

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CMN SXXI

TESIS

FRECUENCIA Y CURSO CLÍNICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INFLUENZA A H1N1 EN EL HOSPITAL DE PEDIATRIA DE CMN SXXI

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MÉDICA

TESISTA: Dra. Yazmín del Carmen Fuentes Pacheco.
RESIDENTE DE 4º AÑO DE ESPECIALIDAD PEDIATRIA MÉDICA.

ASESOR: Dr. Guillermo Vázquez Rosales. MEDICO PEDIATRA CON ESPECIALIDAD EN INFECTOLOGIA.

CO-ASESOR: Dr. Eric Flores Ruiz. MEDICO PEDIATRA CON ESPECIALIDAD EN INFECTOLOGIA.

CO-ASESOR: Dra. Abigail Meza Chávez. MEDICO CON ESPECIALIDAD EN EPIDEMIOLOGIA CLÍNICA.

LUGAR DONDE SE REALIZÓ EL PROYECTO:

Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI.



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.

INDICE

ANTECEDENTES	3
JUSTIFICACION	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
• Pregunta de Investigación	
OBJETIVOS	11
• Objetivo General	
• Objetivos Específicos	
PACIENTES Y METODOS	12
• Criterios de Inclusión	13
• Criterios de Exclusión	13
• Criterios de Eliminación	13
TAMAÑO DE MUESTRA	14
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	15
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	33
CONCLUSIONES	37
BIBLIOGRAFIA	38
ANEXO	42

RESUMEN ESTRUCTURADO

Fuentes-Pacheco YC, Vázquez-Rosales G, Flores-Ruiz E, Meza-Chávez A. "FRECUENCIA Y CURSO CLÍNICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INFLUENZA A H1N1 EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DE CMN SXXI"

Antecedentes. El virus de influenza A (H1N1) 2009, es un nuevo virus de influenza que provoca infección y enfermedad en los seres humanos.¹ Se han descrito cohortes de pacientes pediátricos críticamente enfermos, pero no se tiene una descripción completa del espectro clínico.

Objetivo. Conocer la proporción y curso clínico de la infección por virus de Influenza A H1N1 en el Hospital de Pediatría de CMN SXXI en pacientes que acudieron por ETI. **Diseño.** Estudio transversal analítico. **Pacientes.** Lugar: Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI. Universo de estudio: Pacientes sospechosos de infección por el virus de Influenza A (H1N1). El periodo de estudio fue de 1 año (Abril 2009 - Marzo de 2010).

Análisis estadístico: estadística descriptiva, Chi-cuadrada de Mantel-Haenzel y U Mann-Whitney. **Resultados.** Se encontraron 217 casos de ETI que cumplieron los criterios de inclusión. El mayor número de casos (68.8%) sucedieron de Septiembre - Noviembre de 2009. En 64 de 127 (50.4%) pacientes a quienes se les realizó prueba confirmatoria por RT-PCR el resultado fue positivo; de éstos, se hospitalizó el 62.2% (43) con estancia hospitalaria mediana de 6 días, en 48.4% había antecedente de enfermedad crónica: patología pulmonar principalmente (25.6%). Los datos clínicos en los pacientes confirmados fueron: fiebre (98%) y síntomas respiratorios: tos (85.9%), rinorrea (56.3%) y dificultad respiratoria (42.2%). La letalidad asociada a infección por el virus de Influenza A H1N1 fue de 15.6% (10 pacientes); en 7 de ellos se diagnosticó Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda como causa de muerte. El tiempo transcurrido desde el inicio del padecimiento hasta su revisión; así como al inicio del tratamiento y la diferencia en tiempo desde la primera consulta a la subsecuente, fue mayor en los pacientes que fallecieron. **Conclusión.** La infección por virus de influenza A H1N1, se comportó agresivamente en la población pediátrica atendida, con gran afectación respiratoria en los casos confirmados que fallecieron.

ANTECEDENTES

Introducción.

El virus de influenza A (H1N1) 2009, es un nuevo virus de influenza que provoca infección y enfermedad en los seres humanos. Este nuevo virus se detectó por primera vez en los Estados Unidos en Abril de 2009 y se transmite entre seres humanos, probablemente de la misma manera en que se diseminan los virus comunes de la influenza estacional.¹

Epidemiología.

El 21 de Abril de 2009, los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC) alertaron de la existencia de 2 casos confirmados de influenza asociados a un nuevo virus en Estados Unidos, en 2 niños residentes del condado de San Diego, California, en la frontera con México.^{2,3,4,5}

Desde Marzo de 2009, se habían detectado en México brotes de enfermedad respiratoria aguda y un aumento en las notificaciones de pacientes con síndromes gripales en varias zonas del país. La Secretaría de Salud de México comunicó el 23 de Abril a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) varios casos confirmados de enfermedad respiratoria grave debida a infecciones por virus de influenza tipo A (H1N1) de origen porcino (S-OIV, swine-origin influenza virus). La mayoría de los casos reportados entonces, fueron a partir de brotes de infección respiratoria aguda grave (IRAG) que ocurrieron en los estados de Oaxaca, México Distrito Federal, San Luís Potosí, Baja California (ciudad de Mexicali). El grupo de edad más afectado fue el de los individuos menores de 45 años. La secuenciación genética del virus reveló que los pacientes estaban infectados con la misma cepa identificada en los 2 niños diagnosticados en California.^{2,6}

El 25 de Abril del mismo año, la OMS calificó este brote epidémico por un nuevo virus de influenza A H1N1 (A [H1N1]v, denominación adoptada por el ECDC), como urgencia de salud pública de importancia internacional.²⁹ Dos días después, el 27 de Abril, la OMS elevó el nivel de alerta pandémica a la fase 4, tras verificar una transmisión interhumana capaz de causar brotes a nivel comunitario, y posteriormente, el día 29 de Abril lo elevó a fase 5, después de verificar la difusión interhumana del

virus en al menos 2 países de una región de la OMS.² En China, los primeros 3 casos se diagnosticaron entre el 10 y 15 de Mayo de 2009.⁷

Finalmente, el 11 de Junio, la OMS estableció la fase 6 de alerta pandémica tras constatar la existencia de transmisión elevada y sostenida del virus en el mundo.²

Desde entonces, en todo el hemisferio norte se han notificado casos de forma continua, y durante la semana 50-51 la actividad de la pandemia disminuyó en la mayoría de los países. En el hemisferio sur, la onda pandémica de gripe ha transcurrido de Mayo a Octubre, con un pico estacional entre los meses de Junio y Julio.^{2,8}

Desde Abril hasta Septiembre de 2009, los índices de hospitalización por casos de influenza A (H1N1) 2009 confirmados por laboratorio eran 4.5 veces más altos entre los niños < 2 años, 2 veces más altos entre los niños de 2 a 4 años, y 1.6 veces más altos entre los niños de 5 a 17 años que entre los adultos.^{1,2} En Estados Unidos, en un estudio realizado de Mayo a Junio de 2009 de pacientes hospitalizados, reportaron que 45% de 272 pacientes eran menores de 18 años de edad, y sólo el 5% fueron mayores de 65 años.⁵ En Perú, los grupos de edad con mayor número de casos fueron entre 5 y 14 años, en segundo lugar entre los 15 y 24 años.⁹ En Australia y Nueva Zelanda se identificaron niños y adultos de 25 a 64 años de edad como grupos de alto de riesgo.¹⁰ En España, hasta el 23 de septiembre, se habían notificado 36 casos de personas fallecidas, con edad media de 41.64 años y un rango de 10 a 85 años.¹¹ En Argentina, en un estudio realizado de 6 hospitales pediátricos, la edad media fue 10 meses, 75% fueron menores de 2 años y 60% menores de 1 año de edad, 9 de 13 niños (69%) que fallecieron presentaban enfermedad de base; especialmente asma, enfermedad pulmonar crónica o enfermedad neurológica.²⁸ La mayoría de los casos graves de infección por el virus de Influenza A (H1N1) se han presentado en personas jóvenes y adultos menores de 60 años, predominando en el rango de 35 a 45 años;^{1,2} en general, la frecuencia en niños es 2 veces mayor que en adultos (< 15 años de edad: 61% y > 15 años: 29%).³¹

Para el 30 de Agosto de 2009, había más de 116,046 casos con 2234 muertes en América y 277,607 casos documentados con al menos 3,205 muertes en el mundo.^{10,13,14} Para el 20 de Septiembre de 2009, la infección por el virus A (H1N1) había sido identificado en 191 países y territorios.⁵ Hasta el día 11 de Octubre de 2009, en todo el mundo se habían detectado unos 399,232 casos confirmados y 4.735 fallecimientos.

Todos los virus pandémicos A (H1N1) 2009 analizados hasta la fecha han sido antigénica y genéticamente similares al A/California/7/2009. ¹⁵ En México, la mayoría de los casos críticos ocurrieron entre 18 de marzo de 2009 y 01 de Junio de 2009 con 5,029 casos y se documentaron 97 defunciones. ⁴

En el Distrito federal, existió incremento de los casos de Infección respiratoria aguda durante las semana 17 (105,797 casos, con incremento en 60,076 casos respecto al año 2008) y, con repunte nuevamente a la semana 40 (70,198 casos, incremento de 22,380 casos respecto al año previo). Hasta la semana 26 se reportaron infección por el virus de Influenza A (H1N1) en: Distrito Federal (2,132), Yucatán (1,492) y Chiapas (1,228). Con cambio durante el seguimiento en la semana 26 y hasta la 31, predominando los casos en Chipas (3,459) y en 2º lugar Yucatán, seguido de D.F. En la semana 40, el mayor número de casos se registró en el Distrito Federal con 4,480 casos manteniéndose elevado hasta la semana 52. Al realizarse una evaluación global, hasta la semana 52 se registraron en: Distrito Federal: 7,805 casos, en San Luis Potosí: 4,313, Edo de México: 4,288, Jalisco: 4,060, Nuevo León: 3,902, Chiapas: 3,653 y Yucatán 3,268. Reporte final de 68,611 casos sin predominio de sexo (33,687 mujeres y 34,924 hombres). ³⁰

Un estudio retrospectivo realizado por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de la SSA, del 24 de Marzo al 01 de Junio 2009, en 6 hospitales utilizados como centros de referencia; 58 pacientes fueron hospitalizados (29 casos confirmados); de los cuales sólo 2 niños (10 y 14 años) fueron incluidos. ⁴ En el Hospital Infantil de México, en un periodo comprendido del 16 de abril al 31 de mayo de 2009, sólo 16 de los casos sospechosos (5%) se confirmaron como positivos al virus de Influenza A (H1N1) mediante prueba de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (PCR-TR). ²⁶ Se concluye que la enfermedad afecta al grupo de pacientes jóvenes y que la fiebre (100%) y síntomas respiratorios: tos, disnea y sibilancias (81-98%) estuvieron presentes en la mayoría de los casos. ^{4,16}

Virus de influenza A (H1N1).

Los Virus Influenza tienen como material genético 8 segmentos de ARN y pertenecen a la familia Orthomyxoviridae. Existen 3 tipos de Virus Influenza: A, B y C. Los virus Influenza A se clasifican en subtipos de acuerdo a dos enzimas importantes: la Hemaglutinina (H del 1 al 16) y la Neuraminidasa (N del 1 al 9). En el hombre solo se han reconocido cuatro tipos de hemaglutinina (H1, H2, H3 y H5) y dos tipos de

neuraminidasa (N1 y N2).^{17,18} Por sus características genéticas el virus de influenza es capaz de sufrir mutaciones en su genoma en forma aleatoria o bien de realizar recombinaciones de su material genético con virus de influenza de diferentes especies.²

Se desconoce con precisión el origen del virus de Influenza A (H1N1), la secuenciación del genoma del agente etiológico hecha en el CDC establece que es un virus Influenza A recombinante con secuencias genómicas provenientes de virus porcino, humano y aviar (H1N1 virus S-OIV).¹⁷ El análisis filogenético de los diferentes fragmentos genómicos del virus de Influenza A (H1N1) muestra un cuádruple origen. En una fase final parece haberse producido una modificación de un virus porcino A H1N1 con un rearreglo triple (linaje clásico porcino norteamericano, linaje aviar norteamericano y linaje humano H3N2) que había emergido en Norteamérica en la década de 1990, y que ha sustituido los segmentos correspondientes a los genes de la proteína matriz y de la neuraminidasa por los del virus porcino A (H1N1) de linaje euroasiático (rearreglo cuádruple).^{2,17}

Probablemente la transmisión inicial a humanos del virus de Influenza A (H1N1) sucedió varios meses antes del inicio del brote y el reagrupamiento genético entre los diferentes linajes porcinos ha tenido lugar años antes de su aparición en humanos.¹⁷

Mecanismo de transmisión.

El mecanismo de transmisión del virus de Influenza A (H1N1) es el mismo que el de la gripe estacional. Se transmite con cierta facilidad por vía aérea, por medio de las gotas que se expulsan al toser o estornudar, fundamentalmente por gotas de Flüge, de hasta 10 mm, que pueden permanecer hasta 30 min en el aire en suspensión antes de depositarse sobre superficies. También puede transmitirse por contacto directo al tocar objetos contaminados con secreciones de una persona infectada.^{2,17,18}

El virus puede persistir durante horas, en particular en un medio frío y con poca humedad.¹⁷ Ha sido difícil definir el periodo de incubación del virus; un análisis de 642 casos en Estados Unidos sugiere un periodo de incubación de 2 a 7 días. En un estudio realizado en China, con 127 pacientes, el periodo de incubación fué de 2 días con un rango de 1-7 días.⁷ El período de transmisibilidad va desde un día antes del inicio de síntomas hasta 7 días tras el inicio de éstos (10 días en niños), o al menos 24 h después de que los síntomas acaben, si duran más de 7 días.¹⁷

Cuadro clínico.

El virus de Influenza A (H1N1) puede causar todo el espectro de infección típico de los virus gripales, desde cuadros de vías respiratorias superiores con escasa repercusión general, y cuadros gripales típicos, con fiebre elevada con duración de 3 días (media 1-11 días), malestar intenso, tos, artromialgias (enfermedad tipo Influenza ETI) y hasta neumonías; con o sin desarrollo de insuficiencia respiratoria.^{2,15,17,19} En un análisis retrospectivo realizado en la Cd de México, de una serie de 38 pacientes que fallecieron entre el 7 de Abril al 28 de Abril de 2009, previamente sanos la mayoría de ellos; 18.4% con enfermedad crónica de base, 23.7% fueron obesos. Ninguno recibió la vacunación estacional de Influenza; presentaron tos (92%), fiebre (86.8%) y malestar general (73.3%).¹² Se han reportado vómitos y diarrea más a menudo con la influenza A (H1N1) 2009 que con la influenza estacional.¹

Las alteraciones en exámenes de laboratorio fueron: incremento del nivel de DHL, cuenta total de leucocitos en límites normales o bajos (menor 4000/mm³) con linfopenia (menor 1,500/mm³), transitoria; e incremento de creatin-fosfoquinasa (CPK).^{1,2,7,18,20}

La complicación principal de la infección es la neumonía severa;^{5,9,17,21,22} La frecuencia de neumonía se ha estimado en el 0,4% en Alemania.²⁷ La forma predominante de presentación es la de neumonía viral primaria, con infiltrado radiológico intersticial bilateral o en parches, aunque se han descrito neumonías con infiltrado lobular.^{22,20} En los casos graves, la neumonía tiene frecuentemente un curso rápidamente progresivo, con desarrollo de insuficiencia respiratoria grave en pocos días, con tiempo promedio del inicio de la enfermedad a la muerte de 8 días (rango de 4-18 días).^{12,22} Se han descrito complicaciones neurológicas de la infección por el virus de Influenza A (H1N1) en 4 niños, en forma de cuadros convulsivos con o sin encefalopatía acompañante pero sin secuelas.²³

Diagnóstico.

La técnica recomendada para el diagnóstico rápido y específico es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, comercializada a partir del protocolo desarrollado por los CDC, que utiliza iniciadores y sondas específicos para detectar un fragmento del gen de la hemaglutinina y de la proteína M2 del virus de Influenza A (H1N1) con especificidad del 98%, siempre que la muestra sea adecuada.²

Existe mucha controversia en cuanto a la utilización para el diagnóstico de técnicas rápidas de detección de antígeno, como las inmunocromatográficas, que ofrecen una buena especificidad (en general superior al 90%), pero con datos de sensibilidad para el diagnóstico de gripe por el virus de Influenza A (H1N1) muy deficitarios, en general inferiores al 50% (entre el 12 y el 67%, según los estudios), menores que para la gripe estacional.²

La muestra más adecuada para el diagnóstico es el aspirado nasofaríngeo o exudado nasofaríngeo.^{2,17,18} Debe recogerse preferiblemente en las primeras 48 h tras el inicio de la sintomatología. Si no se va a procesar inmediatamente, debe conservarse un máximo de 48h refrigeradas a 4°C o a temperaturas inferiores a -70°C si la demora es mayor.²

Tratamiento.

El virus de Influenza A (H1N1) es resistente a amantadita y rimantadina, pero sensible a los inhibidores de la neuraminidasa como oseltamivir y zanamivir; siendo su principal mecanismo de acción bloquear la salida de las células de los virus replicados, aunque se han descrito cepas resistentes, principalmente en inmunodeprimidos y en personas que recibieron profilaxis.^{1,5,16,17,24,25}

En general, el tratamiento con un agente antiviral, en caso de ser indicado, debe comenzar tan pronto como sea posible una vez iniciados los síntomas típicos de una enfermedad similar a la influenza.¹

El Oseltamivir fue aprobado por la FDA para el tratamiento y prevención de Influenza en adultos y niños mayores de 1 año de edad. Zanamivir fue aprobado por la FDA como tratamiento de Influenza en adultos y niños mayores de 7 años de edad quienes permanecieron sintomáticos por más de 2 días, y para profilaxis de Influenza en adultos y niños mayores de 5 años de edad.¹⁹

El tratamiento es más eficaz cuando se comienza en las primeras 48 h y la duración aconsejada es de 5 días.²

JUSTIFICACIÓN

La infección por el virus de Influenza A (H1N1) es de reciente aparición, con alto grado de morbilidad en nuestra población, principalmente en el grupo pediátrico y con un grado importante de mortalidad a nivel mundial en este mismo grupo etario.

Dado que existe poca información al respecto; en nuestra Hospital se considera necesario conocer la frecuencia de infección por el virus de Influenza A (H1N1), así como, caracterizar el cuadro clínico de inicio y la evolución de la enfermedad, con el fin de promover medidas que contribuyan a identificar en etapa temprana la infección por el virus de Influenza A (H1N1), y establecer guías de tratamiento encaminadas a disminuir morbi-mortalidad y costos hospitalarios.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál fue la proporción de infección por el virus de Influenza A (H1N1) en el Hospital de Pediatría de CMN SXXI durante los meses de Abril al 31 de Marzo de 2010, en pacientes con ETI?

¿Cuáles son las características clínicas de la infección por virus de influenza A (H1N1) en los pacientes atendidos en el Hospital de Pediatría?

¿Cual fue la letalidad asociada a la infección por el virus de Influenza A (H1N1) en los pacientes atendidos en el hospital?

¿Existen diferencias entre los pacientes internados por influenza H1N1 que no fallecieron y aquellos que se hospitalizaron y fallecieron, en cuanto a: patología pulmonar previa, inmunodeficiencia, tiempo de evolución del inicio del padecimiento hasta el inicio de antiviral, tiempo desde el inicio del padecimiento hasta su admisión a UTIP, tiempo desde el inicio del PA a establecimiento de dificultad respiratoria, tiempo con persistencia de la fiebre desde el inicio del padecimiento, frecuencia respiratoria a su ingreso sin fiebre, saturación de O₂ a su ingreso, PO₂ menor a 80mmHg en la primera gasometría realizada, radiografía de tórax con datos de SIRA en cualquier momento de su evolución, presencia de leucopenia y/o linfopenia en cualquier momento, intervalo de tiempo entre el inicio del antiviral y el inicio de antibiótico?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- Conocer la proporción y curso clínico de la infección por el virus de Influenza A (H1N1) en pacientes atendidos en el Hospital de Pediatría de CMN SXXI.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Conocer la proporción de la infección por el virus de Influenza A (H1N1) por grupo de edad y sexo en pacientes que acudieron por ETI.
- Establecer la presentación clínica de la infección, identificando signos y síntomas de la enfermedad en los pacientes que fueron atendidos en el hospital de Pediatría de CMN SXXI.
- Conocer la letalidad asociada a la infección por el virus de Influenza A (H1N1) en el Hospital de Pediatría de CMN SXXI.
- Establecer las diferencias entre los pacientes que fallecieron y los que se hospitalizaron y no fallecieron por Influenza A (H1N1), en cuanto a: patologías previas, tiempo de evolución de la enfermedad hasta el establecimiento de dificultad respiratoria, ingreso a UTIP, valores gasométricos, radiografía de tórax, biometría hemática, y tratamiento establecido.

MATERIAL Y MÉTODOS

Lugar donde se realizó el estudio: Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, que es una Unidad Hospitalaria de Tercer Nivel de atención en Pediatría, y que recibe pacientes procedentes de Distrito Federal, del Sur del Valle de México y de los Estados de Morelos, Guerrero, Querétaro y Chiapas.

Diseño: Transversal analítico.

Universo de estudio: Todos los pacientes que fueron captados como sospechosos de infección por el virus de Influenza A (H1N1) o ETI. Se obtuvieron los datos de pacientes con sospecha o confirmación de infección por Influenza A (H1N1) a partir de los informes del Servicio de Epidemiología Hospitalaria, Admisión Continua y pacientes registrados en el área asignada para su tratamiento en 3er piso de la Unidad y posteriormente la revisión de expedientes en el archivo clínico. El resultado de la prueba confirmatoria fue obtenido del listado existente en el Servicio de Epidemiología Clínica del Hospital de Pediatría. Se formaron tres grupos de pacientes:

1. Pacientes confirmados con infección por el virus de Influenza A H1N1 (RT-PCR positiva). El cual se dividió en dos grupos: no hospitalizados y hospitalizados. Este último se dividió para su análisis en pacientes que fallecieron y que no fallecieron.
2. Pacientes con diagnóstico descartado de infección por el virus de Influenza A H1N1 (RT-PCR negativa)
3. Pacientes con sospecha clínica de infección pero en los cuales no se realizó determinación de RT-PCR.

El periodo de estudio comprendió 1 año, desde la detección del primer caso confirmado en Abril de 2009 al 31 de Marzo de 2010.

La información se recolectó en una hoja (Anexo); considerando: sexo, edad, estado de salud previo, estado de inmunización previo contra influenza, tiempo de evolución, signos, síntomas, prueba rápida, prueba confirmatoria,

exámenes de laboratorio, imagen radiográfica, tratamiento, evolución clínica durante su estancia y curación ó muerte.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Todos aquellos pacientes con sospecha clínica (ETI) o confirmación de infección por el virus de Influenza A (H1N1).
- Menores de 18 años.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes en quienes no se sospechó infección por el virus de Influenza A (H1N1).

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes en quienes no fue posible obtener la información completa.
- Pacientes en los cuales se diagnosticó Influenza estacional por prueba confirmatoria; no la infección producida por el virus de Influenza A (H1N1)
- Pacientes en los cuales se diagnosticó otro agente etiológico causante de la infección respiratoria.

TAMAÑO DE MUESTRA

El universo de trabajo comprendió a todos los pacientes que se reportaron como caso sospechoso de infección por el virus de Influenza A (H1N1) o ETI durante el periodo de Abril de 2009 con el primer caso sospechoso al 31 de Marzo de 2010.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Unidades de medición o categoría	Tipo de variable / Escala
SEXO	Conjunto caracteres, anatómicos fisiológicos que distinguen al hombre de la mujer entre los individuos de una misma especie.	Género referido en el expediente	Masculino Femenino	Universal Cualitativa nominal
EDAD.	Tiempo que ha transcurrido desde su nacimiento a la fecha actual.	Número de años y meses anotados en el expediente	Años y meses.	Universal Cuantitativa continua
Vacunación contra Influenza estacional	Aplicación de vacuna contra influenza (inactivada), que contiene 3 virus de Influenza; mismos que cambian cada año con base en las actividades de vigilancia internacional y las estimaciones de los científicos para virus circulantes en un año en particular.	Aplicación previa de vacuna contra influenza estacional (inactivada) registrado en el expediente.	Sí y No	Cualitativa nominal dicotómica
Tiempo de estancia hospitalaria	Tiempo de permanencia en una Unidad hospitalaria establecido en días desde el ingreso hasta el egreso de la misma.	Tiempo de permanencia en la Unidad Hospitalaria durante su manejo.	Días	Cuantitativa continua
Resultado de prueba rápida de Influenza A H1N1	Reporte de la prueba establecida para la detección rápida de antígenos, como las cromatográficas.	Reporte de la prueba cromatográfica (Quickvue ifnluenza A+B test) positivo o negativo para influenza A.	Positivo o negativo	Cualitativa nominal dicotómica
Comorbilidad	La coexistencia en un mismo individuo de enfermedad inicial y complicaciones asociadas o enfermedades concomitantes.	La presencia de enfermedades como: neumológica (asma, displasia broncopulmonar, fibrosis quística, etc), neurológica (parálisis cerebral infantil), Inmunodeficiencia	Neumológica, neurológica, otras como inmunodeficiencia.	Cualitativa nominal polidicotómica
Obesidad	Enfermedad en la cual las reservas naturales de energía, almacenadas en el tejido adiposo, se incrementa y se asocia a ciertas condiciones de salud o un incremento de la mortalidad. En niños se caracteriza por IMC/E incrementado para sexo y edad correspondiente	Soprepeso: IMC/E > 75%, Obesidad: IMC/E > 85%, Obesidad grave: IMC/E >95%, para sexo y edad correspondiente. El peso y la talla se obtuvieron del expediente clínico para determinar el IMC.	Sobrepeso, Obesidad y Obesidad grave.	Cualitativa ordinal

Dificultad respiratoria	Es una experiencia subjetiva de malestar, ocasionado por la respiración que engloba sensaciones cualitativas distintas que varían en intensidad.	Datos de dificultad respiratoria leve: taquipnea, aleteo nasal y tiraje intercostal bajo. Moderada: taquipnea, alteo nasal, tiraje intercostal y disociación toracoabdominal Severa: taquipnea, alteo nasal, tiraje intercostal grave, con retracción xifoidea y quejido espiratorio.	Leve Moderada Severa	Cualitativa ordinal
Caso sospechoso de infección por el virus de Influenza A (H1N1) o Enfermedad tipo influenza (ETI)	Cualquier persona con: fiebre (>38°C), tos, y cefalea. Más: rinorrea, coriza, artralgia, mialgia, postración, odinofagia, dolor abdominal, o congestión nasal. En niños menores de 5 años, la irritabilidad sustituye la cefalea.	Cualquier paciente pediátrico que presente fiebre > 38°C + datos de infección respiratoria aguda (malestar general, rinorrea, coriza, odinofagia, cefalea, irritabilidad), acompañado o no de dificultad respiratoria.	Sí y No	Cualitativa nominal dicotómica
Caso confirmado de infección por el virus de Influenza A(H1N1)	Cualquier persona con ETI que en una muestra respiratoria presente un resultado positivo para Influenza A (H1N1) por PCR transcriptasa inversa en tiempo real (PCR-rRT) o aislamiento viral en cultivo nasofaringeo.	Paciente pediátrico con ETI que en una muestra respiratoria presente un resultado positivo para Influenza A (H1N1) por PCR transcriptasa inversa en tiempo real (PCR-rRT).	Sí y No	Cualitativa nominal dicotómica
Cuenta de leucocitos en biometría hemática	Cuenta total de glóbulos blancos en una muestra sanguínea.	Cuenta total de glóbulos blancos en una muestra sanguínea, revisado en expediente clínico.	Número de leucocitos/m ³	Cuantitativa continua
Porcentaje de linfocitos en biometría hemática	Porcentaje de linfocitos en una cuenta total de leucocitos en una muestra sanguínea	Porcentaje de linfocitos en una muestra sanguínea, revisado en expediente clínico.	Por ciento	Cuantitativa continua
Cifra de proteína C reactiva (PCR)	Es la determinación de una proteína plasmática de fase aguda cuyo nivel incrementa durante los procesos inflamatorios.	Determinación de PCR que aparezca en el expediente al ingreso o durante el internamiento.	miligramos/decilitro (mg/dL)	Cuantitativa continua
Cifra de velocidad de sedimentación globular (VSG)	Prueba diagnóstica que consiste en medir la velocidad con la que sedimentan los glóbulos rojos en un periodo determinado de tiempo (1h).	Determinación de VSG que aparezca en el expediente al ingreso o durante el internamiento.	Milímetros /h (mm/h).	Cuantitativa continua
Cifra de Creatin-fosfo quinasa (CPK)	Enzima presente presente tanto en tejido muscular como cardiaco que se utiliza como modo de medida confiable de enf inflamatorias musculares.	Determinación de CPK que aparezca en el expediente al ingreso o durante el internamiento.	Unidades /Litro (U/L).	Cuantitativa continua
Cifra de	Enzima glucolítica que cataliza	Determinación de DHL que	Unidades	Cuantitativa

Deshidrogenasa láctica (DHL)	la reacción reversible entre el piruvato y el lactato. Se mide para determinar daño tisular.	aparezca en el expediente al ingreso o durante el internamiento.	/Litro (U/L)	continua
Imagen radiográfica	Descripción de la radiografía de tórax del paciente en estudio.	Descripción de la radiografía de tórax del paciente considerado como ETI, que aparezca en el expediente.	Normal, datos de atrapamiento aéreo, infiltrado reticular	Cualitativa nominal polidicotómica
Tratamiento antiviral	Todo tratamiento establecido con un agente antiviral a un paciente.	Tratamiento a base de antivirales; inhibidores de la neuraminidasa como: oseltamivir y zanamivir, de acuerdo a la edad del paciente	Oseltamivir, zanamivir Ninguno	Cualitativa nominal polidicotómica
Tratamiento antibiótico	Tratamiento establecido a base de antibióticos.	Cualquier tratamiento antibiótico establecido al momento de revisión en admisión continua o durante su internamiento en piso.	Sí y No	Cualitativa nominal dicotómica
Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda	Entidad de etiología multifactorial que se caracteriza por hipoxemia refractaria e infiltrados pulmonares. Se define como una relación igual o menor a 200 mm Hg entre la pO ₂ arterial y la fracción de oxígeno en el aire inspirado (PaO ₂ / FIO ₂), e infiltrados pulmonares.	Diagnóstico establecido en el expediente clínico, basado en imagen radiográfica e Índice de Kirby	Sí y No	Cualitativa nominal dicotómica
Estado de salud	Alteración de la esfera bio-psico-social del individuo desde delicado a muy grave.	Estado del paciente establecido en el expediente durante su revisión inicial en admisión continua o durante su internamiento; establecido como: Estable, grave y muy grave.	Estable Grave Muy grave	Cualitativa ordinal
Curación	Recuperación del equilibrio bio-psico-social del paciente mediante el empleo de medicamentos.	Alta del paciente por curación establecida en el expediente.	Sí y No	Cualitativa nominal dicotómica
Muerte	Es la culminación de la vida de un organismo vivo.	Alta del paciente por defunción establecida en el expediente debida a infección por influenza A H1N1.	Sí y No	Cualitativa nominal dicotómica

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con los datos capturados se llenó base de datos con el programa SPSS versión Statistics 18.

Se empleó estadística descriptiva con cálculo de frecuencias simples y porcentajes para las variables cualitativas, incluyendo intervalos de confianza (IC 95%); para las variables cuantitativas media o mediana, según su distribución.

Para comparación de los diferentes parámetros entre los grupos propuestos se observó el tipo de variable, en el caso de variables cualitativas se utilizó prueba de Chi-cuadrada, para variables de tipo cuantitativo se realizó análisis de normalidad para utilizar pruebas paramétricas o no paramétricas.

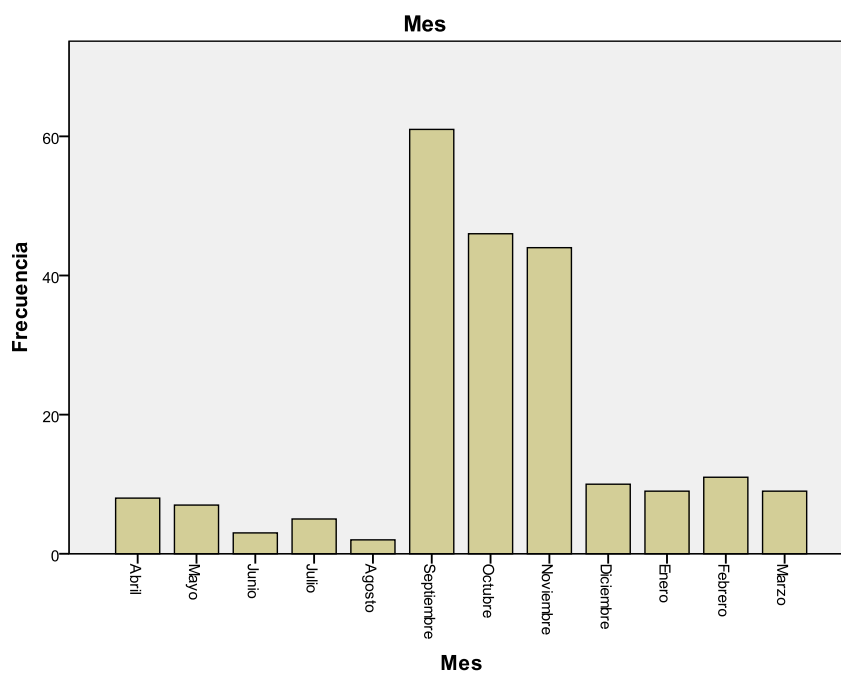
RESULTADOS

Durante el periodo de estudio de Abril 2009 a Marzo 2010 se encontró un total de 331 pacientes atendidos con ETI en el Hospital de Pediatría de CMN SXXI, de los cuales 217 casos cumplieron los criterios de inclusión, del resto (114) 66 pacientes se excluyeron por no encontrarse el expediente y 48 se eliminaron por encontrarse otro agente etiológico causante de la infección respiratoria.

No existió predominio de sexo; 53.9% (117 pacientes) correspondió a género femenino y 46.1% (100 pacientes) al género masculino. La edad de los pacientes se situó entre los 2 meses y 17 años 9 meses, con una mediana de 5 años 9 meses.

El mayor número de casos (68.8%) se presentaron entre los meses de Septiembre, Octubre y Noviembre de 2009 (ver Gráfica 1).

Gráfica 1. Pacientes con sospecha de infección por el virus de Influenza A H1N1 (ETI) atendidos en el Hospital de Pediatría de CMN SXXI de Abril 2009 a Marzo 2010



Por grupo etáreo, la mayor proporción de casos predominó en los menores de 5 años con 49.8% (IC 95% 26.78 – 72.82) y mayores de 10 años, ocupando éste último grupo el 43.7% (IC 95% 29.6 – 57.7). Estos datos se muestran en la tabla 1.

De los 217 pacientes estudiados, 91 de ellos (41.9%) padecían alguna enfermedad crónica; procesos hemato-oncológicos como anemia aplásica, leucemias, linfomas, tumores sólidos en 22%

(20 pacientes), patología respiratoria como asma y DBP en 18.7% (17 pacientes), al igual que crisis convulsivas en 18.7%, IRC en 14.2% (13 pacientes).

Tabla 1. Porcentaje de pacientes confirmados por grupo etario de ETI

Edad	Pacientes confirmados con infección por el virus de Influenza A H1N1 (n= 64)	Total de pacientes con ETI por grupo de edad (n= 217)	Porcentaje
< 1 año	5	18	27.7%
1 año a 5 años	19	86	22.1%
5 años a 10 años	19	65	29.2%
> 10 años	21	48	43.7%
TOTAL	64	217	

En la mayoría de los sujetos (76.5%) no existió información sobre la aplicación de Vacuna de Influenza estacional; ésta se aplicó a 21 pacientes (9.7%) y el resto (13.8%) negaron su aplicación. El contacto con caso sospechoso de Influenza fue positivo en 18 pacientes (8.3%).

La prueba rápida para detección del virus de Influenza A H1N1 se realizó a 112 pacientes (51.6%), con reporte positivo en 40 de ellos (35.7%) y negativo 72 pacientes (64.3%). A 127 pacientes les fue realizada prueba confirmatoria para detección de virus de Influenza A H1N1 en exudado nasofaríngeo, resultando 64 positivos, por lo tanto la prevalencia de infección en pacientes que acudieron con diagnóstico clínico de ETI fue de 50.4% (IC 95% 46.15 – 54.65) durante el año de estudio. De los 127 pacientes a quienes se les realizó prueba confirmatoria, la prueba rápida se realizó en 85; de los cuales, en 27 tuvieron ambas pruebas positivas y 31 pacientes ambas pruebas negativas (ver tabla 2). En 90 pacientes en quienes no se realizó prueba confirmatoria, en 27 se realizó únicamente prueba rápida y en 63 no se realizó ninguna de las 2 pruebas.

Tabla 2. Pacientes en quienes se realizó Prueba confirmatoria para detección del virus de Influenza A H1N1 + Prueba Rápida

	Resultado Pba Confirmatoria		Total
	positivo	negativo	
Resultado Pba positivo	27	3	30
Rápida negativo	24	31	55
Total	51	34	85

De los pacientes con sospecha de Infección por virus de Influenza A H1N1, atendidos en el HP CMN SXXI se ingresaron a hospitalización 105 pacientes (48.4%), con mediana de edad de 4 años 3 meses. Del total de pacientes hospitalizados, a 99 se les realizó prueba confirmatoria (94.2%), de los cuales 43 pacientes resultaron positivos (40.9%).

PACIENTES CON INFECCION CONFIRMADA POR EL VIRUS DE INFLUENZA A H1N1 (RT-PCR positiva)

En 64 pacientes se diagnosticó infección por el virus de Influenza A H1N1, de los cuales 60.9% (39) correspondió al sexo femenino, con mediana de edad de 6 años 7 meses (ver cuadro 1). Por grupo de edad el 37.5% (24 pacientes) fueron menores de 5 años. Se registró enfermedad crónica en 31 pacientes (48.4%), de los cuales 5 fueron asma (16%), 3 DBP (9.6%), 7 IRC (22.5%), 7 con procesos hemato-oncológicos como leucemias, linfomas y tumores sólidos (22.5%) y crisis convulsivas (9.6%). Se ingresaron a hospitalización 43 pacientes (67.2%), con una mediana de 6 días de estancia hospitalaria; en 12 (18.7%) se requirió traslado a la terapia intensiva, el cual se realizó en el primer día de su ingreso a ésta Unidad en 10 de ellos.

Los datos clínicos presentados por éstos pacientes se enlistan el cuadro 2, predominó fiebre (98.4%) y síntomas respiratorios como tos en 85.9% y rinorrea en 56.3%. El tiempo transcurrido desde el inicio de la fiebre hasta su revisión en Admisión Continua tuvo una mediana de 3 días.

La radiografía de tórax tomada a 37 (57.8%) del total de pacientes fue registrada en el expediente como patrón reticular fino en 22 de ellos (59.4%) y sólo en 4 (10.8%) neumonía de focos múltiples. En el cuadro 3 se presentan los exámenes de laboratorio tomados a su ingreso con una cuenta de leucocitos con mediana de 5,800, con leucopenia < 1,000/mm³ en el 7.1% y linfopenia <50% en el 81% (34 pacientes), durante su estancia hospitalaria en 11 pacientes se detectó linfopenia <20% (40.7%). Las cifras de VSG y CPK incrementaron durante su hospitalización en 83.3% y 66.6% de las muestras tomadas, respectivamente.

El tratamiento antiviral se dio a 59 pacientes (92.2%), la mayoría con duración de 5 días, únicamente 1 paciente por complicación durante su evolución se prolongó el tratamiento a 10 días estando hospitalizado (ver cuadro 4). Se obtuvieron datos para evaluar el estado de salud en 63 pacientes (98.4%), de los cuales fueron reportados como delicados 51 (81%) y muy graves 10 pacientes (15.8%) los cuales fallecieron.

PACIENTES HOSPITALIZADOS CONFIRMADOS (RT-PCR positiva) QUE FALLECIERON

La letalidad asociada a infección por el virus de la Influenza A H1N1 en el Hospital de Pediatría de CMN SXXI fue de 15.6% (IC 95% 6.7 – 24.4%), con mediana de edad 5 años 10 meses; sin predominio de sexo (ver cuadro 1). En 6 pacientes fallecidos (60%) se reportó enfermedad crónica: asma en 2 (33.3%) e IRC en 2, secundaria a pielonefritis postransplante y a nefritis lúpica (33.3%). Se ingresaron a la terapia intensiva en el primer día de hospitalización el 80% de ellos.

Los datos clínicos presentados por éstos pacientes se enlistan en el cuadro 2, con predominio de fiebre (100%), cefalea (100%) y dificultad respiratoria (90%). No existió diferencia en los pacientes que fallecieron en cuanto al tiempo transcurrido desde el inicio de la fiebre y su revisión en Admisión Continua comparado con el total de pacientes confirmados.

La saturación de O₂ fue < 90% en el 50% y < 80% en el 37.5% de los pacientes y durante su estancia con disminución progresiva. Los exámenes de laboratorio tomados al ingreso se enlistan en el cuadro 3, con cuenta de leucocitos en mediana de 7,300 y linfopenia <20% en el 66.6% de las muestras tomadas durante su hospitalización. Plaquetopenia <150,000/mm³ en el 60% de los pacientes con una mediana de 138,700/mm³ al ingreso. La cifra de PCR tuvo un incremento en los pacientes durante su estancia hospitalaria, con una mediana de 92.5mg/dL; así como la cifra de VSG > 10mm/h en el 100% de las muestras tomadas con una mediana de 642 U/L y DHL >250 U/L en el 100% con mediana de 929 U/L. La gasometría venosa con hipoxemia y retención de CO₂ en el 60% de los pacientes durante su estancia en la terapia intensiva.

El tiempo transcurrido desde el inicio del padecimiento hasta el inicio del tratamiento tuvo una mediana de 7 días. Se dio tratamiento antiviral a 9 pacientes, con una mediana de duración de 5 días, 1 paciente inició tratamiento antiviral 36 hrs previo a su defunción; y 1 paciente recibió tratamiento hasta por 7 días debido a mala evolución. Todos los pacientes recibieron tratamiento antibiótico, con múltiples esquemas durante su internamiento. En 7 de los 10 pacientes se diagnosticó Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) secundario a neumonía complicada como causa de muerte y en el resto; en 2 de ellos con diagnóstico de choque séptico secundario a Infección por Influenza A H1N1 y edema agudo pulmonar en 1; en el otro paciente hemorragia pulmonar y CID. Dos pacientes presentaron miocarditis de probable etiología viral y en 1 paciente se presentaron datos de encefalitis con LCR normal.

PACIENTES CON ETI, DESCARTANDO INFECCION POR EL VIRUS DE INFLUENZA A H1N1 (RT-PCR negativa)

En 63 pacientes (49.6%) con ETI se descartó infección por el virus de la Influenza A H1N1 mediante prueba confirmatoria; sin diferencia en cuanto a sexo (ver cuadro 1). Se registró enfermedad crónica en 33 pacientes (52.4%); crisis convulsivas en 11 pacientes (33.3%), procesos hemato-oncológicos como anemia aplásica, leucemia y tumores sólidos en 7 pacientes (21.1%), asma y DBP ocuparon el mismo porcentaje de 9% (3 pacientes) para cada uno.

De los 56 pacientes hospitalizados, 14 (22.2%) requirieron traslado a la terapia intensiva, 10 de ellos (71.4%) en el primer día de estancia hospitalaria. El tiempo transcurrido desde iniciado el padecimiento hasta la defunción tuvo una mediana de 21 días en los 3 pacientes fallecidos.

Los datos clínicos presentados por éstos pacientes se enlistan en el cuadro 2, predominando fiebre en el 96.8% y síntomas respiratorios como tos (85.7%) y rinorrea (54%). Se tomó radiografía de tórax a 54 pacientes (85.7%) con reporte de patrón reticular fino en la mayoría de ellos (41.3%).

Los exámenes de laboratorio que se enlistan en el cuadro 3 muestran una cifra de leucocitos mayor que el resto de los grupos (mediana de 9,800), con linfopenia < 20% en el 33.3% de las muestras tomadas durante su estancia hospitalaria. La cifra de DHL se incrementó en el 78.3% de 23 pacientes durante su hospitalización con mediana de 316 U/L.

Se dio tratamiento antiviral a 55 pacientes (87.3%) con mediana de duración de 5 días (ver cuadro 4). Se agregó al manejo tratamiento antibiótico en 47 pacientes (74.6%) y se dio de manera simultánea en 34 pacientes (54%).

El estado de salud se registró como delicado en la mayoría (69.8%) y muy grave en 3 pacientes (4.8%), de los cuales 2 fallecieron por neumonía; en uno de ellos complicado con encefalitis viral, en otro de ellos neumotórax bilateral y SIRA; el tercer paciente por edema cerebral severo y status epiléptico.

PACIENTES CON ETI A QUIENES NO SE LES REALIZÓ PRUEBA CONFIRMATORIA

En 90 pacientes (41.5%) no se realizó prueba confirmatoria, no existió predominio de sexo, y la mediana de edad fue de 6 años 2 meses (ver cuadro 1). En 63 pacientes no se realizó ninguna de las dos pruebas diagnósticas. Se registró enfermedad crónica en 27 pacientes (30%): procesos

hemato-oncológicos como leucemias y tumores sólidos en 6 (22.2%), IRC en 4 (15%), crisis convulsivas en 3 (11.1%), y asma en 3 (11.1%).

Se hospitalizaron 6 pacientes (6.7%) con mediana de estancia hospitalaria de 5 días. No se registraron traslados a terapia intensiva y sólo 1 defunción, con diagnóstico de egreso de neumonía de adquisición comunitaria y encefalopatía hipóxico-isquémica.

Los datos clínicos presentados por éstos pacientes se enlistan en el cuadro 2, con predominio de fiebre (92.2%) y síntomas respiratorios como tos (77.8%) y rinorrea (66.7%). No se presentaron crisis convulsivas en este grupo de pacientes.

La radiografía de tórax fue tomada en 15 pacientes; de los cuales, en 6 (40%) se registró como patrón reticular fino; y en 4 se refirió como normal (26.6%). En el cuadro 3 se presentan los exámenes de laboratorio, los cuales muestran al ingreso una cuenta de leucocitos con mediana de 7,300, con leucopenia < 5,000 en 25%; la cuenta de plaquetas con mediana de 293,700 y trombocitopenia en 12.5%. En 64 pacientes (71.1%) se dio tratamiento antiviral, con mediana de duración de 5 días (ver cuadro 4) y 18 pacientes recibieron tratamiento antibiótico (20%).

Se obtuvieron datos del estado de salud en 87 pacientes; de los cuales en 86 (95.6%) fueron reportados como delicados y sólo 1 (1.1%) se reportó muy grave, falleciendo posteriormente.

A continuación se enlistan las características de cada uno de los grupos estudiados:

Cuadro 1. Características demográficas y antecedentes de importancia

Variable	Grupo de pacientes confirmados (n=64)	Grupo de pacientes confirmados que fallecieron (n= 10)	Grupo de pacientes con ETI, descartando infección por Influenza A H1N1 (n= 63)	Grupo de pacientes con ETI a quienes no se les realizó prueba confirmatoria (n= 90)
Edad	6 años 7 meses	5 años 10 meses	3 años 1 mes	6 años 2 meses
Sexo (M/F)	25/39	5/5	30/33	45/45
Prueba rápida (positiva/negativa)	(n= 51) 27/24	(n= 8) 4/4	(n= 34) 3/31	(n= 27) 10/17
Enfermedad crónica	31 (48.4%)	6 (60%)	33 (52.4%)	27 (30%)
Estancia hospitalaria	Mediana 6 días (1-34)	Mediana de 8.5 días (2-28)	Mediana de 7 días (1-114)	Mediana de 5 días (2-8)
Inmunización Influenza Estacional	Sí 7 (10.9%) No 12 (18.7%) NE 45 (70.3%)	Sí 1 (10%) No 2 (20%) NE 7 (70%)	Sí 11 (17.5%) No 15 (23.8%) NE 37 (58.7%)	Sí 3 (3.3%) No 3 (3.3%) NE 84 (93.3%)
IMC	(n= 54)	(n= 10)	(n= 61)	(n= 71)
Obesidad	6 (11.1%)	2 (20%)	2 (3.3%)	7 (9.8%)

Obesidad Grave	5 (9.2%)	2 (20%)	4 (6.5%)	6 (8.4%)
Tiempo transcurrido desde el inicio del padecimiento hasta ingreso a Admisión Continua	Mediana 3 días (1-12)	Mediana 7 días	Mediana 3 días (1-15)	Mediana 2 días (1-20)
Consulta previa a su ingreso Admisión Continua (días)	(n=28) Mediana 3 días	(n=7) Mediana 7 días	(n=29) Mediana 4 días	(n=26) Mediana 1 día
Traslado a Terapia Intensiva	12 (18.7%)	=	14 (22.2%)	0
Tiempo transcurrido desde el inicio del padecimiento hasta la defunción	(n=10) Mediana 17 días	=	(n=3) Mediana 21 días	(n=1) 3 días
Defunciones	10 (15.6%)	=	3 (4.7%)	1 (1.1%)

Cuadro 2. Características clínicas

Variable	Grupo de pacientes confirmados (n=64)	Grupo de pacientes confirmados que fallecieron (n= 10)	Grupo de pacientes con ETI, descartando infección por Influenza A H1N1 (n= 63)	Grupo de pacientes con ETI a quienes no se les realizó prueba confirmatoria (n= 90)
Datos clínicos al ingreso				
Fiebre	63 (98.4%)	10 (100%)	61 (96.82%)	83 (92.2%)
Tos	55 (85.9%)	7 (70%)	54 (85.7%)	70 (77.8%)
Rinorrea	36 (56.3%)	4 (40%)	34 (54%)	60 (66.7%)
Malestar general	35 (54.7%)	7 (70%)	19 (30.2%)	29 (32.2%)
Dificultad respiratoria	27 (42.2%)	9 (90%)	33 (52.4%)	5 (5.6%)
Vómito	17 (26.6%)	4 (40%)	9 (14.3%)	8 (8.9%)
Diarrea	10 (15.6%)	3 (30%)	5 (7.9%)	4 (4.4%)
Dolor abdominal	9 (14.1%)	1 (10%)	4 (6.3%)	6 (6.7%)
Cefalea	9 (14.1%)	10 (100%)	3 (4.8%)	24 (26.7%)
Mialgias y artralgias	8 (12.5%)	1 (10%)	4 (6.3%)	26 (28.9%)
Crisis convulsivas	4 (6.3%)	2 (20%)	6 (9.5%)	0
Cianosis	4 (6.3%)	2 (20%)	1 (1.6%)	1 (1.1%)
Sibilancias	2 (3.1%)	2 (20%)	1 (1.6%)	1 (1.1%)
Saturación de oxígeno	INGRESO (n=26) <90% = 46.2% <80% = 23.1% HOSPITALIZACION <90% = 66.6% <90% = 38.8% <60% = 11.1%	INGRESO (n=8) <90% = 50% <80% = 37.5% HOSPITALIZACION <90% = 87.5% <80% = 62.5% <60% = 50%	Mediana 85%	INGRESO (n=6) <90% = 50% <80% = 16.7%

Cuadro 3. Exámenes de laboratorio y gabinete

Variable	Grupo de pacientes confirmados (n=64)	Grupo de pacientes confirmados que fallecieron (n= 10)	Grupo de pacientes con ETI,descartando infección por Influenza A H1N1 (n= 63)	Grupo de pacientes con ETI a quienes no se les realizó prueba confirmatoria (n= 90)
Radiografía de tórax	(n=37)	(n=10)	(n=54)	(n=15)
Patrón reticular fino (PRF)	22 (59.4%)	6 (60%)	26 (41.3%)	6 (40%)
Focos múltiples	4 (10.8%)	3 (30%)	4 (6.3%)	0
Atrapamiento aéreo + PRF	5 (13.5%)	0	14 (22.2%)	4 (26.6%)
Atrapamiento aéreo	2 (5.4%)	0	1 (1.6%)	1 (6.6%)
Radiopacidad homogénea	2 (5.4%)	0	5 (7.9%)	0
Normal	2 (5.4%)	1 (10%)	14 (22.2%)	4 (26.6%)
Biometría hemática	INGRESO (n=42)	INGRESO (n=10)	INGRESO (n= 56)	INGRESO (n=8)
Mediana de Leucocitos	5,800	7,300	9,800	7,300
Leucocitos <5,000/mm ³	15 (35.7%)	3 (30%)	14 (25%)	2 (25%)
Leucocitos < 1,000/mm ³	3 (7.1%)	1 (10%)	1 (1.8%)	0
Leucocitos >15,000/mm ³	3 (7.4%)	1 (10%)	12 (21.4%)	1 (12.5%)
Linfocitos <50%	34 (81%)	7 (70%)	43 (77%)	7 (87.5%)
Neutrófilos >60%	23 (54.7%)	6 (60%)	28 (50%)	6 (75%)
Mediana de plaquetas	195,000	138,700	248,000	293,700
Trombocitopenia (<150,000/mm ³)	14 (33.3%)	6 (60%)	(24.1%)	1 (12.5%)
	HOSP (n= 27)	HOSP (n=9)	HOSP (n=36)	HOSP (n= 2)
Linfocitos <20%	11 (40.7%)	6 (66.6%)	12 (33.3%)	1 (50%)
PCR (mg/dL)	INGRESO (n=12) >50 = 50% Mediana 49.5 HOSP (n=15) >50= 26.7% Mediana 23	INGRESO (n=3) >50 = 33.3% Mediana 39 HOSP (n=4) >50 = 50% Mediana 92.5	INGRESO (n= 9) >50 = 26.3% Mediana 18 HOSP (n=26) >50 = 30.8% Mediana 12	0 HOSP (n=2) >50 = 50% Mediana 95
VSG (mm/h)	INGRESO (n=12) >10 = 69.2% HOSP (n= 13) >10 = 83.3%	INGRESO (n=3) >10 = 33.3% HOSP (n= 3) >10 = 100%	INGRESO (n= 16) >10 = 81.2% HOSP (n=25) >10 = 76%	0 HOSP (n=2) >10 = 100%
CPK (U/L)	INGRESO (n= 8) >150 = 50% HOSP (n= 9) >150 = 66.6% Mediana= 260	INGRESO (n=2) >150 = 100% HOSP (n=4) >150 = 100% Mediana= 642	INGRESO (n= 3) >150 = 33.3% HOSP (n= 3) >150 = 33.3% Mediana= 61	0
DHL (U/L)	INGRESO (n=12) >250 = 75% HOSP (n= 19)	INGRESO (n =5) >250 = 100% HOSP (n=8)	INGRESO (n=9) >250 = 88.9% HOSP (n= 23)	INGRESO (n=1) >250 = 100% HOSP (n= 1)

	>250 = 66.7% Mediana = 347	>250 = 100% Mediana= 929	>250 = 78.3% Mediana= 316	>250 = 0
Gasometría venosa	INGRESO (n= 39) pO2 < 60% = 56% HOSP (n= 49) pO2 < 60% = 66.7%	INGRESO (n= 10) pO2 <60% = 60% HOSP (n= 10) pO2 <60% = 60% CO2 > 60% = 60%	INGRESO (n= 35) pO2 < 60% = 57% HOSP (n= 20) pO2 <60% = 30%	INGRESO (n= 2) pO2 <60% = 50%

Cuadro 4. Tratamiento

Variable	Grupo de pacientes confirmados (n=64)	Grupo de pacientes confirmados que fallecieron (n= 10)	Grupo de pacientes con ETI, descartando infección por Influenza A H1N1 (n= 63)	Grupo de pacientes con ETI a quienes no se les realizó prueba confirmatoria (n= 90)
Tratamiento antiviral	59 (92.2%)	9 (90%)	55 (87.3%)	64 (71.1%)
Osetamivir	44 (68.4%)	9 (100%)	51 (92.7%)	48 (75%)
Zanamivir	15 (23.4%)	0	4 (7.2%)	16 (25%)
Días de inicio el padecimiento a inicio de tratamiento	4 días	7 días	2 días	2 días
Antibiótico	31 (84.1%)	10 (100%)	47 (74.6%)	18 (20%)

COMPARACIÓN DE GRUPOS

Comparación entre los pacientes hospitalizados confirmados con infección por el virus de Influenza A H1N1 que fallecieron vs los que no fallecieron

De los 64 pacientes confirmados con infección por el virus de Influenza A H1N1, se hospitalizó el 67.2% (43 pacientes), con estancia hospitalaria mayor en los pacientes que fallecieron (mediana de 8.5 días vs 6 días). Los pacientes que fallecieron tuvieron una mediana de edad menor, (5 años 10 meses vs 6 años 2 meses) pero no significativo estadísticamente (ver cuadro 4). El 60% de los pacientes hospitalizados que fallecieron tenían enfermedad crónica, comparado con el 54.5% de los pacientes que no fallecieron.

La obesidad se encontró en un mayor porcentaje en los pacientes que fallecieron (40% vs 15.5%), con significancia estadística marginal ($p = 0.09$). El tiempo transcurrido desde el inicio del

padecimiento hasta su revisión en Admisión Continua fue mayor en los pacientes que fallecieron (mediana de 7 días vs 4 días) con diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.027$); por lo que existió retraso en el inicio del tratamiento antiviral en los pacientes que fallecieron. El 57% de los pacientes que fallecieron acudieron a consulta más de 1 semana antes de su ingreso a ésta Unidad; mientras que los pacientes que no fallecieron fueron vistos 72 hrs antes de ser atendidos nuevamente en 85.7%, siendo la diferencia en tiempo entre la primera y la consulta subsecuente estadísticamente significativo ($p < 0.05$).

En cuanto a características clínicas de ambos grupos, predominó fiebre y síntomas respiratorios; la dificultad respiratoria fue mayor en los que fallecieron (90 vs 51.5%) siendo estadísticamente significativo ($p = 0.03$). La saturación de oxígeno no mostró diferencias al ingreso a la Unidad; durante la estancia hospitalaria disminuyó progresivamente en los pacientes que fallecieron con significancia estadística ($p < 0.05$). En los exámenes de laboratorio llama la atención la cuenta de plaquetas; con trombocitopenia en mayor porcentaje en los pacientes que fallecieron (60% vs 22.6%), siendo estadísticamente significativo ($p = 0.02$). Al realizar análisis mediante U de Mann-Whitney se encontró significancia estadística al comparar las cifras de DHL de los pacientes durante su hospitalización ($p = 0.01$). La gasometría venosa mostró hipoxemia $< 60\%$ en más del 50% en ambos grupos al ingreso y durante su estancia, con hipercapnia en el 60% de los pacientes que fallecieron.

Cuadro 4. Características demográficas, clínicas y estudios complementarios de los pacientes hospitalizados confirmados con infección por el virus de Influenza A H1N1 que fallecieron vs los que no fallecieron

Variable	Grupo de pacientes confirmados y hospitalizados que Fallecieron (n= 10)	Grupo de pacientes confirmados y hospitalizados que no fallecieron (n= 33)	Valor de p
Edad	5 años 10 meses	6 años 2 meses	$p > 0.05$ **
Sexo (M/F)	5/5	13/20	$p > 0.05$ *
Prueba rápida (positiva/negativa)	(n=8) 4/4	(n=24) 10/14	$p > 0.05$ *
Enfermedad crónica	60%	54.5%	$p > 0.05$ *
Estancia hospitalaria	Mediana 8.5 días (2-28)	Mediana de 6 días (1-39)	$p > 0.05$ **
Obesidad	2 (20%)	3 (9%)	$p = 0.09$ *
Obesidad Grave	2 (20%)	2 (6%)	$p > 0.05$ *
Tiempo transcurrido desde el inicio del			

padecimiento hasta ingreso a Admisión Continua	Mediana 7 días	Mediana 4 días	p = 0.027 **
Consulta previa a su ingreso Admisión Continua (días)	(n=7) 7 días	(n= 13) 3 días	p = 0.005 **
Traslado a Terapia Intensiva	10 (100%)	2 (6%)	p < 0.05 *
Datos clínicos al ingreso			
Fiebre	10 (100%)	32 (97%)	p > 0.05 *
Cefalea	10 (100%)	7 (21.2%)	p = 0.000 *
Tos	7 (70%)	31 (93.9%)	p = 0.04 *
Rinorrea	4 (40%)	18 (54.5%)	p > 0.05 *
Dificultad respiratoria	9 (90%)	17 (51.5%)	p = 0.03 *
Saturación de oxígeno	INGRESO (n=8) <90% = 50% <80% = 37.5% HOSPITALIZACION (n=8) <90% = 87.5% <80% = 62.5% <60% = 50%	INGRESO (n=15) <90% = 53.3% <80% = 20% HOSPITALIZACION (n=10) <90% = 40% <80% = 20% <60% = 0	p > 0.05 * p > 0.05 * p = 0.03 * p = 0.04 * p = 0.01 *
Radiografía de tórax	(n=10)	(n=27)	
Patrón reticular fino (PRF)	6 (60%)	16 (59.2%)	p > 0.05 *
Focos múltiples	3 (30%)	0	p = 0.003 *
Atrapamiento aéreo + PRF	0	5 (18.5%)	p > 0.05 *
Biometría hemática	INGRESO (n=10)	INGRESO (n=31)	
Mediana de Leucocitos	7,300	5,700	
Leucocitos < 1,000/mm ³	1 (10%)	2 (6.5%)	p > 0.05 *
Linfocitos <50%	7 (70%)	26 (83.9%)	p > 0.05 *
Neutrófilos >60%	6 (60%)	16 (51.6%)	p > 0.05 *
Mediana de plaquetas	138,700	202,000	
Trombocitopenia (<150,000/mm ³)	6 (60%)	7 (22.6%)	p = 0.02 *
Linfocitos <20%	HOSPITALIZACION (n=9) 6 (66.6%)	HOSPITALIZACION (n=18) 5 (27.7%)	p = 0.06 *
PCR (mg/dL)	INGRESO (n=3) >50 = 33.3% HOSPITALIZACION (n=4) >50 = 50%	INGRESO (n=9) >50 = 55.6% HOSPITALIZACION (n=11) >50 = 27.3%	p > 0.05 * p > 0.05 *
VSG (mm/h)	INGRESO (n=3) >10 = 33.3% HOSPITALIZACION (n= 3) >10 = 100%	INGRESO (n=10) >10 = 90% HOSPITALIZACION (n=9) >10 = 88.9	p = 0.04 * p > 0.05 *
CPK (U/L)	INGRESO (n=2) >150 = 100% HOSPITALIZACION (n=4)	INGRESO (n=6) >150 = 33.3% HOSPITALIZACION (n=5)	p > 0.05 *

	>150 = 100% Mediana= 642	>150 = 60% Mediana= 147	p = 0.07 * p = 0.05 **
DHL (U/L)	INGRESO (n =5) >250 = 100% HOSPITALIZACION (n=8) >250 = 100% Mediana= 929	INGRESO (n=7) >250 = 57.1% HOSPITALIZACION (n=11) >250 = 72.7% Mediana= 147	p > 0.05 * p > 0.05 * p = 0.01 **
Tratamiento antiviral	9 (90%)	33 (100%)	p > 0.05 *
Días de inicio el padecimiento a inicio de tratamiento	7 días	4 días	p = 0.006 **

*Chi-cuadrada

**U de Mann-Whitney

Comparación entre los pacientes con ETI a quienes no se les realizó prueba confirmatoria vs los pacientes con diagnóstico confirmado de infección por el virus de Influenza A H1N1

De los pacientes con ETI a quienes no se les realizó prueba confirmatoria, el 30% de los casos tenían enfermedad crónica; principalmente enfermedades hemato-oncológicas e IRC comparado con el 48.4% de los pacientes confirmados que tenían enfermedad crónica en su mayoría patología respiratoria, siendo estadísticamente significativo ($p = 0.02$).

En cuanto a los datos clínicos (ver cuadro 5); en ambos grupos predominó fiebre y síntomas respiratorios; pero, el malestar general, dificultad respiratoria, crisis convulsivas, vómito y diarrea fue mayor en el grupo de pacientes confirmados con significancia estadística ($p < 0.05$). El tiempo transcurrido desde el inicio de la fiebre hasta su ingreso a Admisión Continua fue menor en los pacientes con ETI a quienes no se les realizó prueba confirmatoria (mediana de 1 vs 3 días), en éste mismo grupo, la saturación de O₂ presentó mejoría durante su estancia hospitalaria comparado con el grupo de pacientes confirmados.

Se registraron cambios radiográficos en mayor proporción en los pacientes confirmados (94.5% vs 73.3%). En 26.6% de los pacientes con ETI a quienes no se les realizó prueba confirmatoria, la radiografía de tórax se reportó como normal, siendo estadísticamente significativo ($p = 0.03$).

Dentro de los exámenes de laboratorio, ambos grupos tuvieron una cuenta de leucocitos con mediana en rangos normales, pero menor en el grupo con diagnóstico confirmado (5,800 vs 7,300). La cuenta de plaquetas se mantuvo la mayoría en rangos normales en el grupo de pacientes sin prueba confirmatoria (mediana 293,700/mm³).

El tratamiento antiviral se dio a la mayoría de los pacientes confirmados comparado con los pacientes con ETI (92.2% vs 71.1%), al igual que el tratamiento antibiótico (81.4% vs 20%); siendo las diferencias entre ambas frecuencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

Cuadro 5. Características demográficas, clínicas y estudios complementarios de los pacientes sospechosos vs los pacientes con diagnóstico confirmado de infección por el virus de Influenza A H1N1

Variable	Grupo de pacientes confirmados (n= 64)	Grupo de pacientes con ETI a quienes no se les realizó prueba confirmatoria (n= 90)	Valor de p
Edad	6 años 7 meses	6 años 2 meses	$p > 0.05^{**}$
Sexo (M/F)	25/39	45/45	$p > 0.05^*$
Prueba rápida (positiva/negativa)	(n=51) 27/24	(n=27) 10/17	$p > 0.05^*$
Enfermedad crónica	31 (48.4%)	27 (30%)	$p = 0.02^*$
Estancia hospitalaria	Mediana 6 días (1-34)	Mediana de 5 días (2-8)	$p > 0.05^{**}$
Obesidad	6 (9.4%)	7 (7.7%)	$p > 0.05^*$
Obesidad Grave	5 (7.8%)	6 (6.6%)	$p > 0.05^*$
Tiempo transcurrido desde el inicio del padecimiento hasta ingreso a Admisión Continua	Mediana 3 días (1-12)	Mediana 2 días (1-20)	$p = 0.000^{**}$
Consulta previa a su ingreso Admisión Continua (días)	(n= 28) Mediana 3 días	(n= 26) Mediana 1 día	$p = 0.001^{**}$
Traslado a Terapia Intensiva	12 (18.7%)	0	
Tiempo transcurrido desde el inicio del padecimiento hasta la defunción	(n=10) Mediana 17 días	(n=1) Mediana 3 días	$p > 0.05^{**}$
Datos clínicos al ingreso			
Fiebre	63 (98.4%)	83 (92.2%)	$p > 0.05^*$
Tos	55 (85.9%)	70 (77.8%)	$p > 0.05^*$
Rinorrea	36 (56.3%)	60 (66.7%)	$p > 0.05^*$
Malestar general	35 (54.7%)	29 (32.2%)	$p = 0.005^*$
Dificultad respiratoria	27 (42.2%)	5 (5.6%)	$p = 0.000^*$
Vómito	17 (26.6%)	8 (8.9%)	$p = 0.003^*$
Diarrea	10 (15.6%)	4 (4.4%)	$p = 0.017^*$
Dolor abdominal	9 (14.1%)	6 (6.7%)	$p > 0.05^*$
Cefalea	9 (14.1%)	24 (26.7%)	$p = 0.06^*$
Mialgias y artralgias	8 (12.5%)	26 (28.9%)	$p = 0.016^*$
Crisis convulsivas	4 (6.3%)	0	$p = 0.016^*$
Cianosis	4 (6.3%)	1 (1.1%)	$p > 0.05^*$

Sibilancias	2 (3.1%)	1 (1.1%)	p > 0.05 *
Saturación de oxígeno	INGRESO (n=26) <90% = 46.2% <80% = 23.1%	INGRESO (n=6) <90% = 50% <80% = 16.7%	p > 0.05 * p > 0.05 *
Radiografía de tórax	(n=37)	(n=15)	
Patrón reticular fino (PRF)	22 (59.4%)	6 (40%)	p > 0.05 *
Focos múltiples	4 (10.8%)	0	p > 0.05 *
Atrapamiento aéreo + PRF	5 (13.5%)	4 (26.6%)	p > 0.05 *
Atrapamiento aéreo	2 (5.4%)	1 (6.6%)	p > 0.05 *
Radiopacidad homogénea	2 (5.4%)	0	p > 0.05 *
Normal	2 (5.4%)	4 (26.6%)	p = 0.03 *
Biometría hemática	INGRESO (n=42)	INGRESO (n=8)	
Mediana de Leucocitos	5,800	7,300	
Leucocitos <5,000/mm ³	15 (35.7%)	2 (25%)	p > 0.05 *
Leucocitos < 1,000/mm ³	3 (7.1%)	0	p > 0.05 *
Leucocitos >15,000/mm ³	3 (7.4%)	1 (12.5%)	p > 0.05 *
Linfocitos <50%	34 (81%)	7 (87.5%)	p > 0.05 *
Neutrófilos >60%	23 (54.7%)	6 (75%)	p > 0.05 *
Mediana de plaquetas	195,000	293,700	
Trombocitopenia (<150,000/mm ³)	14 (33.3%)	1 (12.5%)	p > 0.05 *
PCR (mg/dL)	INGRESO (n=12) >50 = 50%	HOSPITALIZACION (n=2) >50 = 50%	p > 0.05 *
VSG (mm/h)	INGRESO (n=12) >10 = 69.2%	HOSPITALIZACION (n=2) >10 = 100%	p > 0.05 *
DHL (U/L)	INGRESO (n=12) >250 = 75%	INGRESO (n=1) >250 = 100%	p > 0.05 *
Tratamiento antiviral	59 (92.2%)	64 (71.1%)	p = 0.001 *
Días de inicio el padecimiento e inicio de tratamiento	4 días	2 días	p = 0.000 **
Tratamiento antibiótico	35 (81.4%)	18 (20%)	p = 0.000 *

*Chi-cuadrada

**U de Mann-Whitney

DISCUSIÓN

Esta serie de casos describe 217 pacientes en quienes se sospechó o confirmó la infección por el virus de Influenza A H1N1 en el Hospital de Pediatría de CMN SXXI, los hallazgos clínicos, la severidad de la enfermedad y muerte asociada a ésta infección que fueron vistos desde el primer caso reportado en Abril de 2009. Se diagnosticó infección por el virus de Influenza A H1N1 en el 29.5% del total de la población estudiada, sin embargo, la proporción de infección por virus de influenza A H1N1 en aquellos pacientes en quienes se solicitó prueba confirmatoria fue de 50.4%, siendo ésta mayor en los menores de 5 años. En un estudio retrospectivo efectuado en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Echevarría y cols. reportaron una incidencia de casi 50 casos por 100,000 en el grupo de niños menores de 1 año y en general, en el grupo pediátrico menor de 19 años se encontraron las mayores incidencias (26.54 – 49.28). Esta frecuencia de la enfermedad en pacientes pequeños es probablemente secundaria a la susceptibilidad por falta de anticuerpos protectores, debido a la ausencia de infecciones previas por virus de influenza estacional o inmunizaciones específicas,^{2,28,34} además de otros factores relacionados con el estado de desarrollo inmunitario o de enfermedades crónicas concomitantes.

En nuestro estudio, el 48.4% de los pacientes confirmados tenían enfermedad crónica, en mayor porcentaje patología respiratoria (asma y displasia broncopulmonar); en Argentina, Libster y cols. encontraron hasta un 35% de una condición pre-existente en los pacientes con infección confirmada y que requirieron internamiento, siendo las patologías más frecuentes las respiratorias (33%) al igual que en nuestra población estudiada. En discrepancia con los resultados de estos autores, en nuestro estudio la frecuencia de crisis convulsivas y enfermedad cardiaca se encontró en menor porcentaje, sin embargo otras como IRC y enfermedades hemato-oncológicas, fueron más frecuentes; quizá debido a un sesgo de referencia.

En 17 pacientes del total de la población estudiada, se diagnosticó obesidad por IMC/E > 85%; en el 64.7% se corroboró infección por el virus de la Influenza A H1N1; de los cuales en 9 pacientes se requirió hospitalización y de éstos fallecieron 4 (45%). Grijalva y cols. en un estudio realizado en población general derechohabiente, encontraron que casi el 20% de su población contaba con alguna enfermedad clínica subyacente; principalmente obesidad hasta en un 23.7%; al igual que lo referido en otros estudios. Lo anterior indica que existe asociación entre obesidad y peor

pronóstico en pacientes con Infección por Influenza A H1N1 tanto en población pediátrica como en población general.

Como se ha referido en estudios previos, los pacientes con enfermedad crónica tienen un riesgo mayor de muerte por infección de influenza A H1N1, como hipertensión, diabetes mellitus y obesidad; principalmente adultos.³⁴ En nuestro estudio de los pacientes que fallecieron, el 60% tenía enfermedad crónica principalmente patología pulmonar e IRC. Libster y cols. encontraron que el 69% de sus pacientes fallecidos tenían alguna enfermedad pre-existente que fue asociado con incremento de la mortalidad principalmente patología pulmonar como asma y enfermedad pulmonar crónica, similar a lo obtenido en nuestro estudio y descrito como factor de riesgo de mortalidad.^{5,28,33}

Los datos clínicos fueron principalmente fiebre y síntomas respiratorios como tos, rinorrea e hipoxemia; igual a lo reportado en series previas;^{28,32} pero con mayor porcentaje de dificultad respiratoria en los pacientes confirmados y cefalea en el 100% de los pacientes que fallecieron. Se reporta en la literatura internacional que la infección por el virus de Influenza A H1N1 puede estar asociado con complicaciones neurológicas, la severidad es menor que la descrita en pacientes con infección por Influenza estacional.²³ En nuestro estudio, de los pacientes que fallecieron únicamente en 2 se presentaron crisis convulsivas con LCR normal, y diagnóstico en uno de ellos de encefalitis viral.

Los exámenes de laboratorio no mostraron diferencia en la cuenta total de leucocitos, se observó linfopenia, neutrofilia y trombocitopenia; con incremento en las cifras de DHL y CPK en prácticamente el 100% de los pacientes confirmados, comparado con el resto de pacientes. Libster y cols. en población pediátrica abierta, reportaron cifras de leucocitos en rangos normales con mediana de 10,900/mm³; mayor que en nuestra población con diagnóstico confirmado; así como leucopenia < 1,000 en el 2% de su población que fue menor a lo reportado en nuestros resultados; el 29% de sus pacientes presentaban trombocitosis (> 450,000/mm³) a diferencia de nuestro estudio, en el que existió trombocitopenia en el 33% de los pacientes y trombocitosis únicamente en el 2.4%. En población general, en un estudio realizado en el IMSS se encontró menor proporción de pacientes con leucopenia (< 4,000/mm³) hasta en 24.2% y cuenta de plaquetas <

40,000/mm³ en el 20% de su población a diferencia de nuestra población pediátrica en la que existió mayor porcentaje de leucopenia así como trombocitopenia (<150,000/mm³).

Caprotta y cols. en un estudio realizado en Argentina de pacientes pediátricos hospitalizados en la Unidad de terapia intensiva reportaron que la cifra de leucocitos fue normal (5,000 – 15,000/mm³) en el 55% de sus pacientes; con leucocitosis en el 40%, a diferencia de nuestro estudio en donde en los pacientes en terapia intensiva, la leucocitosis se presentó solamente en el 10%, y donde la leucopenia < 5,000/mm³ se encontró en 30%. En los pacientes analizados en nuestro estudio, predominó la trombocitopenia en comparación con el estudio referido en donde la trombocitosis se presentó en el 45%. No se reportó alteración en cuanto a enzimas hepáticas, CPK ni DHL.

El hallazgo radiológico más frecuente fue patrón reticular fino; similar a lo reportado en estudios realizados en pacientes pediátricos.^{28,33}

En el presente reporte, las complicaciones de los pacientes que fallecieron fueron principalmente a nivel pulmonar como neumotórax, hemorragia pulmonar en 1 paciente y afección pulmonar grave hasta síndrome de insuficiencia respiratoria aguda secundario a neumonía complicada. Caprotta y cols. observaron que el 90% de sus pacientes presentaron SIRA durante su evolución; mayor a lo reportado en nuestro estudio, con complicaciones en el 70% de ellos (neumonía intrahospitalaria, broncoespasmo, neumotórax, insuficiencia renal y falla multiorganica). El posible mecanismo de daño incluye lesión directa al epitelio respiratorio por una citocina secundaria⁹ y la mortalidad observada fue compatible con el grado de lesión pulmonar.

Los factores que contribuyeron a la alta proporción de muertes en nuestra Unidad incluyen aparte de condición médica previa; el tiempo transcurrido desde el inicio del padecimiento hasta su admisión a hospitalización; y el no reconocer la presentación de la Infección por el virus de Influenza A H1N1 en consulta de primera vez, que retrasa el inicio del tratamiento antiviral. Libster y cols. reportaron una mediana de tiempo desde el inicio de la sintomatología hasta su consulta de 4 días; sin existir diferencias en cuanto al tiempo de iniciado su padecimiento y acudir a la consulta entre los pacientes que sobrevivieron y aquellos que se murieron, contrario a lo reportado en nuestro estudio, en el que el tiempo en que se acudió a nuestra Unidad fue mayor en los pacientes

que fallecieron comparado con aquellos que se hospitalizaron y no fallecieron, a pesar de haber recibido ya consulta previa en nuestros pacientes.

La infección por el virus de la Influenza A H1N1 en la población pediátrica está asociado con alto grado de morbi-mortalidad, incluso mayor que en la población adulta. Debido a lo referido previamente, es importante promover el reconocimiento temprano de signos y síntomas sugestivos de enfermedad tipo influenza, así como considerar la terapia empírica temprana con antivirales inhibidores de la neuraminidasa como oseltamivir y zanamivir en niños con sospecha de Infección por el virus de la Influenza A H1N1, de acuerdo a la exploración física a su ingreso; así como también considerar grupos de alto riesgo de desarrollar neumonía complicada y muerte. Es relevante comentar la importancia de la primera evaluación médica de los pacientes; al igual que ofrecer una consulta de seguimiento como máximo a las 72 horas de la primera, y con ello detectar en etapa temprana las posibles complicaciones y la evolución o mejoría clínica del paciente; que fue lo obtenido en nuestro estudio.

CONCLUSIONES

- La proporción de pacientes con infección por influenza A H1N1 en aquellos pacientes que acudieron con diagnóstico clínico de ETI y en quienes fue realizada prueba confirmatoria fue de 50.4% (IC 95% 46.15 – 54.65) durante el año de estudio.
- El 60.9% (39) de los pacientes confirmados correspondió al sexo femenino.
- La proporción de infección por virus de influenza A H1N1 fue mayor en los menores de 5 años.
- Los datos clínicos al ingreso fueron fiebre y síntomas respiratorios en los tres grupos estudiados, con dificultad respiratoria en un mayor porcentaje en los pacientes que fallecieron.
- Los pacientes que fallecieron presentaron trombocitopenia al ingreso, en mayor porcentaje comparado con los que no fallecieron, además niveles mayores de DHL e hipoxemia durante el internamiento.
- El tiempo transcurrido desde el inicio del padecimiento hasta su revisión; así como al inicio del tratamiento y la diferencia en tiempo desde la primera consulta a la subsecuente, fue mayor en los pacientes que fallecieron.
- La letalidad asociada a infección por el virus de Influenza A H1N1 en el Hospital de Pediatría de CMN SXXI fue de 15.6% (IC 95% 6.7 – 24.4%).
- La mayoría de los pacientes fallecidos desarrolló SIRA secundario a Neumonía complicada como causa de muerte.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/h1n1flu>
- 2.- Navarro-Marí JM, et al. Infección en humanos por virus de la gripe A (H1N1): revisión al 30 de octubre de 2009. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009. doi:10.1016/j.eimc.2009.11.001
- 3.- Centers for Disease Control and Prevention. Swine influenza A (H1N1) infection in two children-Southern California, March-April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58:400–2.
- 4.- Domínguez-Cherit G. et al. Critically Ill Patients With 2009 Influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA*. 2009;302(17):1880-1887 (doi:10.1001/jama.2009.1536)
- 5.- Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009;361:1935-44.
- 6.- Red Regional de Vigilancia epidemiológica de influenza y otros virus respiratorios. Oficina Regional para Centro América, Panamá y República Dominicana Centros para el Control y Prevención de Enfermedades CDC/CAP. Epidemia de influenza en México confirmado como influenza porcina A (H1N1). <http://www.cdc-cap.org/>
- 7.- Cao B, Li X-W, Mao Yu, et al. Clinical Features of the Initial Cases of 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infection in China. *N Engl J Med* 2009;361:2507-17.
- 8.- Centers for Disease Control and Prevention. Influenza activity in the world. 15-January-2010. <http://www.cdc.gov/h1n1flu>
- 9.- Perez-Padilla R, de la Rosa D, Ponce de Leon S. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009;361:680-9.
- 10.- The ANZIC Influenza Investigators. Critical Care Services and 2009 H1N1 Influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med*. 2009;361:1925-34.
- 11.- Subcomité de Vigilancia. Plan Nacional de Preparación y Respuesta frente a una pandemia de gripe. Ministerio de Sanidad y Política Social. Vigilancia epidemiológica de los casos humanos graves de infección por virus pandémico (H1N1) 2009 en España. Informe de situación a fecha 24.09.2009. [Citado 20 Oct 2009]. http://www.msps.es/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/Informe_Situacion_240909.pdf
- 12.- Grijalva-Otero I, Talavera J, Solórzano-Santos F, Vázquez-Rosales G, et al. Critical Analysis of Deaths Due to Atypical Pneumonia during the Onset of the Influenza A (H1N1) Virus Epidemic. *ARCMED-2010- D-09-00471*.
- 13.- Global Alert and Response (GAR)—Pandemic (H1N1) 2009. World Health Organization Web site. <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en>. Acceso: September 9, 2009.
- 14.- Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al; Novel Swine-Origin Influenza A(H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*. 2009;360(25): 2605-2615.

- 15.- WHO. Pandemic (H1N1) 2009- update 70.
http://www.who.int/csr/don/2009_10_16/en/index.html
- 16.- Centers for Disease Control and Prevention. Directrices provisionales para el control de infecciones y recomendaciones para el uso de medicamentos antivirales en pacientes con infección presunta o confirmada por influenza porcina tipo A (H1N1) y en personas que hayan tenido contacto cercano con ellos. Abril 2009.
<http://www.cdc.gov/swineflu/espanol/recomendaciones.htm>
- 17.- Nueva Influenza A H1N1: Guía para su manejo. Sociedad Peruana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Organización Panamericana de la Salud, 2009. Lima, Perú.
- 18.- Bonvehí P, Gentile A, Laplumé H, et al. Documento sobre infección por virus de Influenza A (H1N1) swl. Sociedad Argentina de Infectología. Sociedad Argentina de Pediatría, Julio 2009. 1-62
- 19.- WHO. Clinical management of human infection with new Influenza A (H1N1) virus: initial guidance. 2009.
- 20.- WHO. Human infection with influenza A (H1N1) virus: clinical observations from Mexico and other affected countries, Weekly epidemiological record, 2009, 84, 185–196. <http://www.who.int/wer>
- 21.- Centers for Disease Control and Prevention. Intensive-care patients with severe novel Influenza A (H1N1) virus infection—Michigan, June 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58:749–52.
- 22.- Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. JAMA. 2009 En prensa.
- 23.- Centers for Disease Control and Prevention. Neurologic complications associated with novel influenza A (H1N1) virus infection in children—Dallas, Texas, May 2009. MMWR. 2009;58:773–8.
- 24.- Centers for Disease Control and Prevention. Oseltamivir-resistant novel influenza A (H1N1) virus infection in two immunosuppressed patients-Seattle, Washington, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58 (Dispatch):1–4.
- 25.- Xin Z, Cardona CJ. Preexisting immunity to pandemic (H1N1). Emerg Infect Dis. 2009;15:1847–8.
- 26.- Serrano-Sierra A, Pérez-Robles V. et al. Experiencia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez ante la epidemia por el virus FluA/SW H1N1: Reporte preliminar. Bol Med Hosp Infant Mex. 2009;66: 301-305
- 27.- Gilsdorf A, Poggensee G. on behalf of the working group pandemic influenza A(H1N1)v. Influenza A(H1N1)v in Germany; the fist 10,000 cases. Euro Surveill. 2009;14:19318.
- 28.- Libster R, Bugna J, Coviello S, et al. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. N Engl J Med. 2009 Dec 23; [Epub ahead of print].

- 29.- ECDC. Daily update
http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Documents/091021_Influenza_AH1N1_Situation_Report_0900hrs.pdf
- 30.- Dirección General de Epidemiología. <http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2009>
- 31.- Fraser C, López-Gatell H, Alpuche-Aranda CM. Pandemic Potential of Strain of Influenza A (H1N1): Early Findings. 2009. 10.1126/science.1176062. www.scienceexpress.org
- 32.- Caprotta G, González P, Primucci Y, et al. Infección respiratoria por Influenza A H1N1 en cuidados intensivos de la República Argentina. *An Pediatr(Barc)*.2010;72(1):62–66.
- 33.- Lister P, Reynolds F, Parlsow R, et al. Swine-origin influenza virus H1N1, seasonal influenza virus, and critical illness in children. *Lancet* 2009;374:605-7.
- 34.- Echevarría S, Mejía J, Mar A, et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *Lancet*. 2009;1-8. DOI:10.1016/S0140-6736(09)61638-X

ANEXO

HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SXXI

TESIS: FRECUENCIA DE INFECCION POR EL VIRUS DE LA INFLUENZA A H1N1 EN EL HOSPITAL DE PEDIATRIA DE CMN SXXI

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE: _____ EDAD: ___ años ___ meses SEXO: Fem ___ Masc ___
Ingreso a hospitalización? Sí: ___ No: ___ Fecha de ingreso: _____
Tiempo de estancia hospitalaria: ___ días Inmunización contra Influenza estacional. Sí: ___ No: ___
Motivo de ingreso: _____
Diagnóstico de ingreso: _____

Realización de prueba rápida de Influenza A (H1N1): Sí ___ No ___
Realización de prueba confirmatoria de Influenza A (H1N1): Sí ___ No ___

COMORBILIDAD:

- Obesidad? Sí ___ No ___ IMC: _____ Peso ___ kg Talla ___ cms
Enfermedad Crónica: Sí ___ No ___
- Neumológica? Asma? Sí: ___ No: ___ Tipo: _____ Controlado: Sí: ___ No: ___
Otra? Sí ___ Cuál? _____ Grado _____ Sat ingreso _____
- Neurológica? Sí ___ Cuál? _____ Incap movilizarse ___ Incap toser ___
- Hemato-oncológica? Sí ___ Cuál? _____

OTRAS: ESPECIFIQUE: _____

SIGNOS Y SÍNTOMAS:

Tiempo desde el inicio del PA a consulta hospitalaria: ___ días.
Tiempo desde su ingreso a hospitalización y su traslado a UTIP: ___ días. Causa: _____
Tiempo desde el inicio del padecimiento - defunción _____ días
SIGNOS: Fiebre: Sí ___ No ___ Tiempo: ___ días Otros: _____

SÍNTOMAS:

Malestar general: Sí ___ No ___ Tos: Sí ___ No ___ Rinorrea: Sí ___ No ___
Dificultad respiratoria: Sí ___ No ___ Grado: _____ Sibilancias: Sí ___ No ___
Diarrea: Sí ___ No ___
Otros: _____

EXAMENES DE LABORATORIO:

Biometría hemática

Fecha	Leucos	Lin%	Neut%	Plaq	PCR	VSG	CPK	DHL	Otro
Gasometría venosa									

Saturaciones de O2: Ingreso: _____ Estancia: _____

IMAGEN RADIOGRÁFICA: _____

TRATAMIENTO: Tiempo de inicio de tratamiento antiviral desde iniciado su PA: ___ días
Oseltamivir: Sí ___ No ___ Días: _____ Zanamivir: Sí ___ No ___ Días: _____
Antibiótico: Sí ___ No ___ Especifique: _____ Días: _____
Tiempo de diferencia entre el inicio de antiviral e inicio de tratamiento Antibiótico: ___ días.
Otros: _____

CURACIÓN: Sí ___ No ___

COMPLICACIÓN: _____

ESTADO DE SALUD: _____ MUERTE: Sí ___ No ___