
Matrícula 98365776
Teléfono 5545230412
Correo electrónico: hominalio.flores@imss.gob.mx

TESISTA:

DRA ADRIANA ZAMUDIO REYES
Médico residente de 4° año de la especialidad Pediatría de la UMAE Hospital General
“Dr Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional La Raza
Matricula: 99358312
Teléfono: 5541260741
Correo electrónico: aspen_39@hotmail.com

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
AUTORIZACION

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" C.M.N. "LA RAZA"

DRA LUZ ELENA BRAVO RÍOS
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" C.M.N. "LA RAZA"

DR. FRANCISCO CRUZ OLIVO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA PEDIÁTRICA
ASESOR DE TESIS
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" C.M.N. "LA RAZA"

DR. HOMINALIO FLORES RODRIGUEZ
SERVICIO DE EPIDEMIOLOGIA
ASESOR DE TESIS
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" C.M.N. "LA RAZA"

DRA ADRIANA ZAMUDIO REYES
MÉDICO RESIDENTE DE 4 AÑO DE PEDIATRÍA
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" C.M.N. "LA RAZA"



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 04/12/2014

M.C. FRANCISCO CRUZ OLIVO

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Infección por virus de Influenza A(H1N1) en CMN La Raza en pacientes pediátricos durante el periodo Octubre 2010- Marzo 2013.

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3502-151

ATENTAMENTE

DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DEDICATORIA:

A mi papá, gracias por ser mi inspiración desde el principio de este camino como médico, por brindarme siempre tu apoyo, agradezco a Dios el tiempo que me permitió estar contigo para que me compartieras tus experiencias y conocimiento como médico, padre y amigo. Gracias por ese inmenso amor que siempre me diste y que quedará plasmado en mi corazón.

A mi mamá, por ser la amiga incondicional que estuvo al pendiente en todo momento de este largo camino, compartiendo los desvelos, el estrés y las alegrías que fueron parte de la residencia, ya que sin ella no hubiera sido posible concluir esta etapa.

A mi hermano, por estar siempre ahí para hacerme sonreír cuando más lo necesitaba y ser mi confidente.

A mi prometido, por reencontrarse conmigo y estar para mí siempre a pesar de la distancia.

AGRADECIMIENTOS:

A Dios, por permitirme llegar a la meta de este sueño.

A mis padres, hermano y prometido por ser el apoyo más grande, sin los cuales no hubiera sido posible concluir este proyecto.

A toda mi familia, por estar al pendiente y depositar su confianza en mi.

A mis asesores de tesis, muy especialmente al Dr. Francisco Cruz Olivo, por brindarme todo su apoyo incondicional no sólo como maestro sino como amigo.

**INFECCIÓN POR VIRUS DE INFLUENZA A (H1N1) EN CMN LA RAZA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS DURANTE EL PERIODO OCTUBRE 2010- MARZO 2013**

INDICE

	Página
Resumen	9
Marco teórico	10-15
Justificación	16
Pregunta de investigación	17
Objetivos	18
Hipótesis	19
Material y Métodos	20
Criterios de selección	21
Variables de estudio	22-25
Tamaño de la muestra	26
Descripción general del estudio	27
Análisis estadístico	28
Aspectos éticos	29
Recursos, financiamiento, factibilidad	30
Resultados	31-35
Discusión	36-37
Conclusión	38
Cronograma de actividades	39
Anexos	40
Referencia bibliográfica	41

RESUMEN:

Título: Infección por virus de Influenza A(H1N1) en CMN La Raza en pacientes pediátricos durante el periodo Octubre 2010- Marzo 2013.

Antecedentes

La influenza es una infección viral aguda de las vías respiratorias, altamente contagiosa. La pandemia de influenza A (H1N1) del año 2009 en México se caracterizó por afectar predominantemente a la población adulta joven, con mayor gravedad en los pacientes que estaban en los extremos de la vida. En la población pediátrica se cuenta con pocos informes sobre las características clínicas y evolución de este grupo etario en nuestro país.

Justificación:

Considerando la epidemia reciente en México del virus de la influenza humana H1N1, es importante conocer el cuadro clínico representativo en el grupo pediátrico, ya que éste presenta un cuadro clínico distinto al de los adultos, por lo que el conocer estas características nos permitirá establecer un mejor diagnóstico clínico y una mejor definición de la enfermedad de acuerdo a una edad específica.

Pregunta de investigación:

¿Cuál es el cuadro clínico que presentaron los pacientes pediátricos con diagnóstico de influenza A (H1N1) en el periodo Octubre 2010- Marzo 2013 en el CMN La Raza?

Objetivos:

Determinar el cuadro clínico de pacientes pediátricos con infección por el virus de influenza A (H1N1) en el CMN La Raza.

Tipo de estudio: Retrospectivo, Transversal, Descriptivo

Descripción general del estudio

Se revisó la base de datos de pacientes a quienes se les obtuvo muestra de exudado nasofaríngeo o faríngeo para búsqueda de virus influenza por técnica PCR de la División de Epidemiología del HG UMAE La Raza, de ésta base se extrajeron los pacientes pediátricos con resultado confirmatorio de virus influenza H1N1, y se caracterizó el cuadro clínico de acuerdo a los datos obtenidos en el estudio epidemiológico para caso probable de enfermedad tipo influenza, en el período octubre 2010 a marzo de 2013.

Se registraron los datos obtenidos en la hoja de recolección de datos (anexo 1) y se realizó el análisis estadístico para la obtención de resultados, discusión y conclusiones.

Análisis estadístico:

La Estadística descriptiva para variables cualitativas se realizó mediante moda, mediana, rango y proporción, y para las cuantitativas, promedio y desviación estándar.

Aspectos éticos:

Debido a que la base de datos ya está conformada y resguardada por la División de Epidemiología del HG UMAE la Raza y sólo se obtuvo una parte de ésta, se guardó la confidencialidad de los datos que allí contiene, haciendo uso de los mismos, sólo para los fines establecidos en el estudio.

Resultados: En los registros obtenidos del servicio de epidemiología se obtuvieron un total de 169 pacientes pediátricos a los que se les realizó toma de muestra de exudado faríngeo en el periodo Octubre 2010- Marzo 2013, de los cuales 50 pacientes resultaron positivos para virus de Influenza. Considerándose para nuestro estudio únicamente los pacientes pediátricos positivos para Influenza A H1N1, los cuales fueron 23 de 169; 12 hombres y 11 mujeres. De acuerdo a los datos obtenidos, los principales síntomas de nuestros pacientes con infección confirmada por virus de influenza A(H1N1) fueron los siguientes: Rinorrea 21, Cefalea 20, Fiebre 18, Escalofrío 16, Tos 12, Artralgias 12, Mialgias 11, Dolor abdominal 10, Odinofagia 7, Conjuntivitis 7, Diarrea 3.

De nuestros 23 pacientes, la distribución por edad fue la siguiente: 2 menores de 1 año, 6 de 2 años, 2 de 5 años, 2 de 4 años, 1 de 7 años, 2 de 8 años, 3 de 9 años, 1 de 10 años, 2 de 11 años, 1 de 13 años y 1 de 18 años.

Conclusiones: El cuadro clínico principal que caracterizó a nuestros pacientes pediátricos con infección confirmada por influenza A(H1N1) durante el periodo de estudio fue: rinorrea (91%), cefalea (87%) y fiebre (78%), seguido de calosfríos (70%), la edad más frecuentemente afectada fue de 2 años (23%). El género más comúnmente afectado fue el masculino (52%).

Palabras clave: influenza A (H1N1), cuadro clínico, población pediátrica.

MARCO TEORICO

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) representan uno de los principales motivos de consulta en atención primaria, principalmente durante la edad pediátrica y constituyen una de las principales causas de mortalidad infantil en la mayor parte del mundo.

Se considera que más de 90% de los casos de IRA son de etiología viral, particularmente las del aparato respiratorio superior, sin embargo en las infecciones del aparato respiratorio inferior los virus también son los más frecuentes, hasta un 60-70% de los casos.

Las infecciones respiratorias son originadas por numerosos virus que pertenecen a diferentes familias como: Orthomyxoviridae, Paramyxoviridae, Picornaviridae, Adenoviridae, Herpesviridae, Coronaviridae y Reoviridae, entre otros, que pueden condicionar diversas alteraciones dependiendo del sitio que infecten dentro de las vías respiratorias.

Dentro de los principales virus que causan esta patología se encuentran los virus influenza A, B y C, que forman parte de la familia Orthomyxoviridae, de los cuales A y B causan epidemias de temporada de la enfermedad casi todos los inviernos.

El virus de influenza esta conformado por partículas o viriones pleomórficos que pueden medir de 80 a 120 nm o tener forma de filamentos con un mayor tamaño. La envoltura viral esta formada por la membrana plasmática de la célula hospedero y contiene proteínas virales tales como neuraminidasas (NA), hemaglutininas (HA) y proteínas llamadas de matriz. En el interior de la partícula viral hay una esfera o nucleocápside con un diámetro de 9 a 15 nm formada por la proteína viral M1 y contiene el genoma viral.

Con base en sus características moleculares e inmunológicas, los virus de influenza se clasifican en tipos A, B y C. La subtipificación del virus de influenza tipo A se hace con sueros específicos capaces de distinguir las diferentes variantes de la hemaglutinina y la neuraminidasa. Hay 18 subtipos diferentes de hemaglutinina y 11 subtipos diferentes de neuromidasa (H1 hasta H18 y N1 hasta N11 respectivamente).

La influenza se transmite de persona a persona mediante gotitas de saliva producidas al toser o estornudar, las cuales al ser inhaladas depositan un inóculo infeccioso en el epitelio de las vías respiratorias, o bien por contacto con manos y superficies contaminadas. El periodo de incubación se considera desde la exposición hasta el inicio de la enfermedad y varía de 1 a 4 días dependiendo de la magnitud de la dosis viral del inóculo y el estado inmune del hospedero. El periodo infeccioso se debe a la diseminación del virus y comienza un día antes de la aparición de los síntomas, llega al máximo en 24 horas, se mantiene durante 1 o 2 días y declina con rapidez.

Una vez que los virus se han implantado en el epitelio de las vías respiratorias comienzan a replicarse y diseminarse en el tracto respiratorio, causando la descamación de las células ciliadas y de las células secretoras de moco, responsable de los síntomas respiratorios. La multiplicación viral lleva a la lisis de estas células con la liberación de antígenos virales que atraen a macrófagos y a linfocitos. La liberación de mediadores humorales de inflamación como la interleucina-1 por los macrófagos da como resultado fiebre, la cual se ha considerado el principal síntoma al definir los casos de influenza. Es

probable que el interferón cause dolores musculares difusos y fatiga, los mediadores de la inflamación producen vasodilatación y edema en la nariz, lo que provoca obstrucción y rinorrea; la irritación provocada por los restos virales y celulares estimula la producción de moco. El daño ocasionado por la lisis de células del epitelio respiratorio favorece la colonización de bacterias tales como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* que pueden producir neumonía.

Se han considerado como el cuadro clínico en general un inicio súbito, con fiebre mayor de 38°C, postración, cefalea, mialgias, tos seca y manifestaciones nasales como estornudos, rinorrea y obstrucción aérea, con inflamación faríngea. En general una evolución variable donde la fiebre puede declinar al segundo o tercer día de la enfermedad y que al ceder ésta los síntomas respiratorios pueden exacerbarse, tos y rinorrea pueden ser más intensos.

Las complicaciones que se pueden observar son neumonía bacteriana secundaria, neumonía viral primara y neumonía mixta. Las complicaciones extrapulmonares incluyen miositis, encefalitis y manifestaciones neurológicas inespecíficas.

Las formas severas de la enfermedad son causadas por los tipos A y B, mientras que el tipo C causa infecciones subclínicas durante la infancia y no se cree que pueda causar epidemias.

Los virus de influenza cambian constantemente. Pueden cambiar de dos maneras diferentes.

Una de las maneras en que cambian se denomina “variación antigénica del virus”. Son pequeños cambios que se producen en los genes de los virus de la influenza y que ocurren de manera continua con el tiempo a medida que el virus se reproduce. Por lo general, estos pequeños cambios genéticos producen virus que presentan una relación bastante cercana entre sí, la cual puede ilustrarse mediante la ubicación cercana que tienen en un árbol filogenético. Por lo general, los virus que están estrechamente relacionados entre sí comparten las misma propiedades antigénicas y un sistema inmunitario expuesto a un virus similar normalmente lo reconocerá y responderá.

Sin embargo, estos cambios genéticos pueden acumularse con el tiempo y transformarse en virus antigénicamente diferentes. Cuando esto ocurre, es posible que el sistema inmunitario del cuerpo no reconozca esos virus.

El otro tipo de cambio se llama “cambio antigénico mayor” el cambio antigénico mayor es un cambio abrupto e importante en los virus de la influenza A, lo cual da como resultado nuevas proteínas de hemaglutinina o nuevas proteínas de hemaglutinina y neuraminidasa en virus de la influenza que producen infecciones en los seres humanos. El cambio da como resultado un nuevo subtipo de influenza A o un virus con hemaglutinina o una combinación de hemaglutinina y neuraminidasa que surgió de una población animal que es tan diferente del mismo subtipo en humanos que la mayoría de las personas no tiene inmunidad al nuevo virus.

Tal mutación ocurrió en la primavera de 2009, cuando emergió un virus H1N1 con una nueva combinación de genes, que infectó a las personas y se diseminó rápidamente.

Este virus era muy diferente de los virus de la influenza A (H1N1) que circulaban entre las personas en aquel momento, el cual causó la primera pandemia de influenza en más de 40 años⁽³⁾.

Las pandemias devastadoras aparecen cuando las poblaciones están expuestas a un nuevo subtipo viral en ausencia de inmunidad preexistente. Las condiciones favorables para la emergencia de un cambio antigénico involucran seres humanos que viven en las proximidades de aves de corral y cerdos. Los cerdos juegan un papel importante en la transmisión entre especies de virus de gripe ya que sus células procesan receptores para ambas cepas de la gripe aviar y humana, las cuales sirven de recipiente para el intercambio de material genético entre virus humanos y aviares que resulta en la aparición de nuevos subtipos.

La primera pandemia de influenza del siglo XXI

El virus H1N1 de 1918 parece haber sido un virus de la gripe aviar como derivado en su totalidad de una fuente desconocida. Los nuevos virus de influenza H1N1 que circulan a partir de 2009, y que han sido aislados en todo el mundo durante ese año, parecen haberse originado a partir de dos virus porcinos no relacionados, uno de ellos derivado del virus humano de 1918.

Datos epidemiológicos indican ahora que la pandemia del virus de influenza H1N1 inició como un brote de enfermedad gripal en una ciudad de México en La Gloria, Veracruz, a mediados de febrero de 2009. A mitad de abril, el Centro para Control y Prevención de Enfermedades (CDC) identificó el origen de virus de influenza porcina H1N1 en dos especímenes independientes recolectados al sur de California. Para finales de abril la propagación internacional y transmisión humano-humano llevó a la OMS a incrementar la alerta de pandemia de Fase 3 a Fase 4 y brevemente después a Fase 5. El 11 de Junio de 2009, la OMS incrementó el nivel de pandemia al máximo nivel Fase 6, indicando una transmisión generalizada en al menos 2 continentes. Para el 27 de diciembre de 2009, más de 208 países habían reportado al menos un caso confirmado de influenza H1N1 con un total de más de 622 000 casos confirmados por laboratorio y al menos 12 220 muertes. Sin embargo el número de casos reportados subestimaba enormemente el número real de casos.

Niños y adultos jóvenes parecieron ser los más afectados, de los cuales mostraban una infección leve, pero cuyas complicaciones llevaban a hospitalización, con necesidad de ingreso a terapia intensiva, sobre todo en niños muy pequeños, embarazadas y pacientes con obesidad mórbida, así como en aquellos con comorbilidades médicas como enfermedades pulmonares y cardíacas, diabetes e inmunosupresión. La coinfección bacteriana jugó un papel significativo en los casos fatales.

La ruta de transmisión del virus de influenza A(H1N1) es respiratoria a través de inhalación de partículas de gotas, las cuales requieren de contacto, ya que no pueden permanecer suspendidas en el aire y generalmente pueden viajar cortas distancias (menos de 2 metros). El contacto con superficies contaminadas es otro posible fuente de transmisión. Todas las secreciones respiratorias y cualquier fluido corporal de personas infectadas puede ser considerado potencialmente infeccioso.

El periodo de incubación estimado varia de 1 a 7 días, pero es más entre 1 y 4 días. Las personas infectadas se puede asumir se encontrarán diseminando el virus desde un día previo al inicio de la enfermedad hasta la resolución de los síntomas (hasta 7 días desde el inicio de la enfermedad). La diseminación viral es mayor durante los primeros 2-3 días de la infección y parece correlacionar con el alza térmica.

Las manifestaciones clínicas pueden variar, desde infecciones asintomáticas hasta enfermedad fatal que puede incluir exacerbación de otras condiciones subyacentes o neumonía viral severa con falla multiorgánica. El Centro para Control y Prevención de Enfermedades (CDC) definió los casos de influenza si se presentaban fiebre > 37.8°C, mas tos y/o dolor de garganta en ausencia de causa conocida, sin embargo cabe destacar que la definición se incluye tanto para adultos como niños, sin embargo como se verá más adelante el cuadro clínico entre unos y otros tiene diferencias significativas por lo que no se podría utilizar dicha definición para establecer un diagnóstico clínico para todas las edades.

Tres categorías clínicas de presentación se observaron durante la pandemia:

1. Enfermedad leve, caracterizada por fiebre (algunos sin presentarla), tos, dolor de garganta, diarrea, mialgias, cefalea. Otros hallazgos frecuentes fueron escalofríos y malestar general. Vómito y diarrea se reportó en algunos pacientes.
2. Enfermedad progresiva, caracterizada por enfermedad leve más signos y síntomas que incluyen:
 - a. Dolor de pecho, taquipnea, dificultad respiratoria en niños.
 - b. Hipotensión
 - c. Confusión o alteración del estado mental.
 - d. Deshidratación severa o exacerbación de condiciones crónicas (asma, enfermedad cardiovascular)
3. Enfermedad severa, caracterizada por lo siguiente:
 - a. Hipoxemia profunda, radiografía de tórax anormal, ventilación mecánica.
 - b. Encefalitis o encefalopatía
 - c. Shock, falla orgánica múltiple
 - d. Miocarditis o rabdomiolisis
 - e. Infección bacteriana invasiva secundaria (enfermedad neumococcica)

La mayoría de los pacientes se presentaban con enfermedad leve y se recobraban espontáneamente. Aproximadamente 2 a 5% de los casos confirmados por laboratorio de influenza A (H1N1) en Canadá y en Estados Unidos así como 8% en México, requirieron de hospitalización. 46% de los casos fatales en México presentaban comorbilidades como asma, diabetes, enfermedades de pulmón o corazón, neurológicas, embarazo, obesidad mórbida, enfermedad autoinmune y asociación con terapia inmunosupresora.

Desde el inicio de la pandemia es claro que el virus de influenza A (H1N1)2009 afecta principalmente a personas jóvenes. La CDC reportó que la edad promedio de casos confirmados con infección por H1N1 fue de 12 años, con la mayor tasa de individuos en edad de 5 y 24 años⁽⁴⁾.

Sin embargo en los estudios que se tienen sobre pacientes pediátricos se muestra que la edad menor a 5 años es el riesgo más importante para hospitalización, y de éstos los niños menores de 1 año presentan una mayor tasa de admisión; esto reportado en estudios realizados en Catalonia, Argentina, Chile, Australia y Estados Unidos.

Así mismo el sexo masculino es reportado como el mayormente afectado en la mayoría de estudios realizados.

Se han publicado pocos estudios reportando las manifestaciones clínicas por infección del virus de influenza A(H1N1) en pacientes pediátricos, la mayoría sobre la primera oleada de la pandemia del 2009.

En general las manifestaciones clínicas asociadas a infección por el virus de influenza A (H1N1) fueron similares comparadas con las de influenza estacional, en particular la fiebre, la cual se presenta constantemente.

Sin embargo es claro que el cuadro clínico entre adultos y niños difiere mucho, por lo que incluso se ha llegado a cuestionar si la definición usada por organizaciones nacionales e internacionales eran una herramienta adecuada para el diagnóstico clínico de influenza en niños y adultos.

Tal es el caso del estudio realizado en Austria, donde se analizaron 375 pacientes con diagnóstico confirmado de infección por influenza A(H1N1), 146 menores de 18 años y 229 adultos.

Para un análisis más detallado de las posibles diferencias en el espectro de los síntomas en el estudio se definieron cuatro grupos de síntomas: grupo respiratorio, grupo constitucional, grupo de gastroenteritis y uno llamado grupo sin expresión.

En este estudio se encontró como primer hallazgo diferente que los niños presentaban fiebre más alta que los adultos y mostraron más síntomas como rinitis, dolor abdominal y emesis que los adultos, mientras que éstos presentaban más mialgias/artralgias y cefalea. Respecto a la asignación en los grupos de síntomas la mayoría de adultos se asignó al grupo constitucional, mientras que los niños fueron asignados en general en el respiratorio, así mismo los niños fueron colocados en mayor cantidad en el grupo de gastroenteritis (3 veces mayor que en adultos).

Así, la mayoría de artículos nos muestra que el cuadro clínico predominante en niños es la fiebre, tos y síntomas respiratorios como taquipnea, disnea y cianosis peribucal. Asociado generalmente a manifestaciones gastrointestinales como náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal.

Sin embargo se ha mencionado también en menor índice las manifestaciones de tipo neurológico como encefalitis, crisis febriles y encefalopatía⁽⁵⁾.

Es importante señalar que un factor de riesgo importante para hospitalización son las comorbilidades asociadas; como en el estudio realizado en Regina Margherita Children's Hospital en Turin, Italia donde el 46% de su población presentaban enfermedad crónica preexistente y 11% se encontraban bajo tratamiento por las comorbilidades presentes como tuberculosis pulmonar, falla renal, apendicectomía, aplasia medular, enfermedad pulmonar y pubertad precoz⁽¹⁾. Mientras que en otros estudios se mencionan a los tumores malignos, asma, y cardiopatía congénita, como otras comorbilidades importantes para requerir hospitalización.

Así mismo se ha demostrado que una evolución con tendencia a complicación es más frecuente en niños que en adultos.

Reportes previos muestran que los problemas respiratorios son las complicaciones más comunes de la infección: particularmente la neumonía relacionada al virus y la neumonía bacteriana secundaria. La frecuencia de complicaciones neurológicas no está clara, sin embargo si se han reportado casos en Japón, y continentes como Asia, América y Europa. Entre las manifestaciones neurológicas se han encontrado cambios en el estado mental, alteraciones de comportamiento, crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas, déficit neurológico, de los cuales la mayoría han ocurrido en niños menores de 5 años.

Con la emergencia de la segunda oleada de virus de influenza A (H1N1) en 2009 existió la preocupación de que esta pandemia pudiera rivalizar aquellas de 1957, 1968 e incluso 1918, en la cual millones de personas alrededor del mundo murieron por la enfermedad.

Las pandemias pasadas se caracterizaron por varios puntos que se observaron desde marzo de 2009: la rápida propagación del virus, un cambio en la patogenia con alta tasa de mortalidad en los grupos de edad más jóvenes, olas pandémicas sucesivas, aparente mayor transmisión que aquella en la influenza estacional, y diferencias en impacto en diferentes regiones geográficas.

Se muestra en estudios en diversas partes del mundo que los niños presentan un mayor índice de hospitalización por edad que los adultos, sin embargo esto no implica un mayor grado de severidad en este grupo, ya que los pacientes de admisión hospitalaria un escaso número son manejados en la unidad de cuidados intensivos con reporte de muerte bajo, tal es el caso del estudio llevado a cabo en Universtiy Hospital d'Hebron en Barcelona donde se identificaron en un periodo de 5 meses en el 2009 a 1,144 pacientes con signos y síntomas de influenza A (H1N1), de ellos 412 (36%) se reportaron positivos; el 20.6% requirió admisión hospitalaria, 3 de los cuales necesitaron manejo en terapia intensiva y 2 pacientes fallecieron⁽⁷⁾.

En México no se cuenta con estudios específicos en pacientes pediátricos en hospitales de tercer nivel en los últimos años. Existen análisis con respecto a la primera oleada de pandemia en el 2009, sin una evaluación de transmisión en años posteriores.

En un estudio llevado a cabo en México en el periodo de 1 de Diciembre de 2011 al 20 de Marzo de 2012 se reportó un cambio entre el grupo de edad afectado, donde disminuyó la tasa de incidencia entre los grupos de edad más jóvenes, por lo que es importante conocer la afectación en los años posteriores a la pandemia de 2009 en pacientes pediátricos.

JUSTIFICACIÓN

La influenza es una infección viral aguda de las vías respiratorias, altamente contagiosa. Es causada por el virus de la influenza A, B y C. Afecta a todos los grupos etarios durante epidemias, pero tiene mayor morbilidad en los extremos de la vida.

Considerando la epidemia reciente en México del virus de la influenza humana H1N1, y la presencia de brotes epidémicos estacionales es importante conocer el cuadro clínico representativo en el grupo pediátrico, ya que se han establecido definiciones epidemiológicas para sospecha de los casos, sin embargo se ha reconocido que el grupo pediátrico presenta un cuadro clínico distinto al de los adultos, por lo que el conocer estas características nos permitirá establecer un mejor diagnóstico clínico y definición de la enfermedad de acuerdo a una edad específica.

Así mismo en la literatura nacional no se identifican estudios que determinen de manera específica el cuadro clínico de los niños con influenza A (H1N1) posterior a la pandemia de 2009.

El Centro Médico Nacional La Raza es un hospital de tercer nivel y de referencia para la República Mexicana, donde se cuenta con el servicio de Pediatría en sus diferentes subespecialidades en hospitalización, consulta externa y admisión continua. Este estudio nos sirvió para determinar el cuadro clínico presente en la población pediátrica mexicana que pertenece al CMN La Raza.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el cuadro clínico que presentaron los pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de influenza A (H1N1) en el periodo Octubre 2010 - Marzo 2013 en el CMN La Raza?

OBJETIVOS

GENERAL

- *Determinar el cuadro clínico de pacientes pediátricos con infección confirmada por el virus de influenza A (H1N1) en el CMN La Raza.*

ESPECIFICO

- *Identificar la edad más frecuente afectada en pacientes pediátricos con infección confirmada por el virus de influenza A (H1N1) en el CMN La Raza en el periodo de octubre 2010-marzo 2013 en el CMN La Raza .*
- *Identificar el sexo más frecuente afectado en pacientes pediátricos con infección confirmada por el virus de influenza A (H1N1) en el CMN La Raza en el periodo de octubre 2010-marzo 2013 en el CMN La Raza .*
- *Establecer la presencia de enfermedad crónica en los pacientes pediátricos con infección confirmada por el virus de influenza A (H1N1) en el CMN La Raza en el periodo de octubre 2010-marzo 2013 en el CMN La Raza.*

HIPÓTESIS

Por ser un estudio descriptivo, no se requiere.

MATERIAL Y MÉTODOS

Universo de trabajo:

Pacientes en edad de 1 día a 18 años con diagnóstico confirmado de infección por virus de influenza A (H1N1) en el CMN La Raza.

Tipo de estudio:

Serie de casos.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

ENTRADA

Inclusión

- Edad 0 a 18 años
- Género masculino y femenino
- Diagnóstico de infección por virus de influenza A (H1N1).

No inclusión

- Pacientes que no contaron con diagnóstico confirmado de influenza A (H1N1) por PCR.

SALIDA

Eliminación

- Pacientes que no contaron con expediente clínico completo
- Pacientes que no se encontraron en la base de datos.

Exclusión

- No aplica por tratarse de un estudio transversal.

VARIABLES DE ESTUDIO

EDAD

Categoría:	Cuantitativa
Escala de medición:	Numérica discreta
Unidad de análisis:	Número de años
Definición conceptual:	Tiempo que ha vivido una persona.
Definición operacional:	Tiempo transcurrido desde el nacimiento, hasta el momento de ingresar al estudio expresado en años.

SEXO

Categoría:	Cualitativa
Escala de medición:	Nominal
Unidad de análisis:	Dicotómica (Masculino, femenino)
Definición conceptual:	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.
Definición operacional:	Características fenotípicas que distinguen a los hombres de las mujeres que se identifican en la exploración que se efectuó y esta descrita en el expediente.

INFLUENZA

Categoría:	Cualitativa
Escala de medición:	Nominal
Unidad de análisis:	Dicotómica (presente, ausente)
Definición conceptual:	Infección viral aguda de vías respiratorias altamente contagiosa causada por virus de influenza A.
Definición operacional:	Infección por virus influenza A(H1N1) confirmada por PCR.

TOS

Categoría:	Cualitativa
Escala de medición:	Nominal dicotómica
Unidad de análisis:	Dicotómica (Presente, Ausente)

Definición conceptual: Expulsión brusca y violenta de aire producido por espasmo de laringe.

Definición operacional: Ruido característico por espasmo de la laringe presente en los pacientes objeto de estudio.

FIEBRE

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Nominal dicotómica

Unidad de análisis: Dicotómica (Presente, Ausente)

Definición conceptual: Fenómeno patológico que se manifiesta por elevación de la temperatura normal del cuerpo y mayor frecuencia del pulso y la respiración.

Definición operacional: Incremento de temperatura corporal mayor de 38°C

ODINOFAGIA

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Nominal dicotómica

Unidad de análisis: Dicotómica (Presente, Ausente)

Definición conceptual: Dolor de garganta producido al tragar fluidos.

Definición operacional: Deglución dolorosa

DOLOR ABDOMINAL

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Nominal dicotómica

Unidad de análisis: Dicotómica (Presente, Ausente)

Definición conceptual: Dolor que se siente en el área entre el pecho y la ingle

Definición operacional: Molestia que se produce en la zona del abdomen

RINORREA

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Nominal dicotómica

Unidad de análisis: Dicotómica (Presente, Ausente)
Definición conceptual: Salida de fluido por las fosas nasales.
Definición operacional: Flujo por la nariz

ESCALOFRIO

Categoría: Cualitativa
Escala de medición: Nominal dicotómica
Unidad de análisis: Dicotómica (Presente, Ausente)
Definición conceptual: Sensación de frío intensa y repentina caracterizada por un pequeño temblor del cuerpo.
Definición operacional: Temblor involuntario y repentino

DIARREA

Categoría: Cualitativa
Escala de medición: Nominal dicotómica
Unidad de análisis: Dicotómica (Presente, Ausente)
Definición conceptual: Alteración intestinal que se caracteriza por la mayor frecuencia, fluidez y volumen de las deposiciones.
Definición operacional: Aumento en el número y volumen de evacuaciones

MIALGIAS

Categoría: Cualitativa
Escala de medición: Nominal dicotómica
Unidad de análisis: Dicotómica (Presente, Ausente)
Definición conceptual: Dolor que afecta a músculo esquelético estriado
Definición operacional: Dolor muscular

ARTRALGIAS

Categoría: Cualitativa
Escala de medición: Nominal dicotómica
Unidad de análisis: Dicotómica (Presente, Ausente)

Definición conceptual: Dolor a nivel de articulaciones

Definición operacional: Dolor de las articulaciones

CONJUNTIVIS

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Nominal dicotómica

Unidad de análisis: Dicotómica (Presente, Ausente)

Definición conceptual: Inflamación de la capa conjuntiva

Definición operacional: Inflamación de la conjuntiva que produce sensación de ardor y enrojecimiento del ojo.

CEFALEA

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Nominal dicotómica

Unidad de análisis: Dicotómica (Presente, Ausente)

Definición conceptual: Dolor de cabeza intenso y persistente

Definición operacional: Dolor de cabeza

ENFERMEDAD CRONICA

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Nominal dicotómica

Unidad de análisis: Dicotómica (Presente, Ausente)

Definición conceptual: Trastorno orgánico funcional que persiste durante largo tiempo

Definición operacional: Enfermedad de larga duración y progresión lenta establecida en la hoja de recolección de datos.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Casos consecutivos por convenir así al estudio.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Se revisó la base de datos de pacientes a quienes se les obtuvo muestra de exudado nasofaríngeo o faríngeo para búsqueda de virus influenza por técnica PCR; de la División de Epidemiología del HG UMAE La Raza; de esta base se extrajeron los pacientes pediátricos quienes presentaron resultado confirmatorio de virus influenza H1N1, y se caracterizó el cuadro clínico de acuerdo a los datos obtenidos en el estudio epidemiológico para caso probable de enfermedad tipo influenza, en el periodo octubre 2010 a marzo de 2013.

Se registraron los datos obtenidos en la hoja de recolección de datos (anexo 1) y se realizó el análisis estadístico para la obtención de resultados, discusión y conclusiones.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La base de datos se analizó mediante el programa estadístico SPSS versión 19, realizando gráficos y tablas con medidas de tendencia central, la estadística descriptiva para variables cualitativas se realizó mediante moda, mediana, rango y proporción, para las cuantitativas, promedio y desviación estándar .

ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo se sometió a consideración del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, y de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de Investigación, por lo que se autorizó con el número de registro institucional: R-2014-3502-151.

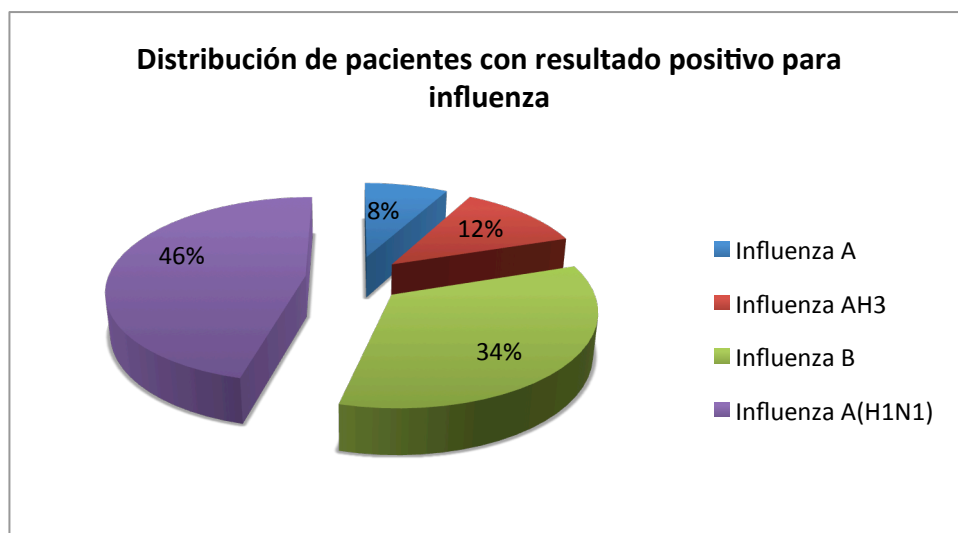
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Se cuenta con registro de pacientes pediátricos con diagnóstico de infección por influenza A (H1N1), por lo que se utilizaron sólo recursos con los que ya cuenta el Instituto, no siendo requerido algún tipo de financiamiento para el proyecto.

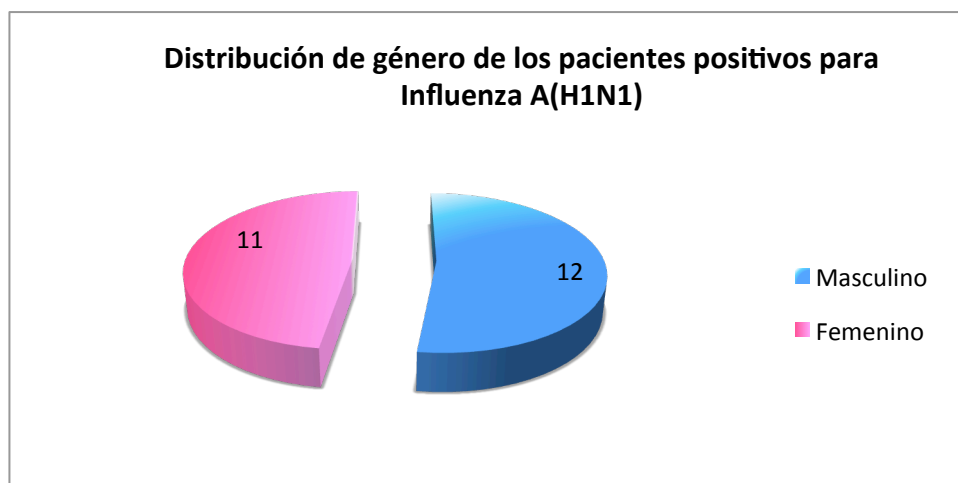
RESULTADOS

En los registros obtenidos del servicio de epidemiología se obtuvieron un total de 169 pacientes pediátricos a los que se les realizó toma de muestra de exudado faríngeo para búsqueda de virus de Influenza en el periodo Octubre 2010- Marzo 2013, de los cuales 50 pacientes resultaron positivos para virus de Influenza.

La distribución para los pacientes infectados por virus de influenza fue la siguiente: Influenza A: 4 (8%), Influenza B: 17 (34%), Influenza AH3: 6 (12%) e Influenza A H1N1: 23 (46%).

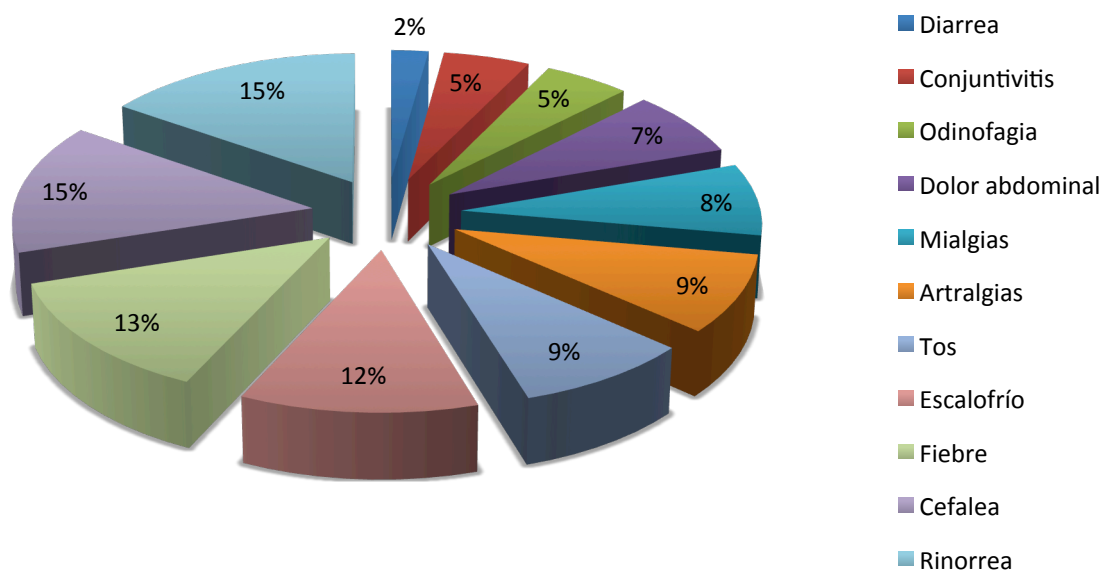


Para nuestro estudio se consideraron únicamente los pacientes pediátricos positivos para Influenza A H1N1, los cuales fueron 23 del total de 169, cuya distribución por género fue de 48% sexo femenino y 52% sexo masculino.

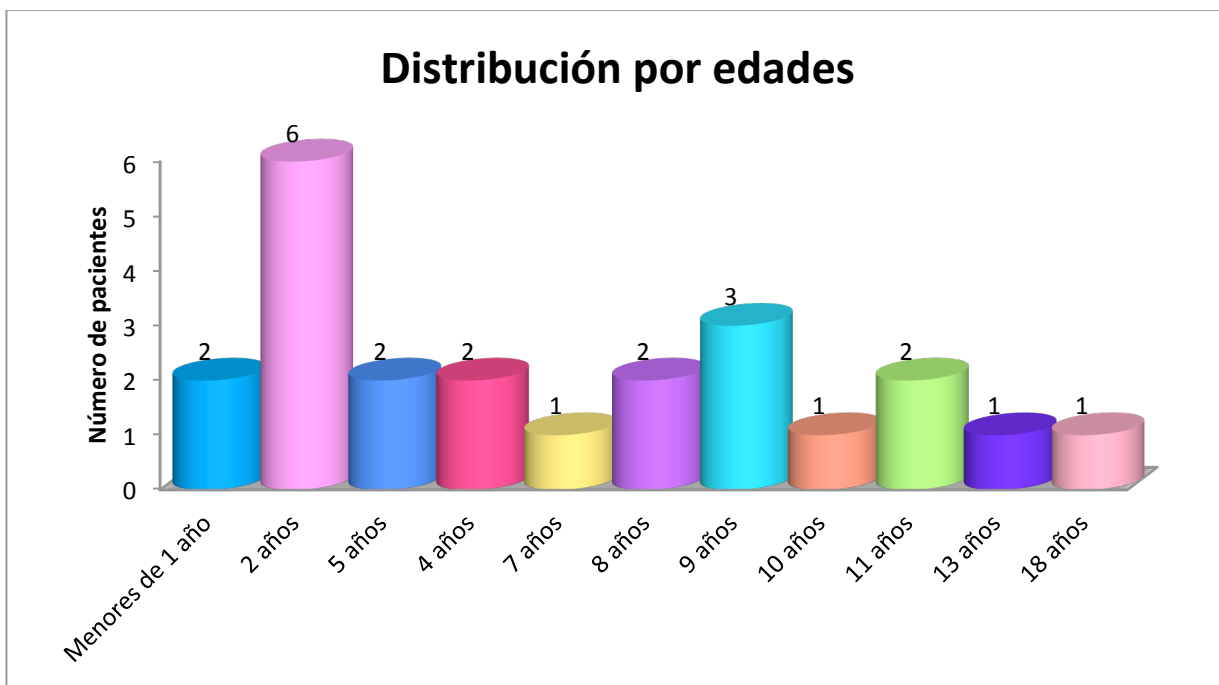


De acuerdo a los datos obtenidos, los principales síntomas de nuestros pacientes con infección confirmada por virus de influenza A(H1N1) fueron los siguientes: Rinorrea 21, Cefalea 20, Fiebre 18, Escalofrío 16, Tos 12, Artralgias 12, Mialgias 11, Dolor abdominal 10, Odinofagia 7, Conjuntivitis 7, Diarrea 3.

Principales síntomas de pacientes con influenza A(H1N1)



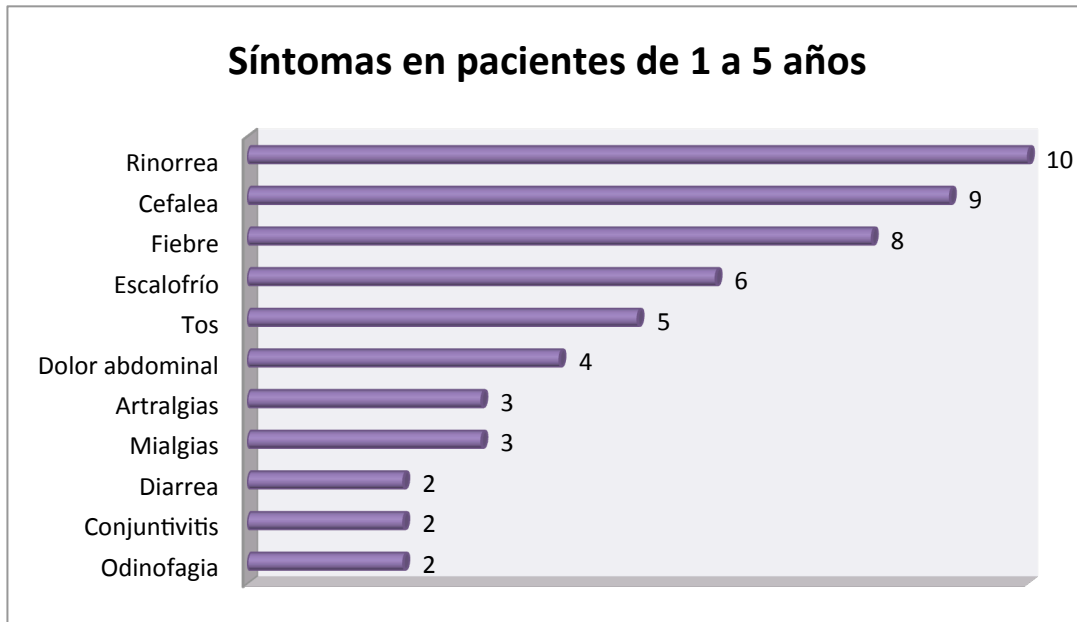
De nuestros 23 pacientes, la distribución por edad fue la siguiente: 2 menores de 1 año, 6 pacientes de 2 años, 2 pacientes de 5 años, 2 pacientes de 4 años, 1 paciente de 7 años, 2 pacientes de 8 años, 3 pacientes de 9 años, 1 paciente de 10 años, 2 pacientes de 11 años, 1 paciente de 13 años y 1 paciente de 18 años. Con lo cual se puede observar que la edad más afectada es en los lactantes de 2 años, seguida de pacientes escolares de 9 años.



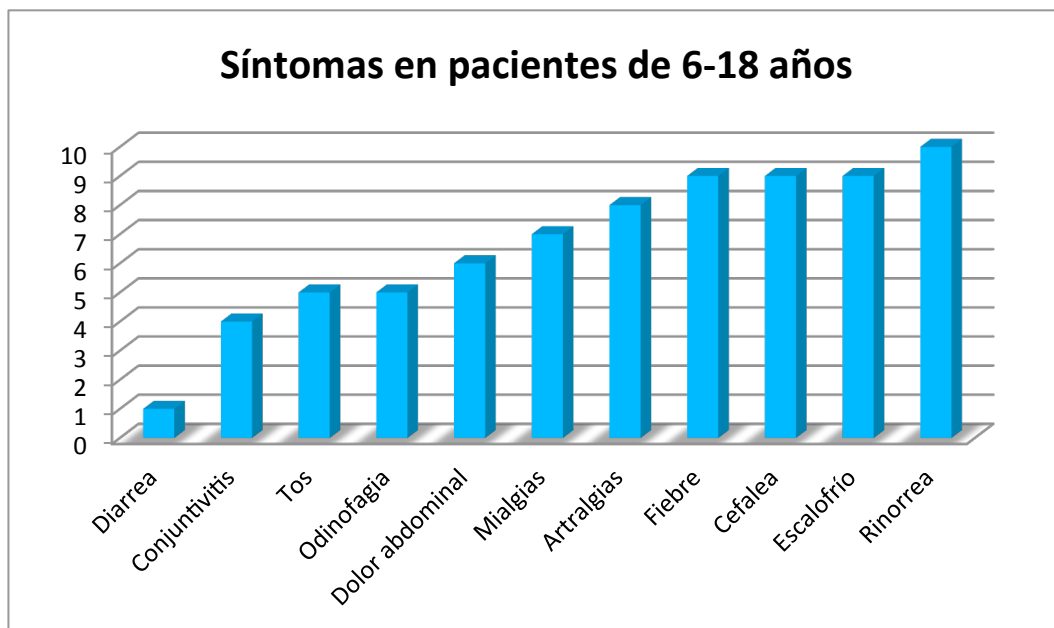
Para un análisis más detallado sobre el cuadro clínico de los pacientes, se clasificaron en 3 rangos: menores de 1 año, 1-5 años y 6 a 18 años. Se encontraron 2 pacientes menores de un año, 10 pacientes de 1 a 5 años y 11 pacientes de 6 a 18 años.

En cuanto a la distribución por edad, en nuestros pacientes menores de un año los dos principales síntomas que se reportaron fueron cefalea y tos, ya que los 2 pacientes (100%) los presentaron. El resto de síntomas que se encontraron en este rango de pacientes fueron fiebre, rinorrea, escalofrío, conjuntivitis, mialgias y artralgias.

En los pacientes con rango de edad de 1 a 5 años, los principales síntomas reportados fueron rinorrea, cefalea y fiebre, donde la rinorrea estuvo presente en el 100% de los pacientes, la cefalea en el 90% y fiebre en el 80%. Otros síntomas fueron escalofrío, tos, dolor abdominal, artralgias, mialgias, diarrea, conjuntivitis y odinofagia.



En el rango de edad de 6 a 18 años, el síntoma predominante fue la rinorrea (90%), mientras que la fiebre, escalofríos y cefalea estuvieron presentes en el 81% de los pacientes. También estuvieron presentes: mialgias (63%), artralgias (72%), dolor abdominal (54%), odinofagia (45%), tos (45%), conjuntivitis (36%) y diarrea (9%).



De los 23 pacientes, se identificaron solamente a 4 con enfermedad crónica (17%), de los cuales 2 presentaban asma, de 11 y 13 años; y 2 se reportaron con inmunosupresión, con edad de 8 y 2 años.

DISCUSIÓN

En la pandemia de influenza A(H1N1) ocurrida durante el año 2009, la población comúnmente afectada es aquella en los extremos de la vida, niños y ancianos.

Desde ese momento se han realizado diversos estudios para identificar las características clínicas de los pacientes, sin embargo son pocos los estudios en donde se establece un cuadro clínico bien definido para el grupo de pacientes pediátricos, considerando que éstos presentan un amplio espectro de síntomas, algunos diferentes, al descrito en pacientes adultos; ejemplo, síntomas inespecíficos tales como dolor abdominal y diarrea.

Nuestro estudio identificó a los pacientes pediátricos con infección confirmada por virus de influenza A (H1N1) en el periodo de octubre 2010- Marzo 2013, dicho periodo por ser el establecido como de mayor riesgo para la infección por virus de influenza.

En el 2009 el Centro para control de Enfermedades de Atlanta EU, definió como caso de influenza a los pacientes que presentaban fiebre $> 37.8^{\circ}\text{C}$, tos y dolor de garganta, en ausencia de causa conocida⁽¹²⁾, con lo cual podemos determinar que el grupo de pacientes pediátricos no siempre cumple este criterio, ya que nuestros pacientes en rango de edad de 1 a 5 años presentaron un cuadro clínico diferente, cuyos principales síntomas fueron rinorrea, cefalea y fiebre, donde incluso se encontró que mayor número de pacientes presentaron dolor abdominal y diarrea en comparación con la odinofagia. Esto demostrándonos que en este grupo de edad los síntomas presentes son más inespecíficos, con síntomas respiratorios y gastrointestinales.

Por otra parte, nuestros pacientes escolares y adolescentes, presentaron como principales síntomas rinorrea, escalofrío, cefalea y fiebre, sin embargo síntomas como artralgias, mialgias y dolor abdominal se presentaron en mayor frecuencia en comparación con un síntoma, la tos; esta última considerada como una característica importante en la definición de infección por influenza.

Los principales síntomas en nuestros pacientes fueron rinorrea (91%), cefalea (87%) y fiebre (78%) , observándose una diferencia importante en comparación con literatura internacional, donde el principal síntoma asociado es la fiebre con más del 90% de pacientes, esto en un estudio realizado niños hospitalizados en el Regina Margherita Children's Hospital en Turin, Italia en el 2009.

En contraste con la literatura internacional, en nuestros pacientes no se observaron síntomas neurológicos y solo el 17% de nuestra población con infección confirmada por influenza A (H1N1) presentaba antecedente de enfermedad crónica en comparación con estudios en Italia, España y Estados Unidos de América.

Si bien el número de casos incluidos en este estudio puede ser considerado una limitante, en términos de comparación, es posible establecer premisas acerca de las diferencias, no solo en relación al espectro de síntomas descritos con anterioridad en pacientes adultos, sino además con población pediátrica de otras latitudes.

Es claro que una limitante aun mayor, es la oportunidad de realizar una prueba confirmatoria en población pediátrica que presenta el espectro que hemos caracterizado en este grupo de pacientes, en ese sentido y en términos de oportunidad de atención a la salud, es deseable que información como la que hemos obtenido, se integre a la de otros

centros hospitalarios para realizar, en un espectro de temporalidad, criterios unificados con carácter de aplicabilidad y obligatoriedad, ya que es sin duda causa y efecto en el sub registro de enfermedades en nuestro país.

CONCLUSIONES

Con base a los resultados obtenidos se establece lo siguiente:

1. El cuadro clínico principal que caracterizó a pacientes pediátricos con infección confirmada por influenza A(H1N1) durante el período de estudio fue: rinorrea (91%), cefalea (87%) y fiebre (78%), seguido de calosfríos (70%), en pacientes pediátricos del CMN La Raza.
2. La edad más frecuentemente observada en los pacientes pediátricos con infección confirmada por influenza A(H1N1) durante el período de estudio fue los 2 años (23%).
3. El género más comúnmente afectado fue el masculino con 12 casos (52%).

Los pacientes pediátricos con infección por influenza presentan un amplio espectro de manifestaciones clínicas, los resultados aquí observados pueden contribuir como herramienta para establecer la base de un diagnóstico clínico temprano en pacientes pediátricos con infección por influenza A(H1N1).

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	2014					2015	
	May Jun	Jul Ago	Sep Oct	Nov	Dic	Ene	Feb
Revisión de literatura							
Elaboración protocolo							
Registro de protocolo							
Integración y registro pacientes							
Captura y análisis							
Resultados y conclusiones							
Impresión							

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre del Paciente _____ Afiliación _____

Sexo: Femenino () Masculino ()

Fecha de nacimiento _____

Datos clínicos :

- Fiebre
- Tos
- Odinofagia
- Dolor abdominal
- Rinorrea
- Escalofrío
- Mialgias
- Artralgias
- Conjuntivitis
- Diarrea
- Otros

Fecha de inicio de los signos y síntomas de la enfermedad.

¿Presenta alguna enfermedad crónica?

Si No Cual _____

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Calitri, Carmelina et al. Clinical features of hospitalised children with 2009 H1N1 influenza virus infection. *Eur J Pediatr* (2010) 169:1511–1515.
2. Redlberger-Fritz et al. Distinct Differences in Clinical Manifestation and Viral Laboratory Parameters Between Children and Adults With Influenza A(H1N1)pdm09 Infection A Retrospective Comparative Analysis. *J. Med. Virol.* 86:1048–1055 (2014).
3. Launes et al. Clinical features of influenza disease in admitted children during the first postpandemic season and risk factors for hospitalization: a multicentre Spanish experience. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: E157–E162.
4. Chen, Yinghu et al. Clinical Features of Severe Influenza A (H1N1) Virus Infection. *Indian J Pediatr* (February 2013) 80(2):97–101.
5. Borja-Aburto et al. Epidemiological Characterization of a Fourth Wave of Pandemic A/H1N1 Influenza in Mexico, Winter 2011e2012: Age Shift and Severity. *Archives of Medical Research* 43 (2012) 563-570.
6. Leung C-H, et al., Clinical characteristics of children and adults hospitalized for influenza virus infection, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* (2013) 1-8.
7. Lera, Esther et al. Clinical and epidemiological characteristics of patients with influenza A (H1N1) 2009 attended to at the emergency room of a children's hospital. *Eur J Pediatr* (2011) 170:371–378.
8. Zenciroglu, Aysegul et al. Swine influenza A (H1N1) virus infection in infants. *Eur J Pediatr* (2011) 170:333–338.
9. Solórzano-Santos, Fortino; Miranda-Navales, Ma Guadalupe. Influenza. *Bol Med Hosp Infant Mex.* Vol. 66, octubre 2009.
10. Girard, Marc et al. The 2009 A (H1N1) influenza virus pandemic: A review. *Vaccine* 28 (2010) 4895–4902.
11. Esterman, Emilia E et al. Influenza infection in infants aged <6 months during the H1N1-09 pandemic: A hospital-based case series. *Journal of Paediatrics and Child Health* 49 (2013) 635–640.
12. Hajjar, Sami Al et al. The first influenza pandemic of the 21st century. *Ann Saudi Med* . 2010; 30(1): 1-10.
13. Lenzi, Luana et al. Clinical manifestations, outcomes and prognostic factors of the 2009 pandemic influenza A (H1N1) in children. *Rev Paul Pediatr* 2012;30(3):346-52.
14. Chowell, Gerardo et al. Impact of antiviral treatment and hospital admission delay on risk of death associated with 2009 A/H1N1 pandemic influenza in Mexico. *BMC Infectious Diseases* 2012, 12:97.
15. Alavi SM et al. Prevalence and Mortality of Influenza A (H1N1) Virus Among Patients with acute respiratory infection in Southwest Iran. *Jundishapur J Microbiol.* 2014. April; 7(4)e9263.
16. Echeverría Z, Santiago et al. Epidemiological Characteristics and Underlying Risk Factors for Mortality during the Autumn 2009 Pandemic Wave in Mexico. *PLoS ONE* 7(7) 2012 : e41069.
17. Dalziel, Stuart et al. Predictors of severe H1N1 infection in children presenting within Pediatric Emergency Research Networks (PERN): retrospective case-control study. *BMJ* 2013;347:f4836. 1-13.
18. Chong, Chia Yin et al. Risk Factors for Complicated influenza A (H1N1)2009 Disease in Children. *Ann Acad Med Singapore* 2013;42:232-6.
19. Higuera, Lorena et al. Reducing Occurrence and Severity of Pneumonia Due to Pandemic H1N1 2009 by Early Oseltamivir Administration: A Retrospective Study in Mexico. *PLoS ONE* 6(7): e21838.
20. Esposito, Susanna et al. Viral shedding in children infected by pandemic A/H1N1/2009 influenza virus. *Virology Journal* 2011, 8:349 1-4.
21. Swerdlow, David. 2009 H1N1 Influenza Pandemic: Field and Epidemiologic Investigations in the United States at the Start of the First Pandemic of the 21st Century. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(S1):S1–S3
22. CDC. H1N1 Flu (Swine Flu). Available from: [http:// www.cdc.gov/h1n1flu/](http://www.cdc.gov/h1n1flu/)