



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**MIOSITIS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN
AGUDA POR INFLUENZA. INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
DICIEMBRE DE 2016 A MAYO DE 2017**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA**

**INVESTIGADOR RESPONSABLE:
DRA. NURIA FRANCISCO REVILLA ESTIVILL.**

**TESISTA:
DRA. MARTHA E. ZAMORA ARÁMBURO
Residente de Pediatría del Instituto Nacional de Pediatría
UNAM**

**COORDINADORA DE TESIS:
DRA. NURIA FRANCISCO REVILLA ESTIVILL.**

**CO-TUTORES:
DRA. WENDY DOMÍNGUEZ VIVEROS
DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL.**

**ASESORES METODOLÓGICOS:
DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO**



CIUDAD DE MÉXICO, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



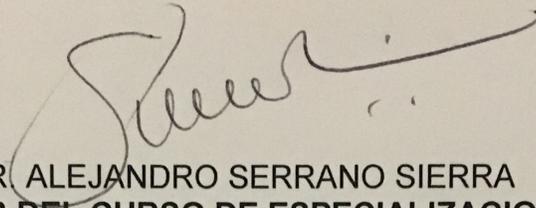
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

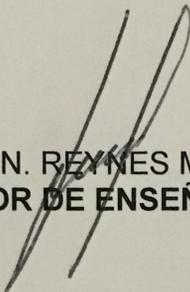
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

**MIOSITIS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN AGUDA POR INFLUENZA.
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DICIEMBRE DE 2016 A MAYO DE 2017**



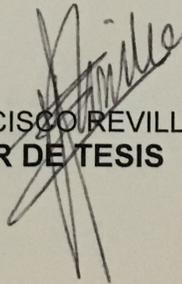
**DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA**



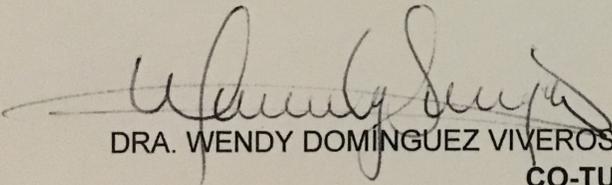
**DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



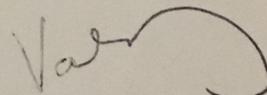
**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DRA. NURIA FRANCISCO REVILLA ESTIVILL
TUTOR DE TESIS**

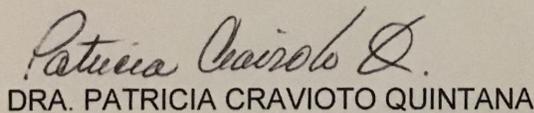


DRA. WENDY DOMINGUEZ VIVEROS

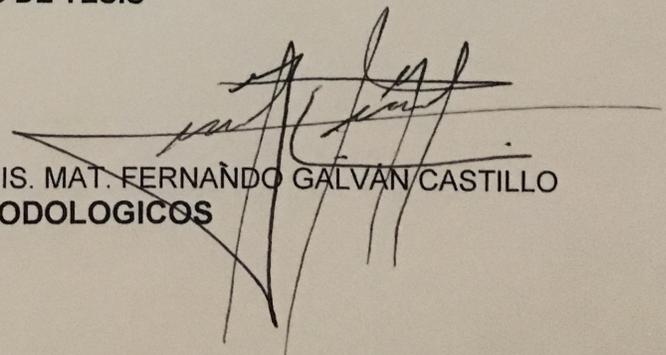


DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL

CO-TUTORES DE TESIS



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA



FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO

ASESORES METODOLOGICOS

ÍNDICE

I.	Marco teórico y antecedentes.....	1 - 7
II.	Planteamiento del problema.....	7 - 8
III.	Pregunta de investigación.....	8
IV.	Justificación.....	8
V.	Objetivos.....	8
VI.	Material y métodos.....	9
VII.	Tamaño de la muestra.....	10
VIII.	Análisis Estadístico.....	10
IX.	Resultados.....	11 - 20
X.	Discusión.....	21 - 22
XI.	Conclusiones.....	23
XII.	Bibliografía.....	24
XIII.	Cronograma de actividades.....	25
XIV.	Tabla de variables (Anexo 1).....	26 - 29

I. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES.

Introducción

La infección por el virus de influenza representa un problema de salud pública a nivel mundial, tiene la capacidad de causar epidemias anuales y pandemias de acuerdo al ciclo del virus. Tiene un espectro clínico muy amplio, afectando a todos los grupos etáreos. En el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Pediatría se ha observado que un grupo de pacientes presenta además de la sintomatología respiratoria datos clínicos de miositis aguda.

El espectro clínico que involucra a la miositis asociada a infecciones virales abarca desde la miositis benigna que se autolimita, hasta cuadro de rabdomiolisis que pueden condicionar falla renal.

El síntoma cardinal del cuadro clínico de cualquier miositis es el dolor muscular o mialgias, que también pueden estar presentes en cualquier infección viral, situación que hace difícil identificar si se trata únicamente de una manifestación clínica asociada al depósito de citosinas en el músculo o afección directa al tejido muscular con inflamación y necrosis del mismo.

La miositis benigna aguda es un síndrome transitorio que se presenta de manera poco frecuente en pacientes pediátricos posterior a una infección viral aguda de vías aéreas superiores. Afecta principalmente miembros inferiores y por lo tanto se caracteriza por dificultad para la deambulacion por dolor severo. Tiene importante incidencia en periodos de epidemias por influenza, razón por la cual se busca encontrar la relación de la misma con la infección por este virus. Las enzimas musculares se encuentran elevadas 20 o 30 veces más de lo normal, con ausencia de mioglobulinuria y falla renal. ²

Por otro lado la miositis viral con rabdomiolisis se acompaña de una importante destrucción muscular asociada a complicaciones graves. La rabdomiolisis es un síndrome que se caracteriza por necrosis muscular y liberación de los componentes musculares al torrente sanguíneo; bioquímicamente se comporta con elevación de creatinina y mioglobulinuria. Aunque las causas infecciosas representan menos del 5% de los casos de rabdomiolisis en el adulto, en el paciente pediátrico son la causa más frecuente en pacientes menores de 9 años de edad. ⁵

Como complicación de la rabdomiolisis existe una entidad llamada falla renal aguda inducida por pigmentos; ocasionada por un pigmento del grupo heme que se libera de la mioglobina y que es tóxico para el riñón; porque obstruye los túbulos, causa daño celular directo en los túbulos proximales y ocasiona vasoconstricción en la arteriola aferente. ⁴

Epidemiología

A nivel mundial, la infección por influenza tiene una tasa de ataque global entre el 5 y 10% en adultos y del 20 al 30% en niños. Se asocia con un importante impacto económico para los sistemas de salud, se relaciona con importante ausencia laboral y escolar. De manera frecuente se asocia a infecciones bacterianas sobre agregadas en pacientes con comorbilidades, lo que aumenta la morbi mortalidad.

La vigilancia epidemiológica de influenza en México se realiza a través de las Unidades Monitoras de Influenza (USMI), en la temporada 2015-2016 se menciona que el porcentaje de casos de enfermedad tipo influenza y enfermedad respiratoria aguda grave es de 12 casos por cada mil consultas otorgadas. Los grupos más afectados son en primer lugar los mayores de 65 años, seguido del grupo de adultos jóvenes entre 25 y 29 años, y niños entre 1 y 4 años. ³

Las entidades con mayor proporción de casos confirmados de influenza son la Ciudad de México, Nuevo León, Jalisco, Sinaloa y México. ³

En la temporada de 2015 a 2016 se confirmaron 870 casos de influenza: AH3N2 553, AH1N1 200, B 84 y 33 de otros subtipos. De los casos anteriores se reportaron 34 defunciones, de las cuales 24 fueron AH1N1. ³

Biología del Virus y Fisiopatología

Los virus de influenza pertenecen a la familia de ortomixoviridae; es un virus RNA de una sola cadena. Tiene distintas formas que los caracterizan, algunos son partículas esféricas que pueden medir entre 80 y 120 nm, así mismo pueden tener forma de filamentos y ser un poco más grandes. Tienen una envoltura que se encuentra formada por una membrana plasmática de la célula del hospedero y contiene tres proteínas que serán fundamentales para que se lleve a cabo el proceso infeccioso del virus, estas son la neuroaminidasa, hemaglutininas y proteínas de matriz; en el interior de la partícula viral se encuentra una esfera, también llamada nucleocápside que tiene un diámetro aproximado de 9 a 15 nm formada por una proteína llamada M1 la cual contiene el genoma viral. ⁸

La clasificación de los distintos tipos de virus se hace en base a las proteínas arriba mencionados, se clasifica en A, B y C; a su vez el tipo A se dividirá con respecto a las proteínas de membrana neuraminidasas y hemaglutininas, existen 15 hemaglutininas conocidas y 9 neuroaminidasas, de la última siendo las más N1, N2 y N3. En el hombre sólo se han reconocido cuatro tipos de hemaglutinina (H1, H2, H3 y H5) y dos tipos de neuraminidasa (N1 y N2). ⁸

La hemaglutinina se enlaza a glicoproteínas y glicolípidos de la membrana celular que contienen residuos de ácido siálico y que son usados como receptores para la infección viral. La neuroaminidasa degrada el ácido siálico de las glicoproteínas y glicolípidos usados como receptores para la infección viral. La proteína M1 formará la nucleocápside y la proteína M2 es una proteína integral de membrana,

funciona como canal iónica, favorece la acidificación del endosoma y produce la liberación de las ribonucleoproteínas durante la infección. 8

El virus de influenza tipo A tiene una tasa de mutación muy elevada, puede hacer rearrreglos genéticos que le confieren elevada variabilidad en los antígenos hemaglutinina y neuroaminidasa. Existen dos cambios importantes en el virus, el primero de ellos es un cambio mínimo en una proteína de estructura, este se lleva a cabo de manera frecuente y se denomina como “drift” antigénico, es responsable de las epidemias asociadas a influenza, porque con este cambio es posible evadir al sistema inmunológico, por otro lado existe un cambio más importante, derivado de la combinación de diferentes subtipos de influenza A humana y animal, ocasionado pandemias, ya que se trata de un virus totalmente nuevo o bien que no se ha distribuido reciente y extensamente en la población humana, esto crea una vulnerabilidad casi universal a la infección. El virus tiene una transmisión aérea a través de gotas de saliva de personas infectadas. Los virus B y C son exclusivos de la especie humana, a diferencia del A que infecta mamíferos, aves y humanos. 9

Replicación

La infección por el virus se inicia en el momento que la hemaglutinina se une un receptor de membrana que contiene residuos terminales de ácido neuramínico, posteriormente el virus ingresa en un endosoma, liberando las ribonucleoproteínas en el citoplasma; posteriormente estas ingresan al núcleo a través de sus poros, para llevar a cabo los procesos de transcripción y replicación con la acción de la RNA polimerasa del virus. La síntesis de las proteínas del virus la lleva a cabo la célula. Los componentes proteicos necesarios para la formación de las ribonucleoproteínas y la nucleocápside se exportan al núcleo celular. Las proteínas virales de la envoltura se transportan y modifican en el aparato de Golgi para ser insertadas en la membrana celular. Por último la liberación de la partícula viral produce lisis celular. 9

Transmisión

Se transmite de persona a persona mediante gotitas de saliva al toser o estornudar, o bien por contacto directo con manos o superficies contaminadas; al ser inhaladas depositan un inóculo infeccioso en el epitelio de las vías respiratorias. Tiene un periodo de incubación de 1 a 4 días, que se considera desde la exposición al virus hasta el inicio de los síntomas de la enfermedad; este tiempo tiene relación directa con el inóculo infeccioso y el estado inmunológico del hospedero. El periodo infeccioso se debe a la diseminación del virus y comienza un día antes de la aparición de los síntomas, su punto máximo se alcanza a las 24 horas y se mantiene durante 1 o 2 días más declinando rápidamente. 9

Patogenia

Una vez que el virus se implanta en el epitelio respiratorio comienza a replicarse y diseminarse en el tracto respiratorio, ocasionando descamación de las células

ciliadas y de las células secretoras de moco. La replicación viral lleva a la lisis de las células con la consecuente liberación antígenos virales que atraen macrófagos y linfocitos. La liberación de mediadores humorales de inflamación como interleucina 1 por los macrófagos produce fiebre. Es probable que el interferón alfa cause el dolor muscular y fatiga, los mediadores inflamatorios producen vasodilatación y edema en la mucosa nasal, teniendo como resultado la rinorrea y la sensación de congestión; la irritación provocada por los restos virales y celulares estimula la producción de moco. El daño ocasionado por la lisis celular del epitelio respiratorio favorece la colonización de bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* que pueden complicar la infección con neumonía. 9

Fisiopatología de miositis y rabdomiolisis

La fisiopatología de la miositis aún no se encuentra bien definida, si embargo se cree que el mecanismo de lesión puede estar relacionada con la infección directa del músculo, sin que el virus puede replicarse en este tejido; se han observado biopsias de músculo de pacientes con el cuadro, en donde no se encuentran depósitos de inmunoglobulinas ni de complemento, pero si se ha aislado el virus en el músculo. 2

La rabdomiolisis es un síndrome producido por la lesión del músculo estriado con liberación de productos intracelulares al torrente sanguíneo. Los mecanismos fisiopatológicos que la explican son el trauma directo de la fibra muscular y la depleción del ATP muscular. En estado fisiológico la concentración de Na^+ extracelular se mantiene por el funcionamiento adecuado de la bomba de Na^+/K^+ ATP-asa; secundario a ello aumenta las cargas negativas en el espacio intracelular. Durante el proceso de contracción muscular, el sodio entra a la célula intercambiándose luego por calcio mediante otro cotransportador de la membrana celular que también depende de ATP; la célula mantiene bajas concentraciones de calcio gracias a transportadores que introducen este catión retículo sarcoplásmico y a la mitocondria. Cuando hay lesión muscular se presenta isquemia tisular, por la disminución del flujo sanguíneo o bien porque aumentan las demandas de oxígeno; se reduce la producción de ATP lo que condiciona el mal funcionamiento de los transportadores iónicos, con aumento de la concentración de sodio y calcio intracelular e intramitocondrial, el calcio activa a la fosfolipasa A2 y las proteasas; además ocasiona contracción muscular prolongada y disfunción mitocondrial, finalmente, hay ruptura del sarcolema y liberación de gran cantidad de componentes celulares al torrente sanguíneo como iones, mioglobina y tromboplastina, sustancias responsables de las manifestaciones clínicas de la rabdomiolisis. El daño renal secundario a rabdomiolisis se explica por tres mecanismos: vasoconstricción de vasos renales, lesión oxidativa mediada por la mioglobina y obstrucción tubular. 7

Cuadro Clínico

Existen definiciones operacionales de influenza para determinar las distintas situaciones en las que un paciente puede llegar a presentarse. Se considera como caso sospechoso a todo caso o defunción que cumpla con los criterios de enfermedad tipo influenza o de infección respiratoria aguda grave. Se define como enfermedad tipo influenza (ETI) cuando cualquier persona sin importar la edad presente o refiera haber tenido fiebre mayor o igual a 38°C, tos y cefalea, acompañadas de uno o más de los siguientes signos y síntomas: rinorrea, coriza, artralgias, mialgias, postración, odinofagia, dolor torácico, dolor abdominal, congestión nasal o diarrea. En menores de cinco años de edad, se considera la irritabilidad como un signo de gran importancia. En mayores de 65 años no es necesaria la presencia de fiebre para considerarse ETI. La infección respiratoria aguda grave (IRAG) se considera en cualquier persona, sin importar el grupo de edad que haya presentado dificultad respiratoria, con el antecedente de fiebre mayor o igual a 38 °C y tos, con uno o más de los siguientes síntomas: ataque al estado general, dolor torácico o polipnea; el objetivo de clasificar este grupo es incluir las neumonías relacionadas a infección influenza y las influencias en pacientes con enfermedades crónicas. Por último el caso confirmado de influenza es todo sujeto que tenga una muestra con resultado positivo. ³

La rabdomiolisis es un síndrome producido por la lesión del músculo estriado con liberación de productos intracelulares al torrente sanguíneo. Los mecanismos fisiopatológicos que la explican son el trauma directo de la fibra muscular y la depleción del ATP muscular. En estado fisiológico la concentración de Na⁺ extracelular se mantiene por el funcionamiento adecuado de la bomba de Na⁺/K⁺ ATP-asa; secundario a ello aumenta las cargas negativas en el espacio intracelular. Durante el proceso de contracción muscular, el sodio entra a la célula intercambiándose luego por calcio mediante otro cotransportador de la membrana celular que también depende de ATP; la célula mantiene bajas concentraciones de calcio gracias a transportadores que introducen este catión retículo sarcoplásmico y a la mitocondria. Cuando hay lesión muscular se presenta isquemia tisular, por la disminución del flujo sanguíneo o bien porque aumentan las demandas de oxígeno; se reduce la producción de ATP lo que condiciona el mal funcionamiento de los transportadores iónicos, con aumento de la concentración de sodio y calcio intracelular e intramitocondrial, el calcio activa a la fosfolipasa A2 y las proteasas; además ocasiona contracción muscular prolongada y disfunción mitocondrial, finalmente, hay ruptura del sarcolema y liberación de gran cantidad de componentes celulares al torrente sanguíneo como iones, mioglobina y tromboplastina, sustancias responsables de las manifestaciones clínicas de la rabdomiolisis. El daño renal secundario a rabdomiolisis se explica por tres mecanismos: vasoconstricción de vasos renales, lesión oxidativa mediada por la mioglobina y obstrucción tubular. ⁷

Diagnóstico

El método de laboratorio para el diagnóstico de influenza es la reacción en cadena de polimerasa en tiempo real. Se recomienda la realización de la prueba a todos los casos detectados como sospechosos, ya que es de alta sensibilidad y especificidad, utilizada como un a prueba de confirmación. ³

El estudio de elección para diagnóstico de miositis es la medición de niveles séricos de CPK. Se considera el mejor parámetro porque demuestra el daño muscular de manera casi inmediata después de que inicia el proceso de daño al músculo elevándose entre 2 a 12 horas posteriores con un pico máximo entre las 24 y 72 horas. Por arriba de 145 UI/L se considera como miositis; se define como rhabdomiolisis cuando los niveles de CPK se encuentran por arriba de 1000 UI/L. ⁴

La creatinfosfocinasa (CPK) es una enzima citoplasmática que cataliza la transferencia de un fosfato de alta energía desde el fosfato de creatina, principal depósito de almacenamiento energético en el músculo en reposo, a la adenosina bifosfato. Se divide en tres isoenzimas: MM, MB y BB; el músculo esquelético y cardíaco contiene principalmente MM. En el caso de miositis la CPK puede elevarse hasta 500,000 UI/L.

Puede llegar a observarse mioglobina en orina en los casos de destrucción muscular severa. La mioglobina es una proteína sarcoplásmica, responsable del transporte y almacenamiento del oxígeno dentro del tejido muscular.

Alteraciones en las pruebas de función renal a distintos grados; lo más frecuente en el examen general de orina es encontrar orina de color oscura, positiva para sangre, sin eritrocitos en el estudio microscópico.

Como diagnósticos diferenciales deben considerarse el dolor muscular por actividad física intensa, trauma donde se incluye convulsiones, lesiones por electricidad y picaduras; miopatías por medicamentos como por ejemplo ciprofloxacino, daptomicina, fibratos, estatinas, salicilatos, anfotericina y teofilina; alteraciones en electrolitos como hipocalcemia, hipofosfatemia, hiponatremia e hipernatremia, miopatías metabólicas hereditarias como trastornos del metabolismo del glucógeno, purinas y lípidos; glucogenosis; hipoxia tisular, cambios de temperatura corporal; trastornos endócrinos como cetoacidosis diabética, estado hiperosmolar no cetósico, hiperaldosteronismo, hipotiroidismo; drogas y toxinas como alcohol, heroína, cocaína, anfetaminas, metales pesados, exposición a monóxido de carbono, etilenglicol y arsénico; miopatías inflamatorias como polimiositis, dermatomiositis, anemia de células falciformes. ⁵

Tratamiento

El tratamiento de elección es con antivirales inhibidores de la neuroaminidasa (oseltamivir o zanamivir). Los estudios clínicos muestran que el tratamiento antiviral temprano puede acortar la duración de los síntomas de la enfermedad así como reducir el riesgo de complicaciones de influenza, muerte y duración de los días de hospitalización. ³

El inicio de tratamiento se (Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica) recomienda en los casos detectados como sospechoso o confirmados de influenza. El beneficio del tratamiento es mayor cuando se administra en las primeras 48 de inicio de los síntomas. En un meta-análisis se demostró que la mortalidad disminuye en un 77% con oseltamivir en poblaciones de riesgo. ³

A través de diversos estudios se ha demostrado que la dosis de 75 mg vía oral cada 12 horas en pacientes no graves es adecuada. Su administración por sonda nasogástrica u orogástrica permite su adecuada absorción. En pacientes con formas graves el tratamiento puede extenderse más allá de 5 días, sin embargo no está establecido hasta cuantos días. En caso de contactos puede administrarse de manera profiláctica a 75 mg vía oral cada 24 horas por 20 días. 3

La dosis de oseltamivir es de 75 mg cada 12 horas en adultos y niños mayores de 10 años y más de 40 kg; en niños de 1 a 3 años menores de 15 kg la dosis es de 45 mg cada 12 horas; entre 3 y 7 años de 15 a 23 kg es de 30 mg y de 7 a 10 años entre 24 y 40 kg es de 60 mg cada 12 horas. 3

El tratamiento de la miositis aguda benigna es sintomático con anti-inflamatorios no esteroideos. Se ha visto que el cuadro mejora con el uso de antivirales. Si el paciente se encuentra en adecuadas condiciones generales se puede egresar del servicio de urgencias. 5

El tratamiento de rhabdomiolisis va dirigido a dos objetivos el primero corregir el volumen intravascular si la situación lo amerita y prevenir la formación de cristales dentro de los túbulos. Ambos objetivos se logran con la administración de volumen con soluciones intravenosas isotónicas. Se desconoce el volumen exacto necesario, pero se puede evaluar a través de la diuresis del paciente. Se continuará con volúmenes elevados de solución intravenosa hasta que los niveles de CPK hayan disminuido, lo que correlaciona con la disminución del riesgo de desarrollar una lesión renal aguda. Por otro lado debe evitarse cualquier tipo de fármaco nefrotóxico y ajustar las dosis de los medicamentos de acuerdo con la función renal del paciente. 5

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la última década las epidemias de influenza representan un problema de salud pública muy importante. De acuerdo a la epidemiología mundial la tasa de ataque global de la influenza es entre el 5 y 10% de la población adulta y del 20 al 30% de la población infantil; se conocen datos acerca de las principales complicaciones de la infección, sin embargo falta investigar acerca de complicaciones menos frecuentes, pero no menos importantes.

El dolor muscular es un síntoma que se encuentra de manera muy frecuente en el cuadro clínico de los pacientes con influenza, sin embargo se desconoce que porcentaje de pacientes cursa con una complicación muscular. La miositis aguda puede representar una complicación grave porque puede condicionar daño renal además de ser incapacitante para el paciente.

En la literatura no se encuentra información para conocer la incidencia de miositis asociada a infección por influenza, sin embargo sí existen diversos reportes de casos acerca de esta complicación. Clínicamente es difícil diferenciar si el dolor

muscular es únicamente parte del cuadro de influenza, o bien se trata de una complicación de la infección.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con miositis e infección por influenza?

IV. JUSTIFICACIÓN

Esta investigación tiene como propósito principal describir el perfil clínico epidemiológico de los pacientes con miositis e infección por influenza en pacientes pediátricos. Para poder establecer criterios que permitan decidir cuando solicitar estudios paraclínicos para hacer diagnóstico de miositis y determinar la necesidad de iniciar un tratamiento.

En la epidemia correspondiente al periodo invierno-primavera de 2016-2017, se apreció clínicamente un número mayor de pacientes con incapacidad para la deambulaci3n secundaria a dolor, detectándose una frecuencia alta de casos de miositis. Por lo anterior, se propone describir el perfil clínico-epidemiológico de los pacientes que cursaron con cuadro de miositis a fin de buscar datos que permitan modificar la toma de decisiones en el abordaje de estos pacientes y poder ofrecer el manejo adecuado y a tiempo para evitar complicaciones.

Conocer esta informaci3n ayudará a que los pacientes que cursan con el cuadro sean abordados correctamente y a aquellos que únicamente presenten dolor muscular no se les soliciten estudios injustificados, lo que evita el uso innecesario de recursos.

V. OBJETIVOS

a) Objetivo General:

Describir el perfil clínico-epidemiológico de los pacientes que cursaron con cuadro de miositis en ni3os con influenza en el periodo de diciembre de 2016 a mayo de 2017 en el Instituto Nacional de Pediatría.

b) Objetivos Específicos:

- Identificar las edades y el sexo más frecuentes de los pacientes con influenza que cursaron con miositis aguda.
- Describir las características clínicas de los pacientes con miositis.
- Describir evoluci3n clínic y paraclínic de los pacientes diagnosticados con miositis.
- Describir el tipo de tratamiento recibido.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

A. Estudio observacional retrospectivo descriptivo.

B. Universo de estudio: Todos los expedientes de pacientes con diagnóstico confirmado de influenza en el periodo de diciembre de 2016 a mayo de 2017.

I. Criterios de inclusión:

- a. Todos los expedientes de los pacientes con influenza y diagnóstico de miositis.
- b. Ambos géneros
- c. 0 a 18 años de edad
- d. Expedientes de pacientes que cuenten con determinación sérica de CPK.

II. Criterios de exclusión:

- a. Expedientes de pacientes con diagnóstico de miositis sin medición de CPK.
- b. Expedientes de pacientes que no cuenten con prueba de PCR para confirmar la infección por influenza.

III. Criterios de eliminación:

- a. Expedientes clínicos incompletos.

C. Definiciones operacionales:

- **CASO SOSPECHOSO DE INFLUENZA:** Se define como enfermedad tipo influenza (ETI) cuando cualquier persona sin importar la edad presente o refiera haber tenido fiebre mayor o igual a 38°C, tos y cefalea, acompañadas de uno o más de los siguientes signos y síntomas: rinorrea, coriza, artralgias, mialgias, postración, odinofagia, dolor torácico, dolor abdominal, congestión nasal o diarrea. En menores de cinco años de edad, se considera la irritabilidad como un signo de gran importancia.

- **MIOSITIS:** Dolor bilateral en pantorrillas que puede llegar a ser tan severo que el paciente no quiere caminar. Tiene una duración aproximada de 1 semanas.

- **CPK:** La creatinfosfocinasa, también llamada creatincinasa o simplemente CPK es una enzima que se halla en el músculo estriado, tanto miocárdico como esquelético, además del tejido cerebral. Su elevación señala usualmente una lesión celular grave y en consecuencia, es de utilidad pues se halla elevada en enfermedades musculares como la distrofia muscular progresiva, o cuando ha

existido o existe un daño con subsecuente destrucción celular de las fibras musculares, tal es el caso en la rabdomiolisis. Niveles de CPK 26-145 UI/L

*** Tabla de variables en anexo 1.**

VII. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Todos los expedientes de pacientes con diagnóstico confirmado de influenza en el periodo de diciembre de 2016 a mayo de 2017 en el Instituto Nacional de Pediatría.

VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se conformó una base de datos en Excel con las variables del estudio, posteriormente se exportaron a programa estadístico SPSS v.21 donde se realizó el análisis estadístico descriptivo con frecuencias y porcentajes según tipo de variable.

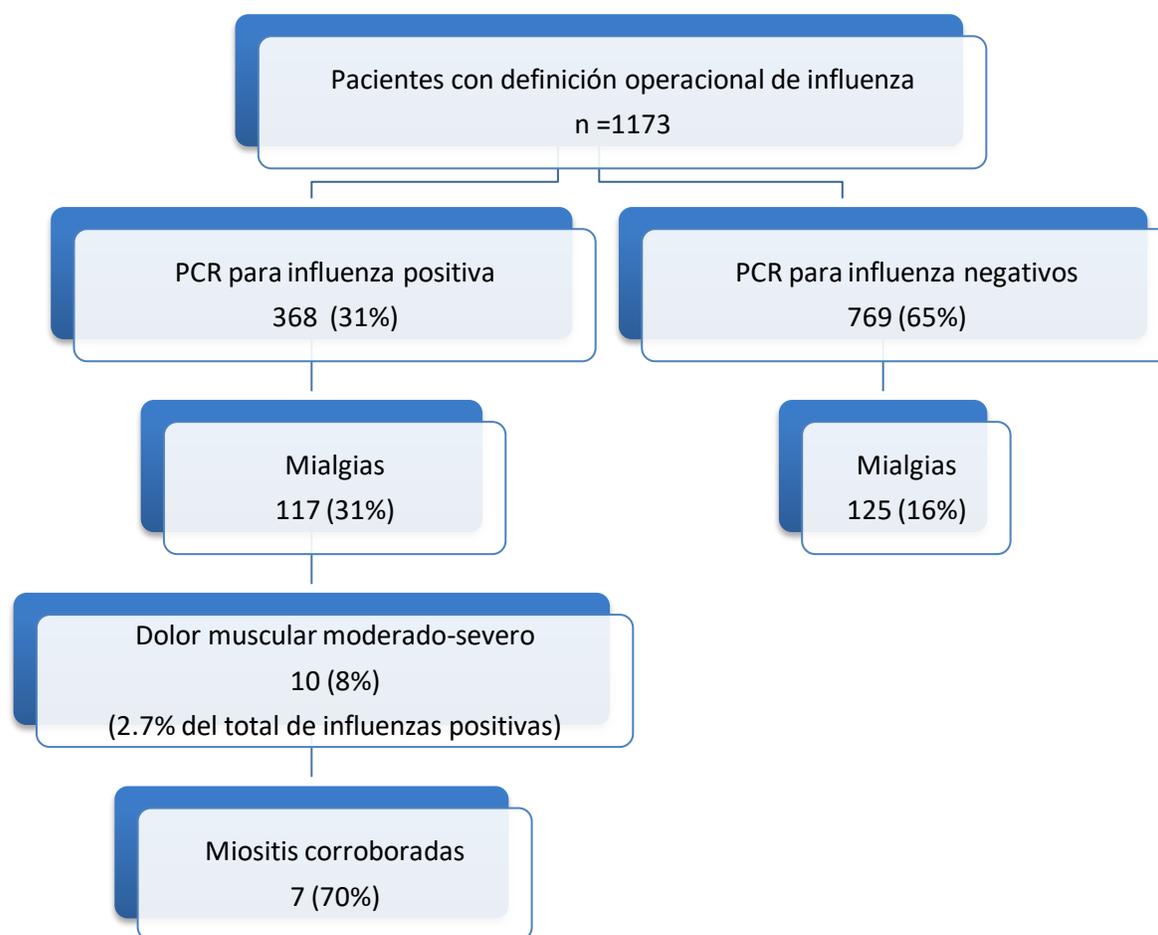
IX. RESULTADOS

Se revisaron los expedientes obtenidos de la base de datos generada por el servicio de epidemiología del Instituto Nacional de Pediatría de todos los pacientes que cumplían la definición operacional de influenza en el periodo de diciembre de 2016 a mayo de 2017.

1. EPIDEMIOLOGÍA

En total se tomaron 1173 muestras de hisopado para determinar influenza por método de PCR. 769 casos se reportaron negativos y 368 positivos. De los casos positivos, sólo el 31% de los pacientes refirieron mialgias en algún momento de la evolución del padecimiento; de este grupo el 8% (10 pacientes) refirió dolor muscular incapacitante. De este grupo de pacientes sólo se corroboró la presencia de miositis por determinación de CPK en el 70% de los casos (figura 1).

Figura 1. Selección de casos



En la Tabla 1 se reporta la frecuencia y porcentaje de los subtipos de influenza encontrados en el total de casos con PCR positiva para influenza y mialgias,

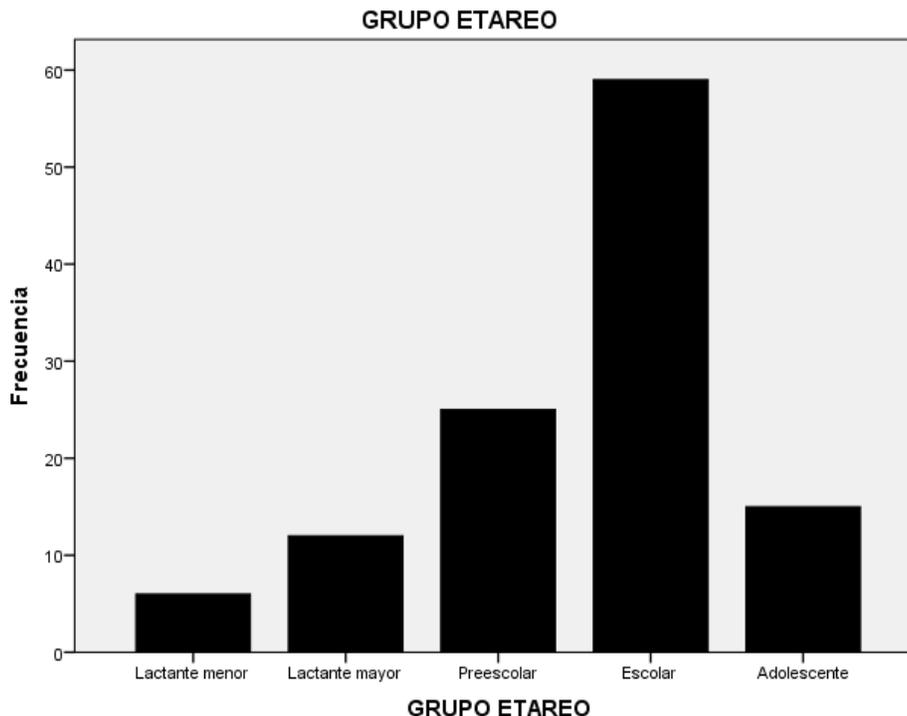
Tabla 1. Resultados de PCR para influenza

	Frecuencia	Porcentaje
AH1N1	45	38,5
AH2N2	12	10,3
B	49	41,9
INF A	10	8,5
A+B	1	,9
Total	117	100,0

De los casos confirmados de miositis, 3 (42%) tuvieron PCR positiva para influenza AH1N1 y 4 (58%) para influenza B.

La edad más frecuente entre los pacientes con diagnóstico positivo para influenza y asociación con mialgias fue de 7.23 ± 4.4 años de edad. El grupo etáreo predominante es el de escolares (50.4%) de los casos, aunque entre preescolares y escolares (3-12 años) se encontraron el 71.8% (figura 2). Solamente el 5.1% de los pacientes fue menor de un año.

Figura 2. Distribución por grupo etáreo



El 61% de los pacientes fue de género femenino y aunque no hay diferencia estadísticamente significativa entre géneros, si se observan diferencias en la distribución por edad, siendo para los varones de 6.7 ± 4.3 (IC95% 5.5-7.9) y para mujeres de 7.7 ± 4.4 años (IC95% 6.5-8.8) (figuras 3.1 y 3.2).

Figura 3.1 Relación de Género y Edad

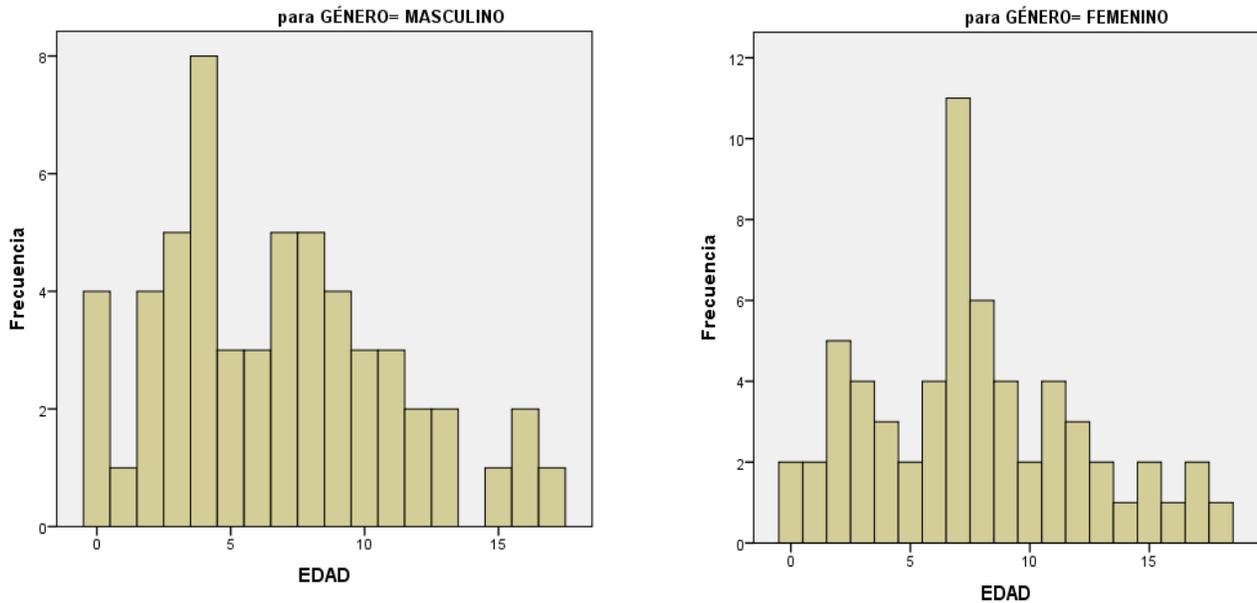
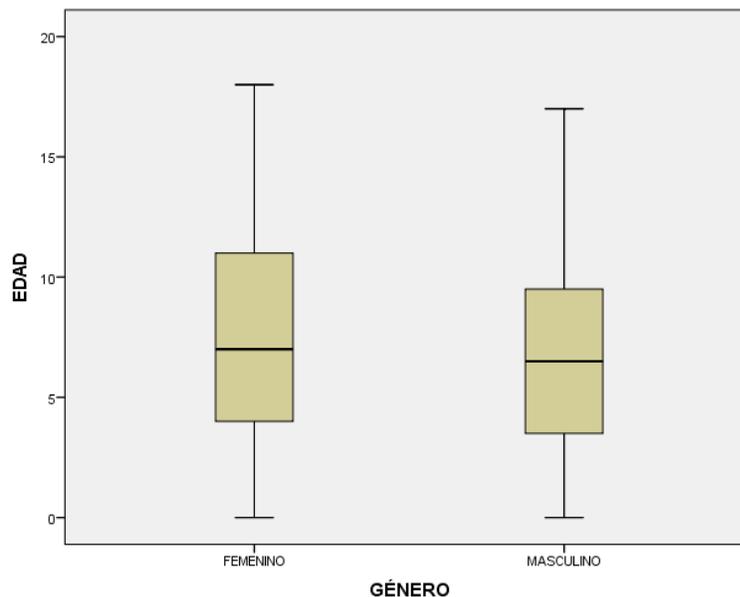


Figura 3.2 Relación de Género y Edad.



De los pacientes con diagnóstico confirmado de miositis, 2 (28.5%) pacientes fueron preescolares y 5 fueron escolares; 6 (85.7%) fueron pacientes masculinos de 4, 5, 6, 6, 7 y 8 años y 1 paciente femenino de 6 años.

2. CUADRO CLÍNICO

Del total de pacientes con diagnóstico positivo para influenza y mialgias (n=117), se reportó como grave ante la red nacional de epidemiología 1 sólo caso (0.9%) (tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de los pacientes con influenza positiva y mialgias

	Frecuencia	Porcentaje
CASO GRAVE	1	0,9
CASO NO GRAVE	94	81,0

De los pacientes que se egresaron ninguno contaba con criterios clínicos ni bioquímicos para el diagnóstico de miositis.

De los 1137 pacientes que cumplieron definición operacional de influenza y en quienes se obtuvieron muestras para determinación de PCR, 242 pacientes refirieron mialgias en algún momento de su padecimiento, sin embargo sólo 117 de éstos presentaron PCR positiva para influenza.

Del mismo total de 1137 pacientes, se reportó irritabilidad en 688 casos (60.5%) y de ellos 553 (80%) fueron menores de 6 años de edad y en sólo 83 casos (12%) se reportaron simultáneamente mialgias e irritabilidad. Del subgrupo de pacientes con PCR positiva para influenza, se reportó irritabilidad en 215 (58.4%) y de ellos 148 fueron niños de 0-5 años de edad (68.8%). De ellos, en el 20% de los casos (30 niños) se reportó irritabilidad y mialgias.

En el subgrupo de pacientes analizados con PCR positiva para influenza y mialgias presentes, de los síntomas reportados el más frecuente fue la fiebre, presentándose en 112 de los 117 casos, seguido de la tos que se presentó en 108 pacientes (tabla 3).

Tabla 3. Sintomatología más frecuente de los casos positivos para influenza en quienes se reportó presencia de mialgias (n=117).

SÍNTOMA	NO. DE CASOS	PORCENTAJE
FIEBRE	112	95%
TOS	108	92%
ODINOFAGIA	66	56%
DISNEA	43	36%
IRRITABILIDAD	66	36%
DIARREA	27	23%
DOLOR TORÁCICO	31	26%
ESCALOFRÍOS	67	57%
CEFALEA	81	69%
ARTRALGIAS	84	71%
ATAQUE AL ESTADO GENERAL	99	84%
RINORREA	95	81%
POLIPNEA	48	41%
VÓMITO	57	48%
DOLOR ABDOMINAL	40	34%
CONJUNTIVITIS	43	36%
CIANOSIS	7	5.9%

De los 117 pacientes con PCR positiva y mialgias, únicamente en 28 de ellos se interrogó de manera dirigida la intensidad del dolor y se documentó en las notas, el resto únicamente se menciona la presencia de mialgias y no se vuelve a mencionar acerca de la sintomatología muscular (tabla 4).

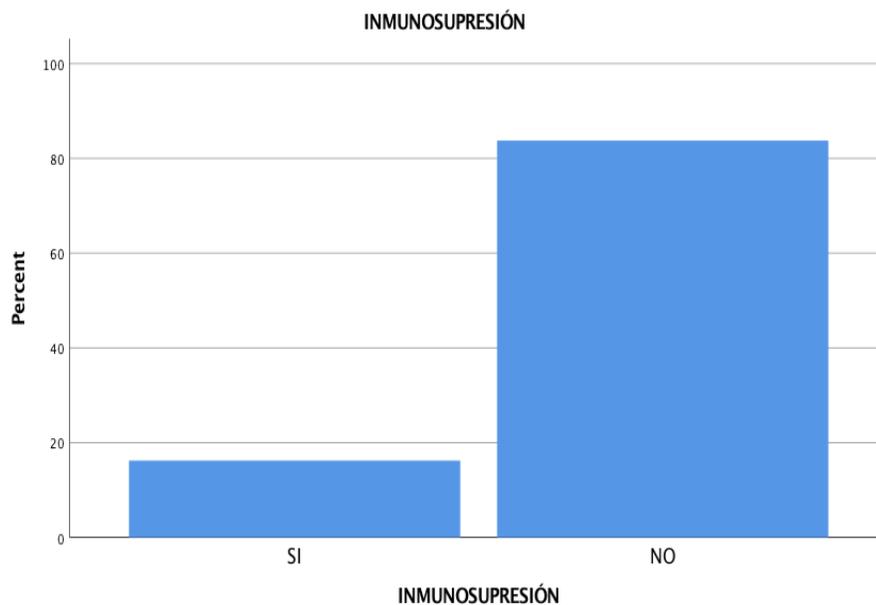
Tabla 4. Pacientes con PCR positiva para Influenza y dolor muscular.

	Frecuencia	Porcentaje
LEVE	16	13,7
INTENSO	9	7,7
AUSENTE	3	2,6
NO VALORADO	85	72,6
SIN EXPEDIENTE	4	3,4
Total	117	100,0

De los 117 pacientes analizados con influenza y mialgias, se encontró que 31 niños (26.4%) tenían asociada alguna comorbilidad:

- ⇒ 19 (16.2%) casos con patologías que condicionan inmunodeficiencia (padecimientos oncológicos, reumatológicos o inmunodeficiencias primarias); sin embargo, ninguno de estos pacientes desarrolló miositis (figura 4).
- ⇒ 6 (5.1%) pacientes con patología cardiovascular
- ⇒ 6 (5.1%) pacientes con insuficiencia renal crónica.

Figura 4. Pacientes con Influenza e inmunosupresión asociada.



De los 7 casos con miositis corroborada se encontró a una paciente con diagnóstico de comunicación interatrial tipo ostium secundum y un paciente con epilepsia, sin embargo en ambos casos su patología de base se encontraba controlada al momento de la infección por influenza.

Del total de pacientes con PCR positiva para influenza, con o sin mialgias, se inició la determinación de CPK sérica a partir del día 4 del mes de marzo, aunque no de forma sistematizada. Posterior a dicha fecha, ingresaron 77 de los 117 pacientes analizados (65.8%), de entre los cuales se identificaron los 7 casos de miositis (9%). En la tabla 5, se muestra la relación de niveles de CPK con intensidad de las mialgias.

Tabla 5. Relación del dolor muscular con niveles séricos de CPK.

CPK en UI/L		DOLOR MUSCULAR				Total
		LEVE	INTENSO	AUSENTE	NO VALORADO	
Normal	2	1	0	2	6	9
	60	0	1	0	0	1
	71	1	0	0	0	1
ALTA	354	1	0	0	0	1
	653	0	1	0	0	1
	1603	1	0	0	0	1
	1731	1	0	0	0	1
	2275	0	1	0	0	1
	2387	0	1	0	0	1
	4904	0	1	0	0	1
	Total	5	5	2	6	18

De los 7 pacientes identificados con miositis, en 3 se documentó la intensidad del dolor como leve a pesar de que en 2 de ellos los niveles séricos de CPK fueron >1000 UI/L, en rango diagnóstico de rabdomiolisis, mientras que en 1 caso de miositis con dolor intenso se reportó entre 500 y 1000 UI/L

De los 7 pacientes en quienes se confirmó el diagnóstico de miositis, se presentan las principales características clínicas a su ingreso en las tablas 6 a 8. El motivo de consulta estuvo relacionado a la presencia de fiebre y dolor. En 1 de los casos el internamiento se asoció también a datos respiratorios (tabla 6) Todos ellos presentaron inicio súbito de los síntomas, con presencia de fiebre y tos. Ninguno presentó disnea ni conjuntivitis.

Tabla 6. Pacientes con miositis e influenza. Motivo de consulta e ingreso.

Paciente	Motivo de consulta	Motivo de internamiento*
1	Fiebre, cervicalgia	ETI + taquipnea + SDR
2	Fiebre, dolor intenso Incapacidad para la marcha	Miositis
3	Incapacidad para la marcha	Miositis
4	Fiebre, dolor muscular	Miositis
5	Fiebre, dolor muscular	Miositis
6	Fiebre, tos, rinorrea Incapacidad para la marcha	ETI + miositis
7	Incapacidad para la marcha	Miositis

* ETI = paciente que cumple definición operacional de enfermedad tipo influenza
SDR = síndrome de dificultad respiratoria

Tabla 7. Pacientes con miositis e influenza. Características clínicas

Paciente	Edad años	Género	Tipo de influenza	Tiempo previo de evolución de los síntomas	CPK inicial UI/L
1	8	Masculino	B	7 días	354
2	8	Masculino	AH1N1	5 días	1731
3	6	Femenino	B	3 días	1805
4	7	Masculino	B	2 días	2275
5	5	Masculino	AH1N1	3 días	4904
6	4	Masculino	AH1N1	7 días	653
7	6	Masculino	B	3 días	211

El promedio de valores de CPK para pacientes con influenza H1N1 fue de 2429.3 UI/L mientras que para el de influenza B fue de 1161.3 UI/L, sin embargo la distribución no es homogénea por la n en cada grupo, con desviaciones muy amplias y una $p= 0.35$

Tabla 8. Pacientes con miositis e influenza. Sintomatología

Paciente	Intensidad mialgias	Irritabilidad	Ataque al estado general.	Cefalea	Diarrea	Vómitos	Dolor abdominal	Rinorrea	Odinofagia	Escalofríos	Dolor torácico	Polipnea	Artralgias
1	Leve	+	+	+	NO	+	NO	+	+	+	+	+	+
2	Leve	+	NO	+	NO	NO	NO	NO	NO	+	NO	NO	NO
3	Leve	+	+	NO	NO	NO	NO	+	NO	NO	NO	NO	+
4	Intenso	+	+	+	NO	NO	+	+	NO	NO	NO	NO	+
5	Intenso	NO	+	+	NO	NO	+	+	NO	+	NO	NO	NO
6	Intenso	+	+	NO	NO	NO	NO	+	+	+	NO	NO	+
7	Intenso	+	+	NO	+	+	NO	NO	+	+	NO	+	NO

3. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON MIOSITIS Y TRATAMIENTO

Todos fueron egresados por mejoría con estancias hospitalarias cortas que oscilaron entre 1 y 3 días (tabla 9).

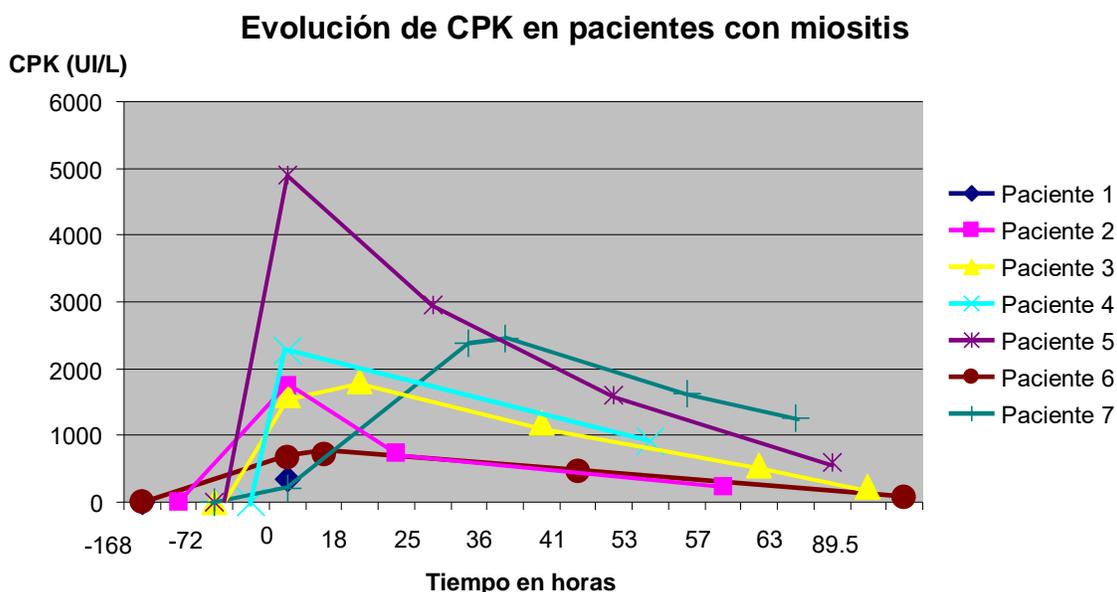
Tabla 9. Pacientes con miositis e influenza. Días de estancia hospitalaria

Paciente	Días de estancia intrahospitalaria
1	2 días
2	2 días
3	3 días
4	2 días
5	3 días
6	1 día
7	3 días

En todos los casos se registró control del dolor hasta su egreso, asociado tanto al inicio de hiperhidratación con el uso de analgésicos no esteroideos.

En 5 de los casos las cifras de CPK fueron en descenso gradual hasta su alta; sin embargo en 3 de los casos (pacientes 3, 6 y 7), se reportó un incremento de las cifras de CPK en la segunda muestra. Para los pacientes 3 y 7 esto puede correlacionar con un menor tiempo de evolución previo a su ingreso (3 días), sin embargo en el caso del paciente 6, las cifras de CPK siguieron aumentando a pesar de 7 días de evolución previa (figura 5).

Figura 5. Evolución de los valores de CPK en pacientes con miositis



No se observó relación entre el tiempo de evolución previo al ingreso o la intensidad de los síntomas con los niveles iniciales ni máximos de CPK . Independientemente de los niveles séricos de CPK, en ningún caso se documentó complicación renal ni metabólica (potasio) (tabla 10).

Tabla 10. Pacientes con miositis e influenza. Estudios de laboratorio.

Paciente	CPK* inicial	CPK* máxima	CPK* Mínima	Creatinina mg/dL	Potasio mOsm/L
1	354	-	-	0.52	NO
2	1731	1731	234	0.57	4
3	1603	1805	233	0.35	4.3
4	2275	2275	915	0.47	4.2
5	4904	4904	605	0.31	4.2
6	653	699	71	0.32	4.4
7	211	2448	211	0.29	4.4

*Valores de CPK expresados en UI/L

En relación al tratamiento recibido, todos los pacientes con influenza positivo por PCR y miositis recibieron tratamiento con aporte alto de líquidos, manteniendo todos uresis horaria mayor a 100 mlm2sc/hora durante el tratamiento.

Todos recibieron oseltamivir en dosis estandarizadas para peso (3mg/kg) de acuerdo con las guías de aviso epidemiológico de influenza ³, y en 6 de los 7 casos analgésico anti-inflamatorio (tabla 11)

Tabla 11. Pacientes con miositis e influenza. Tratamiento.

Paciente	Manejo de líquidos	Manejo del dolor	Oseltamivir
1	1680 mlm2sc día intravenoso.	Ibuprofeno 10 mgkgdosis vía oral cada 6 horas.	45 mg vía oral cada 12 horas
2	3000 mlm2sc día intravenoso.	Ibuprofeno 10 mgkgdosis vía oral cada 8 horas.	60 mg vía oral cada 12 horas
3	1950 mlm2sc día intravenoso + 1400 mlm2sc día vía oral.	Sin tratamiento para manejo del dolor.	30 mg vía oral cada 12 horas
4	3800 mlm2sc día intravenoso.	Paracetamol 10 mgkgdosis intravenoso cada 8 horas.	45 mg vía oral cada 12 horas
5	2800 mlm2sc día intravenoso.	Paracetamol 10 mgkgdosis intravenoso cada 8 horas.	45 mg vía oral cada 12 horas
6	3000 mlm2sc día por vía oral.	Ibuprofeno 10 mgkgdosis vía oral cada 8 horas.	45 mg vía oral cada 12 horas
7	3000 mlm2sc día intravenoso.	Ibuprofeno 10 mgkgdosis vía oral cada 6 horas.	45 mg vía oral cada 12 horas

L. DISCUSIÓN

Como se reporta en la literatura la miositis aguda asociada a una infección por influenza es una entidad poco común.

En nuestro estudio, la frecuencia de las mialgias en pacientes con ETI (enfermedad tipo influenza por definición operacional de sospecha por clínica) fue del doble en los pacientes con influenza positivo vs aquellos con resultado de PCR negativo (31 vs 16%). De aquellos pacientes con ETI y resultado de PCR positiva, se encontró que el 2% tuvieron un cuadro de miositis confirmado (6% de los 117 pacientes incluidos con PCR positiva para influenza y mialgias). Sin embargo, no contamos con cifras nacionales o internacionales concretas para comparar nuestra frecuencia, que, aunque baja, no es despreciable considerando la gravedad de las complicaciones potenciales. A fin de estimar la magnitud del agrupamiento de pacientes observados en el servicio, en el estudio de Cardin SP et al (4) se reportaron 35 casos en un periodo de captura de 9 años, mientras que en este trabajo se reportan 7 casos de marzo a mayo del 2017.

Para corroborar el diagnóstico de miositis, se empleó el nivel sérico elevado (>145 UI/L). Sin embargo, a pesar de la presencia de mialgias en los pacientes con ETI con reportes de PCR tanto positivos como negativos, no se realizó esta determinación hasta la mitad de la temporada y periodo de estudio (marzo 2017) e inclusive, a partir de dicha fecha, tampoco se realizó de forma sistematizada en todos los pacientes, sino a criterio de los diferentes médicos encargados. Esto implica un probable subregistro de los casos de miositis cuya magnitud no puede ser determinada, aunque impresiona que puede ser importante, ya que, sin tomar en cuenta los casos perdidos, la frecuencia de miositis incrementa de 6 a 9% (7 casos de 117 pacientes con influenza y mialgias de diciembre de 2016 a mayo de 2017 vs 7 casos de 77 pacientes incluidos con los mismos criterios de marzo a mayo del 2017).

En el artículo mencionado en la bibliografía "Clinical and laboratory description of a series of cases of acute viral myositis. Jornal de Pediatria" se reporta que el tipo de influenza que más se asocia a miositis es la tipo B; sin embargo, se encontró en esta tesis que el número de casos documentados de influenza B y H1N1 fue similar, 42% de H1N1 y 58% de B.

Los grupos etéreos que se encontraron con mayor afectación tanto en la presencia de mialgias como miositis corroboradas coinciden con lo reportado en la literatura (preescolares y escolares) con una media de edad muy similar a otros trabajos (7.2 años).

En nuestros resultados, la distribución por género corrobora la predominancia de afección en el sexo masculino, pero con una proporción mayor a la descrita (6:1 vs 3:1 reportado). Esto puede deberse al bajo número de casos en nuestro estudio.

Una limitación en este estudio es que se dependió del reporte tanto del paciente como de los padres del síntoma de mialgias y/o incapacidad para la deambulación para sospechar y buscar intencionadamente el diagnóstico de miositis, sin embargo, en los pacientes de menor edad (lactantes menores y mayores) estos síntomas puede no manifestarse como tales y generar un importante subregistro ya que no se sospecha de esta entidad.

En nuestro trabajo se encontró irritabilidad en el 60% de todos los casos de ETI, pero se documentó como manifestación clínica en el 80% de los menores a 6 años de edad. En el grupo de miositis documentadas, el 85.7% de los pacientes presentaban irritabilidad. Así, deberá considerarse que en el grupo de pacientes más pequeños, la presencia de irritabilidad debe ser interpretada como probable dolor, ya sea por cefalea y/o mialgias.

En la revisión de los expedientes de los pacientes incluidos, llama poderosamente la atención el importante subregistro del dolor y su intensidad (únicamente mencionada en el 23.9% de los casos).

No se encontró relación de los niveles de CPK con el tipo de influenza (B vs H1N1), con el cuadro clínico del paciente, evolución previa o posterior al ingreso, estancia hospitalaria ni la intensidad del dolor registrada. De los 7 pacientes identificados con miositis, en 3 se documentó la intensidad del dolor como leve a pesar de que en 2 de ellos los niveles séricos de CPK fueron >1000 UI/L, en rango diagnóstico de rabdomiolisis, mientras que en 1 caso de miositis con dolor intenso se reportó entre 500 y 1000 UI/L..

La literatura menciona que la evolución clínica de los pacientes es favorable en la mayoría de los casos; tal como ocurrió con los pacientes estudiados, los cuales requirieron máximo 3 días de hospitalización y ninguno requirió de cuidados intensivos ni se reportaron complicaciones ni secuelas coincidiendo con lo reportado en la literatura.

La presencia o ausencia de comorbilidades no pareció influenciar en el diagnóstico ni evolución de los pacientes

Al revisar el tratamiento recibido en los expedientes clínicos de los pacientes, llama la atención que siendo el motivo de ingreso el dolor muscular, en 3 de los casos los niños no requirieron de manejo analgésico una vez iniciada la terapia con hiperhidratación y oseltamivir, lo cual también ha sido reportado por otros autores.

LI. CONCLUSIONES

De los datos obtenidos en este estudio se pudieron obtener las siguientes conclusiones:

- ⇒ La frecuencia de casos encontrados en 3 meses (7) es significativamente mayor que la reportada en otras series.
- ⇒ La miositis asociada a influenza se presentó predominantemente en pacientes masculinos y en edad preescolar y escolar.
- ⇒ En los menores de 6 años de edad, la irritabilidad debe hacer sospechar la presencia de dolor muscular y no sólo cefalea y la posibilidad por lo tanto de miositis
- ⇒ El tipo de influenza, cuadro clínico, intensidad del dolor, y evolución no correlacionan con los niveles séricos de CPK.
- ⇒ Es necesario crear estrategias para sensibilizar al personal médico y paramédico que atiende a estos pacientes para establecer la rutina de utilizar escalas para valorar la intensidad del dolor en todos los pacientes, especialmente en aquellos que refieren mialgias y/o presentan irritabilidad, tanto iniciales como para el seguimiento en respuesta al tratamiento.
- ⇒ Por la falta de sistematización y criterios para la toma de niveles séricos de CPK, se considera que podemos tener un importante subregistro de casos de miositis asociada a influenza.
- ⇒ El tratamiento con hiperhidratación y oseltamivir es efectivo y parece resolver por sí mismo el dolor muscular.
- ⇒ La evolución de los cuadros de miositis asociada a influenza fue benigna en todos los casos sin aparente correlación con comorbilidades.

El propósito del estudio era describir el perfil clínico-epidemiológico de pacientes con miositis asociada a influenza, a fin de poder establecer criterios que permitieran modificar la toma de decisiones en el abordaje de estos pacientes y poder ofrecer el manejo adecuado y a tiempo para evitar complicaciones potencialmente graves. Sin embargo, el número de casos documentados fue insuficiente para poder concretar este objetivo ya que la inclusión de pacientes presentó sesgos de selección, incluyendo criterios de realización de estudios paraclínicos por lo que sólo se incluyó pacientes en aproximadamente la mitad del periodo de estudio elegido y hubo expedientes incompletos (dos de los pacientes contaban únicamente con folio de urgencias, los cuales se depuran cada 3 meses, y no se pudo corroborar toda la información).

Por lo anterior, se requiere un estudio prospectivo para poder determinar los criterios clínicos y determinar, por ejemplo, entre otros datos, desde que grado de dolor se requiere la monitorización de laboratorios, las edades en las que los datos clínicos son insuficientes para descartar la miositis como complicación y los criterios para hospitalización.

X= BIBLIOGRAFÍA

1. Nieto-Ríos J, Vega-Miranda J, Serna-Higuita L. Insuficiencia renal aguda inducida por rabdomiolisis. IATREIA. 2016;29(2).
2. Heiner J, Ball V. A Child with Benign Acute Childhood Myositis After Influenza. The Journal of Emergency Medicine. 2010;39(3):316-319.
3. Aviso Epidemiológico de Influenza. CONAVE/01/2016/Influenza/10/febrero/2016 [Internet]. 2017 [cited 6 July 2017]. Available from: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/dgae/infoepid/vig_epid_manuales.html
4. Cardin S, Martin J, Saad-Magalhães C. Clinical and laboratory description of a series of cases of acute viral myositis. Jornal de Pediatria. 2015;91(5):442-447.
5. Moon J, Na J, Kim J, Yum M, Oh J, Kim C et al. Neurological and Muscular Manifestations Associated With Influenza B Infection in Children. Pediatric Neurology. 2013;49(2):97-101.
6. Guedj R, Desguerre I, Brassier A, Boddaert N, Hubert P, Oualha M. Unusual Muscular Injury in an Infant With Severe H1N1 Infection. Pediatric Neurology. 2012;47(1):51-54.
7. Mannix R, Tan M, Wright R, Baskin M. Acute Pediatric Rhabdomyolysis: Causes and Rates of Renal Failure. PEDIATRICS. 2006;118(5):2119-2125.
8. Tan K, Jacob S, Chan K, Lee L. An overview of the characteristics of the novel avian influenza A H7N9 virus in humans. Frontiers in Microbiology. 2015;6.
9. Asian Lineage Avian Influenza A (H7N9) Virus | Avian Influenza (Flu) [Internet]. Cdc.gov. 2017 [cited 7 July 2017]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/h7n9-virus.htm>

X ⇒ CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES													
Actividad	2016			2017									
	Oc t	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May o	Ju n	Jul	Ago	Sep t	Oct
Búsqueda bibliográfica	X	X											
Marco teórico- Antecedentes			X	X	X								
Planteamiento del problema						X							
Justificación							X						
Objetivos								X					
Material y métodos									X				
Análisis estadístico										X			
Entrega de Protocolo											X		
Procesamiento de Información											X		
Análisis de resultados												X	
Presentación de tesis													X

L-J "TABLA DE VARIABLES 'f5 B9LC'%"

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN DE LA VARIABLE.
EDAD	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Cuantitativa de Intervalo	DÍA. MES. AÑO
FECHA INGRESO	Fecha de ingreso del paciente al servicio de urgencias INP.	Cuantitativa	DÍA. MES. AÑO
MIALGIAS	Designa un dolor más o menos intenso y prolongado, puede ser localizado o difuso y afectar a cualquier músculo estriado esquelético del cuerpo humano.	Nominal Dicotómica	1= SI 2= No
DOLOR MUSCULAR	Sensación molesta en uno o varios grupos musculares.	Nominal Dicotómica	1=LEVE 2=INTENSO 3=NO 4=NO VALORADO 5=SIN DATOS
CPK	La creatinfosfocinasa, también llamada creatincinasa o simplemente CPK es una enzima que se halla en el músculo estriado, tanto miocárdico como esquelético, además del tejido cerebral. Su elevación señala usualmente una lesión celular grave y en consecuencia, es de utilidad pues se halla elevada en enfermedades musculares como la distrofia muscular progresiva, o cuando ha existido o existe un daño con subsecuente destrucción celular de las fibras musculares, tal es el caso en la rabdomiolisis.	Cuantitativa de Intervalo	Niveles de CPK 26-145 UI/L
GÉNERO	Conjunto de peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos	Nominal Dicotómica	1= Femenino 2= Masculino
FIEBRE	Aumento de la temperatura corporal igual o mayor a 38°C	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
TIPO DE VIRUS DE INFLUENZA	Clasificación del tipo de virus en base a la proteínas, A, B y C; a su vez el tipo A se dividirá con respecto a las proteínas de membrana 9 neuroaminidasas (las más frecuentes N1, N2 y N3) y 15 hemaglutininas conocidas	Nominal	1=AH1N1 2=AH3N2 3=B 4= INF A 5= A+ B
TRATAMIENTO CON OSELTAMIVIR	Es un antiviral cuyo mecanismo de acción es inhibir la neuroaminidasa para evitar la reproducción del virus en el tracto respiratorio.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No 3= Sin datos

URESIS	La diuresis es la secreción de orina tanto en términos cuantitativos como cualitativos. También se define como la cantidad de orina producida en un tiempo determinado. Menores de 10 kg: 1 a 5 ml/kg/hora. Mayores de 10 kg: 10-50 ml/m ² sc/hora.	Nominal Dicotómica	1=normal 2=disminuida 3=aumentada
TIEMPO DE EVOLUCIÓN PREVIO AL INGRESO	Es el tiempo transcurrido desde que inició el cuadro clínico hasta que es hospitalizado.	Cuantitativa de intervalo	Días
ESTANCIA INTRA HOSPITALARIA	Es el tiempo transcurrido desde su ingreso al hospital hasta su egreso.	Cuantitativa de intervalo	Días
TOS	Reflejo complejo que permite liberar la vía aérea de secreciones o partículas, así como evitar la aspiración de cuerpos extraños, mediante la espiración violenta.	Nominal dicotómica	1= Si 2= No
RINORREA	Flujo o emisión abundante de líquido por la nariz, generalmente debido a un aumento de la secreción nasal.	Nominal dicotómica	1= Si 2= No
ODINOFAGIA	Dolor en la garganta al momento de deglutir.	Nominal dicotómica	1= Si 2= No
ATAQUE AL ESTADO GENERAL	Sensación de malestar general, el paciente se encuentra con astenia, adinamia.	Nominal dicotómica	1= Si 2= No
DISNEA	Signo clínico que permite identificar dificultad respiratoria.	Nominal dicotómica	1= Si 2= No
IRRITABILIDAD	Signo clínico que denota estado mental alterado en el paciente.	Nominal dicotómica	1= Si 2= No
DIARREA	Disminución en la consistencia de las evacuaciones y/o aumento en el número de las evacuaciones.	Nominal dicotómica	1= Si 2= No
DOLOR TORÁCICO	Sensación de molestia localizada en la zona comprendida entre el diafragma y la base del cuello.	Nominal dicotómica	1= Si 2= No
ESCALOFRÍOS	Temblor involuntario y repentino asociado a una sensación de frío, asociado al inicio de la fiebre.	Nominal dicotómica	1= Si 2= No
CEFALEA	Dolor de cabeza	Nominal dicotómica	1= Si 2= No
ARTRALGIAS	Dolor de articulaciones	Nominal dicotómica	1= Si 2= No

VÓMITO	Expulsión violenta y espasmódica del contenido del estómago a través de la boca.	Nominal dicotómica	1= Si 2= No
POLIPNEA	Frecuencia respiratoria mayor a los parámetros normales para la edad del paciente.	Nominal dicotómica	1= Si 2= No
DOLOR ABDOMINAL	Sensación de molestia en la región por debajo del diafragma hasta la sínfisis del pubis.	Nominal dicotómica	1= Si 2= No
CONJUNTIVITIS	Inflamación de la conjuntiva ocular.	Nominal dicotómica	1= Si 2= No
CIANOSIS	Coloración azulada de la piel, mucosas y lecho ungueales debida a disminución de la concentración de oxígeno en sangre.	Nominal dicotómica	1= Si 2= No
DEFINICIÓN OPERACIONAL DE MIOSITIS	Dolor bilateral en pantorrillas que puede llegar a ser tan severo que el paciente no quiere caminar. Tiene una duración aproximada de 1 semanas.	Nominal	1= Si 2= No 3= No valorado 4= Sin datos
INCAPACIDAD PARA LA MARCHA	Limitación para la movilidad de las piernas para desplazarse.	Nominal	1= Si 2= No 3= No valorado 4= Sin datos
CREATININA	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre de los vertebrados y que se excreta por la orina.	Cuantitativa de Intervalo	Niveles de creatinina. 0.5-08 mg/dl.
POTASIO	El potasio es el catión mas importante de la célula y su metabolismo mantiene estrecha relación con la actividad celular. La principal función fisiológica del potasio es la conservación de la excitabilidad de algunas células, siendo los trastornos en el tejido excitable los que suelen crear problemas clínicos agudos.	Cuantitativa de Intervalo	Niveles de potasio. 3.7-5 mmol/L
INMUNO SUPRESIÓN	Disminución o anulación de la respuesta inmunológica ya sea por enfermedades o bien tratamientos médicos.	Nominal dicotómica	1= Si 2= No
VIH/SIDA	Enfermedad infecciosa, causada por el virus de inmunodeficiencia humana, que se transmite por vía sexual, a través de la sangre o de la madre al feto y ocasiona inmunosupresión.	Nominal dicotómica	1= Si 2= No
OTRAS CONDICIONES	Otras comorbilidades no especificadas.	Nominal dicotómica	1= Si 2= No

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	Patología del corazón como malformaciones congénitas.	Nominal dicotómica	1= Si 2= No
OBESIDAD	Estado patológico que se caracteriza por un exceso o una acumulación excesiva de grasa.	Nominal dicotómica	1= Si 2= No
INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA	Pérdida progresiva e irreversible de la función del riñón.	Nominal dicotómica	1= Si 2= No
HOSPITALIZACIÓN	Ingreso del paciente a un servicio del hospital para recibir la atención médica.	Nominal dicotómica	1= Si 2= No
EVOLUCIÓN	Cambio de un estado a otro del paciente.	Nominal dicotómica	1= Caso grave 2= Caso no grave 3= En tratamiento 4=Seguimiento domiciliario.
DIAGNÓSTICO DE NEUMONÍA	Confirmación de la presencia de infección a nivel pulmonar.	Nominal dicotómica	1= Si 2= No 3= Sin datos
DIAGNÓSTICO PROBABLE	Sospecha de la presencia de enfermedad tipo influenza.	Nominal dicotómica	1=Enfermedad tipo influenza 2= Infección aguda grave respiratoria