



FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS Y  
BIOLOGICAS "DR.IGNACIO CHAVEZ"



UNIVERSIDAD MICHOACANA  
DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

**TESIS:**

***“COMPORTAMIENTO CLINICO-EPIDEMIOLOGICO DE INFLUENZA A H1N1 EN NIÑOS  
INTERNADOS EN HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA DE ENERO 2014 A OCTUBRE  
2017”***

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE: ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA

DR. JOSÉ VALENTÍN CASTILLO URIBE  
RESIDENTE DE PEDIATRÍA

DIRECTOR DE TESIS

DRA. MARIA DE LOURDES NIETO  
ARREYGUE  
MAESTRA EN SALUD PÚBLICA

ASESOR DE TESIS

DR. JOSÉ LUIS MARTÍNEZ TOLEDO  
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN

MORELIA, MICHOACÁN, MAYO 2018.

**Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

---

**DEDICADO.**

A MI FAMILIA.

**AGRADECIMIENTOS.**

*Al hospital infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” y a la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo por creer en la necesidad de formar médicos pediatras y darme la oportunidad de formarme como especialista.*

*A cada una de las personas que laboran en el Hospital Infantil por brindarme la enseñanza para forjarme durante todos estos años logrando cada uno a uno mis objetivos académicos.*

*Agradezco a la Dra. María De Lourdes Nieto Arreygue y al Dr. José Luis Martínez Toledo, por su dedicación y apoyo en la realización de esta tesis.*

*A mis padres por su apoyo incondicional en todo momento.*

**LISTA DE TABLAS**

TABLA 1. Porcentaje de positividad anual para Influenza A H1N1 en el periodo 2014-Octubre 2017.....	83
TABLA 2. Número de casos sospechosos y confirmados de Influenza por año estudiado.....	84
TABLA 3. Distribución de los casos confirmados de influenza A H1N1 por sexo en el periodo 2014- Octubre 2017.....	85
TABLA 4. Distribución de casos confirmados de Influenza A H1N1 por semana epidemiológica en el periodo 2014- Octubre 2017.....	86
TABLA 5. Morbilidad y letalidad por Influenza A H1N1 por grupo etario en el periodo 2014-Octubre 2017.....	88
TABLA 6. Mortalidad por Influenza A H1N1 por año estudiado.....	89
TABLA 7. Síntomas clínicos de los pacientes con diagnóstico confirmado de influenza A H1N1 en el periodo 2014-Octubre 2017.....	90
TABLA 8. Distribución de síntomas clínicos por grupo etario durante el periodo 2014-Octubre 2017.....	92
TABLA 9. Días de evolución de los síntomas clínicos previo a la hospitalización en casos confirmados de Influenza A H1N1 y su letalidad asociada en el periodo 2014-Octubre 2017.....	94
TABLA 10. Días de internamiento en los pacientes confirmados de Influenza A H1N1 en el periodo 2014-Octubre2017.....	96
TABLA 11. Comorbilidades en pacientes confirmados con Influenza A H1N1 y su letalidad asociada en el periodo 2014-Octubre 2017.....	97
TABLA 12. Estado de vacunación de los casos confirmados de Influenza A H1N1 y su letalidad asociada en el periodo 2014-2017.....	98

**LISTA DE FIGURAS**

FIGURA 1. Porcentaje de positividad para Influenza A H1N1 en el periodo 2014-Octubre 2017.....83

FIGURA 2. Distribución del número de casos confirmados de Influenza A H1N1 por año estudiado.....84

FIGURA 3. Letalidad por Influenza A H1N1 por año estudiado.....85

FIGURA 4. Distribución de los casos confirmados de influenza A H1N1 por sexo en el periodo 2014- Octubre 2017.....86

FIGURA 5. Distribución de casos confirmados de Influenza A H1N1 por semana epidemiológica en el periodo 2014-Octubre 2017.....87

FIGURA 6. Morbilidad por Influenza A H1N1 por grupo etario en el periodo 2014-Octubre 2017.....88

FIGURA 7. Letalidad por Influenza A H1N1 por grupo etario en el periodo 2014-Octubre 2017.....89

FIGURA 8. Frecuencia de los síntomas clínicos en los pacientes con diagnóstico confirmado de influenza A H1N1 en el periodo 2014-Octubre 2017.....91

FIGURA 9. Distribución de los 5 principales síntomas clínicos por grupo etario durante el periodo 2014-Octubre 2017.....93

FIGURA 10. Días de evolución de los síntomas clínicos previo a la hospitalización en casos confirmados de Influenza A H1N1 en el periodo 2014-Octubre 2017.....95

FIGURA 11. Letalidad asociada a los días de evolución de los síntomas clínicos previo a la hospitalización en casos confirmados de Influenza A H1N1 en el periodo 2014-Octubre 2017.....95

FIGURA 12. Días de internamiento en los pacientes confirmados de Influenza A H1N1 en el periodo 2014-2017.....97

***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

FIGURA 13. Comorbilidades en pacientes confirmados con  
Influenza A H1N1 en el periodo 2014-Octubre 2017.....98

FIGURA 14. Estado de vacunación de los casos confirmados de  
Influenza A H1N1 en el periodo 2014-2017.....99

<b>INDICE</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>Resumen.....</b>	<b>8</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>10</b>
<b>Marco teórico.....</b>	<b>12</b>
<b>Planteamiento del problema.....</b>	<b>70</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>72</b>
<b>Hipótesis.....</b>	<b>73</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>74</b>
<b>Material y métodos.....</b>	<b>75</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>83</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>100</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>105</b>
<b>Recomendaciones.....</b>	<b>107</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>108</b>

## **RESUMEN**

**Título:** “Comportamiento clínico-epidemiológico de influenza a h1n1 en niños internados en hospital infantil de Morelia de enero 2014 a octubre 2017”

**Presenta:** Dr. José Valentín Castillo Uribe, matrícula 0231688x.

**Director de Tesis:** Dra. María de Lourdes Nieto Arreygue, Maestra en Salud Pública.

**Objetivo general:** Analizar el perfil clínico-epidemiológico de influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia en el periodo de enero de 2014 a octubre de 2017.

**Tipo de estudio:** Un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo.

**Material y métodos:** Se incluyeron todos los pacientes de 0 a 17 años, que presentaron enfermedad tipo influenza (ETI) e infección respiratoria aguda grave (IRAG) ingresados en el Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” de enero 2014 a octubre 2017. La población diana fueron aquellos pacientes en los que se confirmó la presencia del virus de influenza A H1N, por PCR-rRT.

**Resultados:** Se estudiaron 577 casos sospechosos de influenza de Enero 2014 a Octubre 2017, de los cuales 46 fueron positivos para Influenza A H1N1, con un porcentaje de positividad total de 7.9% durante el periodo estudiado. El año con mayor morbilidad por Influenza A H1N1 fue el 2014, con un 60.9%. La mayor letalidad se encontró en 2017 con 38.4%, y la menor en 2014 con 7.1%. El sexo más afectado fue el masculino con un 54%. La semana epidemiológica con mayor frecuencia fue la semana 5 (29 enero a 4 febrero) con un 26% de los casos. El grupo etario con mayor morbilidad fue el de Lactantes (28 días a 23 meses) con un 50% de todos los casos (23/46 casos). La tasa de letalidad más alta se presentó en el grupo Adolescentes (12 a 17 años) con un 50% (1/2casos). El síntoma encontrado con mayor frecuencia en los pacientes confirmados con Influenza A H1N1 fue la

## ***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

tos encontrándose en un 97.82% de los casos, seguido de fiebre (93.47%), disnea (73.91), y rinorrea (71.73%). La mayoría de los pacientes se hospitalizaron dentro de los primeros 7 días de iniciado el cuadro (89%), con una mayor frecuencia de pacientes hospitalizados al 5° día de inicio de los síntomas clínicos (19.5%). Se registró una letalidad del 100% en los pacientes ingresados al 8°, 15° y 24° días de iniciado el cuadro clínico. Los pacientes ingresados dentro de los primeros 4 días de evolución, presentaron 0% letalidad. Se encontró que 20 de los 46 pacientes (43.5%) con diagnóstico confirmado de influenza A H1N1 presentaron comorbilidades, de estas la más frecuente fue el asma bronquial presente en 13% de los casos (6/46 pacientes). El 78.3% de los casos confirmados con Influenza A H1N1 no fueron inmunizados con la vacuna contra la Influenza A H1N1 en el año correspondiente, presentándose en este grupo el 100% de las defunciones.

---

**Recomendaciones:** Se recomienda la inmunización anual durante las campañas de Vacunación Contra la Influenza Estacional en México en todos los grupos etarios, con o sin comorbilidades. Realizar fuertes campañas de concientización a toda la población para mejorar la cobertura vacunal. Continuar con la vacunación de todas las mujeres embarazadas, ya que como confirma la CDC, esto le confiere inmunidad pasiva al recién nacido por el paso a través de la placenta de anticuerpos.

**Palabras claves:** Influenza A H1N1, Hospital Infantil de Morelia, Comorbilidades, Semana Epidemiológica, Grupo etario.

---

## **ABSTARCT**

**Title:** "Clinical-epidemiological behavior of influenza to h1n1 in children admitted to the Children's Hospital of Morelia from January 2014 to October 2017"

**Presented by:** Dr. José Valentín Castillo Uribe, number 0231688x

**Thesis Director:** Dr. María de Lourdes Nieto Arreygue, Public Health Teacher.

**General purpose:** To analyze the clinical-epidemiological profile of influenza A H1N1 in children hospitalized in Children's Hospital of Morelia in the period from January 2014 to October 2017.

**Type of study:** A retrospective, observational, cross-sectional and descriptive study.

**Material and methods:** We included all patients from 0 to 17 years old, who had influenza-like illness (ILI) and severe acute respiratory infection (SARI) admitted to the Morelia Children's Hospital "Eva Sámano de López Mateos" from January 2014 to October 2017. The target population was those patients in whom the presence of influenza A H1N virus was confirmed, by PCR-rRT.

**Results:** We studied 577 suspected cases of influenza from January 2014 to October 2017, of which 46 were positive for Influenza A H1N1, with a percentage of total positivity of 7.9% during the period studied. The year with the highest morbidity due to Influenza A H1N1 was 2014, with 60.9%. The highest lethality was found in 2017 with 38.4%, and the lowest in 2014 with 7.1%. The most affected sex was male with 54%. The week with the highest frequency was week 5 (January 29 to February 4) with 26% of cases. The age group with the highest morbidity was that of infants (28 days to 23 months) with 50% of all cases (23/46 cases). The highest case fatality rate was presented in the Adolescents group (12 to 17 years old) with

## ***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

50% (1 / 2cases). The symptom most frequently found in patients confirmed with Influenza A H1N1 was cough being found in 97.82% of the cases, followed by fever (93.47%), dyspnea (73.91), and rhinorrhea (71.73%). The majority of patients were hospitalized within the first 7 days after starting the symptoms (89%), with a higher frequency of patients hospitalized on the 5th day of the onset of clinical symptoms (19.5%). A 100% lethality was registered in the patients admitted to the 8th, 15th and 24th days of the beginning of the clinical picture. Patients admitted within the first 4 days of evolution had 0% lethality. It was found that 20 of the 46 patients (43.5%) with confirmed diagnosis of influenza A H1N1 had comorbidities, of these the most frequent was bronchial asthma present in 13% of the cases (6/46 patients). The 78.3% of the confirmed cases with Influenza A H1N1 were not immunized with the vaccine against Influenza A H1N1 in the corresponding year, presenting in this group 100% of the deaths.

**Recommendations:** Annual immunization is recommended during vaccination campaigns against Seasonal Influenza in Mexico in all age groups, with or without comorbidities. Conduct strong awareness campaigns for the entire population to improve vaccination coverage. Continue with the vaccination of all pregnant women, since as confirmed by the CDC, this gives passive immunity to the newborn by passage through the placenta of antibodies.

## MARCO TEORICO

---

### INTRODUCCIÓN

La infección por virus influenza ocurre de manera estacional en climas templados. La importancia de este virus radica en su capacidad de generar usualmente epidemias de severidad variable y diseminaciones globales ampliamente difundidas -pandemias- que ocurren a intervalos irregulares impredecibles, siendo en estos períodos cuando la morbimortalidad relacionada con este patógeno se incrementa en más del 50% <sup>1</sup>. El carácter antigénico variable e impredecible ubica a este agente en un lugar preponderante entre las infecciones emergentes y reemergentes <sup>2</sup>.

La influenza se caracteriza por la súbita aparición de signos y síntomas como fiebre (38-40° C), mialgias, cefalea, escalofríos, decaimiento, tos no productiva, faringitis y rinitis <sup>3</sup>. En niños, además puede producir síntomas gastrointestinales: vómitos, dolor abdominal, diarrea y desencadenar convulsiones febriles. En población de riesgo (enfermedad pulmonar crónica, cardíaca o neurológica) esta infección puede exacerbar su condición de base <sup>1</sup>. Las complicaciones en el tracto respiratorio inferior incluyen deterioro de enfermedad obstructiva crónica, crisis asmáticas, laringitis, bronquitis, bronquiolitis, y neumonías virales primarias o con sobreinfección bacteriana <sup>4</sup>.

De forma característica, los brotes epidémicos por virus influenza ocurren durante los meses de otoño e invierno y son responsables de aproximadamente 20.000 muertes por año en los Estados Unidos de Norteamérica <sup>5,6</sup>. La morbimortalidad asociada a esta patología afecta a todos los grupos etarios y es reconocido como agente de brotes de infección intrahospitalaria en lactantes y niños de salas pediátricas generales <sup>6,7</sup>, y también en unidades cerradas como las de cuidado intensivo neonatal <sup>8</sup>. Los niños son fuente importante de diseminación viral en la comunidad dado el contacto estrecho que existe en los lugares destinados para su cuidado, con una alta tasa de incidencia, que en época de brote alcanza el 40% en la población infantil; esta cifra representa el doble de la incidencia objetivada en otros grupos como adultos

## ***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

jóvenes y personas de la tercera edad <sup>9</sup>. La tasa de mortalidad en niños es de 4 al 8 % mientras que en senescentes va del 71 al 85%.<sup>10</sup>

Existe una red de vigilancia epidemiológica a nivel mundial, la cual se encarga de actualizar semanalmente la información acerca de influenza, pero a pesar de estos esfuerzos, la cuantificación real de la morbilidad causada por este virus es complicada por la pobre especificidad del diagnóstico clínico (muchos agentes infecciosos producen sintomatología similar), y por la diversidad de definiciones clínicas usadas para reportar los casos de influenza en diferentes estudios de supervigilancia, generalmente también imprecisas <sup>11-13</sup>.

Se dispone de vacuna contra virus influenza, pero sólo está indicada sobre los 6 meses de edad, y en personas con una alta probabilidad de experimentar complicaciones, es el caso de las personas sobre 65 años de edad y los portadores de patología crónica. El beneficio de la vacunación sólo se observará si la vacuna contiene la cepa viral circulante. Sin embargo, se han reportado buenos resultados cuando se ha utilizado en niños sanos reduciendo la incidencia de otitis media aguda y la prescripción de antimicrobianos <sup>14-15</sup>.

### **ANTECEDENTES**

La enfermedad respiratoria aguda altamente contagiosa conocida como influenza, parece haber afectado a los humanos desde la antigüedad. La súbita aparición de enfermedades respiratorias que persistían por pocas semanas e igualmente desaparecían, caracterizó a un número de epidemias en el pasado. Una de estas epidemias fue comunicada por Hipócrates, el padre de la Medicina, en el año 412 a.C. Numerosos episodios similares también fueron descritos en la Edad Media. El término "influenza" fue introducido en Italia al inicio del siglo XV para describir una epidemia que fue atribuida a la influencia de las estrellas. El término fue adoptado por los ingleses en el siglo XVIII; durante el mismo período los franceses denominaron a la enfermedad, *la grippe*. La primera pandemia ocurrió en 1580 y se cree se originó en Asia; de ahí se dispersó a África y a Europa. La mortalidad fue elevada en algunas ciudades, e indudablemente fue incrementada por la práctica de sangrar al enfermo para disminuir la fiebre. Durante los siguientes tres siglos, a pesar de que el seguimiento fue irregular y no muy preciso, hubo un número definido de pandemias (junto con las epidemias

## ***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

intermedias), en las que los historiadores están de acuerdo. La investigación retrospectiva en la década pasada ha aclarado parcialmente la naturaleza de la pandemia de 1889, al detectar anticuerpos para influenza en el suero de individuos que vivió en ese tiempo. Sin embargo, no fue sino hasta 1930 que un virus específico fue identificado como la causa de la influenza, siendo el comienzo de un mejor entendimiento de la enfermedad <sup>16</sup>.

En términos de números de las víctimas humanas, la gran pandemia de 1918-19 no tuvo precedentes. Las estimaciones oscilan entre un mínimo de 20 millones de muertes en todo el mundo hasta más del doble de este número. Más de 500.000 óbitos fueron comunicados en EE.UU. y alrededor de 20 millones de muertes ocurrieron sólo en la India. Algunas zonas de Alaska y de las islas del Pacífico perdieron a más de la mitad de su población. En EE.UU. la mayoría de los lugares públicos fueron cerrados: los hospitales estaban excedidos y faltos de servicios médicos. Adultos previamente sanos, enfermaron y murieron en un lapso de 24 horas. Familias enteras padecieron en la soledad de la enfermedad, a pesar del accionar de los servicios voluntarios en todo el país. Existieron remedios extraños e inusuales, pero al final, el único tratamiento efectivo fue un buen cuidado por parte de las enfermeras. Aún no se ha dilucidado por qué la pandemia fue tan letal. Ciertamente, infecciones bacterianas secundarias que causaron neumonía - las cuales serían tratadas actualmente con antibióticos - y otras comorbilidades fueron en algunos casos, sino en la mayoría, la principal causa de muerte. Otro factor importante pudo haber sido un marcado incremento en la virulencia del virus durante las primeras fases de la pandemia en la primavera y verano de 1918. Hasta ahora, todos los intentos para responder a estas preguntas han fallado, incluyendo el análisis de tejido de las víctimas y de la exhumación en 1950 de cuerpos enterrados en el suelo congelado de Alaska en búsqueda de la cepa de virus relacionada. El nombre dado a la pandemia de 1918-19 fue "Gripe española", un nombre discutible que ha persistido hasta estos días, a pesar que los casos de influenza se dieron en muchos lugares del planeta. Aparentemente, España adquirió esta dudosa distinción por ser el país donde habían desembarcado tropas extranjeras que ya padecían la enfermedad y la propagaron inicialmente en su territorio. Es difícil asumir cuál fue la primera área geográfica afectada, ya que la pandemia se presentó en tres oleadas: en la primavera de 1918, el invierno de 1918 y

los primeros meses de 1919; teniendo en cuenta el hemisferio norte. No se prestó atención a la enfermedad hasta la “ola asesina” del invierno de 1918 <sup>17</sup>.

### **EN BUSCA DE LA ETIOLOGÍA**

Por siglos, el hombre ha especulado acerca de la causa de la influenza, atribuyéndola a las estrellas, el tiempo y a los gases venenosos de los pantanos. En 1849 Charles Creighton, un eminente epidemiólogo británico, insistió que la influenza no era transmisible. Sin embargo, al final del siglo XIX el concepto microbiológico de la enfermedad ya tenía raíces, y preparaba el terreno para el descubrimiento de un bacilo en la garganta de algunos pacientes con influenza. Este bacilo, *Haemophilus influenzae* (también conocido como bacilo de Pfeiffer, en honor al microbiólogo alemán F. J. Pfeiffer), permaneció por muchos años como el agente causal de la influenza. El descubrimiento de la verdadera etiología se produjo al final de los años veinte, cuando por primera vez, una cepa viral fue detectada en los cerdos. Una cepa relacionada fue finalmente aislada de un paciente humano en 1933. Un número de acontecimientos históricos de la enfermedad mencionan la interesante coincidencia de la influenza como enfermedad en animales particularmente en caballos inmediatamente después o simultáneamente con las epidemias en el hombre. Si bien es cierto que los virus que causaron brotes de la enfermedad entre animales ocurrieron muchas veces en el pasado, no fue sino hasta fines de 1918 que pudo ser establecida una relación cercana entre la influenza del hombre y la de los animales. J. S. Koen veterinario de Fort Dodge, Iowa, e inspector del Departamento de Agricultura, informó acerca de una nueva enfermedad que había aparecido en los cerdos en Medio Oriente, similar y coincidente con la influenza humana entre familias; concluyó que ambas entidades nosológicas constituían una misma enfermedad. Después de largas investigaciones sobre la transmisibilidad de la influenza entre los cerdos, Richard E. Shope del Instituto Rockefeller de Patología Comparativa, Princeton, Nueva York, demostró que el virus podía ser transmitido entre cerdos con material filtrado. El trabajo de Shope fue advertido en Inglaterra, en donde se realizó otro intento para aislar el virus durante una epidemia de influenza humana en 1933. Los progresos fueron rápidos desde entonces. En 1940 los hurones fueron experimentalmente infectados con un segundo tipo de virus influenza de humano. La segunda cepa humana fue designada Influenza B, para distinguirla del primer tipo encontrado, denominado Influenza A. Un tercer tipo de virus

## ***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

Influenza, el virus Influenza C, fue aislado de un hombre en 1949. Asimismo, en 1940 F. M. Burnet en Australia observó que los virus de influenza podían multiplicarse en las células de la cavidad alantoidea de embriones de pollo en desarrollo, y un año más tarde George K. Hirst del Instituto de Investigación de Salud Pública de Nueva York observó que el fluido de los embriones de pollo infectado con influenza podía aglutinar a los glóbulos rojos de los pollos. Esta hemaglutinación desaparecía por acción del calor, lo cual sugirió la presencia de una enzima en el virus que causaba su disociación de la célula roja. La disponibilidad de altas concentraciones de virus de influenza obtenidas de los embriones de pollo, dio lugar al desarrollo de vacunas inactivadas para el hombre. La reacción de hemaglutinación pudo ser inhibida por anticuerpos específicos en el suero del hombre o de animales infectados, o vacunados con virus de influenza. Así, un método sencillo hizo posible distinguir entre diferentes cepas de influenza al medir la respuesta inmune del hombre a una cepa dada <sup>18</sup>.

En los pasados 100 años, han habido cinco grandes pandemias: 1890, 1900, 1918, 1957 y 1968. El virus Influenza H2N2 responsable de la “Influenza o gripe asiática” que circuló en la pandemia de 1957, sustituyó repentinamente al virus H1N1 que había circulado en la población humana, anteriormente. De manera similar, una nueva cepa pandémica que llegó en 1968, el virus de la llamada “Influenza de Hong Kong”, contenía un cambio a H3N2 y rápidamente sustituyó al virus H2N2 que circuló entre 1957 y 1968. Técnicas seroarqueológicas (probando los anticuerpos de individuos que habían vivido durante estas epidemias) han demostrado que la cepa de 1890 había sido un virus H2N8, la circulante en 1900 había sido H3N8, mientras que la cepa de 1918 había exhibido el subtipo H1N1, el cual apareció nuevamente en 1977 y está aún en circulación junto con la cepa H3N2. Han transcurrido más de 40 años desde que ocurrió la última pandemia de influenza humana, la pandemia de Hong Kong en 1968. El virus Influenza A H3N2 que fue introducido en la población humana en ese entonces, contenía una nueva hemaglutinina, el principal antígeno de superficie. El virus Influenza A H2N2 de la pandemia de 1957 llevaba nuevas hemaglutinina y neuraminidasa. Estudios filogenéticos revelaron que estas nuevas glicoproteínas se originaron en virus de aves, y que comprometieron a la población humana después de la reasociación del genoma viral con el de cepas de influenza de origen humano. Sin embargo, los virus relacionados a la más devastadora pandemia de influenza, en 1918-19,

## ***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

al parecer fueron introducidos a la población humana sin evento alguno de reasociación. En mayo de 1997, un virus de influenza fue aislado del aspirado traqueal de un niño de 3 años en Hong Kong; el niño murió días después de su ingreso al hospital por neumonía por influenza, síndrome respiratorio agudo, síndrome de Reye, fallo multiorgánico y coagulación intravascular diseminada. No se le conocía enfermedad alguna antes de ser hospitalizado. El virus no pudo ser caracterizado por la prueba de inhibición de la hemaglutinación con antisueros de hurones contra virus humanos y porcinos. Análisis posteriores demostraron que el virus era Influenza A H5N1, un subtipo que no había sido previamente identificado en los seres humanos. El virus Influenza A H5N1 cumple con dos de los tres criterios que definen a un nuevo virus influenza con carácter pandémico: 1. la habilidad para replicarse en los seres humanos, y 2. la ausencia de anticuerpos a este virus en la población humana. El tercer criterio es la suficiente transmisibilidad interhumana del virus para mantener brotes en la comunidad, lo cual no ha ocurrido hasta el momento. Aproximadamente seis meses después del primer caso de infección humana con el subtipo H5N1, fueron confirmados 17 nuevos casos, con 5 de ellos fatales. Resultados preliminares de secuenciación demostraron que todos los genes eran de origen aviar, sugiriendo transmisiones independientes múltiples de pájaros infectados a la población humana. Si la transmisión entre especies ocurre en períodos de epidemia de influenza humana, el mismo hombre podría funcionar como un vaso mezclador. Aunque no existe evidencia de una dispersión eficiente del virus, su detección ilustra la importancia de un sistema de vigilancia epidemiológica intensivo.<sup>19</sup>

*En la siguiente figura Webster muestra la historia secuencial de las pandemias y de las nuevas cepas humanas de virus influenza desde el año 1900 hasta nuestros días; en la que han aparecido 7 nuevas cepas.*<sup>19</sup>

## **Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

---



### **Especificación sobre las pandemias y nuevos brotes:**

- Pandemia 1918: "Gripe española" H1N1 Fue la pandemia más devastadora, con 20 a 50 millones de muertes en todo el mundo.
- Pandemia 1957-58: "Gripe asiática" H2N2 Fue identificada primero en China, con 1-2 millones de muertes en todo el mundo. Dado que esta cepa no ha circulado en humanos desde 1968, nadie con menos de 40 años tiene inmunidad hacia ella.
- Pandemia 1968-69: "Gripe de Hong Kong" H3N2 Fue detectada primero en Hong Kong, con 700.000 muertes en todo el mundo. Los virus H3N2 todavía circulan en nuestros días. <sup>20</sup>

### **Nuevas cepas aisladas:**

- 1976 Cuatro soldados se infectaron con influenza del cerdo en una base de Nueva Jersey, EE.UU.; hubo una muerte.
- Nueva cepa humana 1977: "Gripe rusa" H1N1 Aislada en el norte de China, esta cepa era similar a la que se diseminó antes de 1957. Por este motivo, las personas nacidas antes de 1957 estaban protegidas.

## **Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

---

- Nueva cepa humana 1997: H5N1 Por primera vez se demostró la transmisión directa de aves al hombre, con infecciones ligadas a mercados de aves. Fueron hospitalizadas 18 personas, de ellas, 6 murieron.
- Nueva cepa humana 1999: H9N2 Causó enfermedad en dos niños de Hong Kong, con aves de cría como fuente probable.
- Nueva cepa humana 2002: H7N2 Se evidenció infección en una persona luego de un brote en aves de cría.
- Nueva cepa humana 2003: **H5N1** Dos miembros de una familia fueron hospitalizados luego de la visita a China, muere uno de ellos. Un tercer miembro de la familia muere en China sin diagnóstico. **H7N7** Trabajadores holandeses de criaderos de aves padecieron conjuntivitis o gripe. Un veterinario que visitó una de las granjas, falleció. H7N2 Un persona fue hospitalizada en Nueva York. **H9N2** Un niño enfermó en Hong Kong.
- Nueva cepa humana 2004: H5N1 Cuarenta y siete personas enfermaron en Tailandia y Vietnam de las cuales murieron 34. Preocupación acerca de la posible endemicidad de esta cepa en Asia. H7N3 Enfermaron dos trabajadores de criaderos de aves en Canadá. H10N7 Enfermaron dos niños en Egipto. El padre de uno de ellos era comerciante de aves.
- 2005: H5N1 El 30 de diciembre, la OMS comunicó un total de 142 casos confirmados de infección por H5N1, todos en Asia (Tailandia, Vietnam, Camboya, Indonesia y China) con 74 muertes.
- 2006: H5N1 Se agregaron casos en Turquía, Iraq, Azerbaijan y Djibouti. Durante 2006 ocurrieron 115 casos humanos de infección con H5N1, con 79 muertes.
- 2007: H5N1 Se agregaron casos en la República Democrática de Laos, Myanmar, Nigeria, Pakistán y Vietnam, con 59 muertes. H7N7 Cuatro casos se confirmaron en Gran Bretaña en individuos expuestos a la cría de aves.
- 2008: H5N1 A fin de año se confirmaron 40 casos en Bangladesh, Camboya, China, Egipto, Indonesia y Vietnam. 2009: H5N1 Se identificaron nuevos casos en Egipto, China, Indonesia y Vietnam. <sup>20</sup>

### **Nueva cepa humana 2009: H1N1**

En marzo de 2009, se registraron en México brotes de enfermedad respiratoria aguda y un incremento en las notificaciones de pacientes con síndromes gripales en varias zonas del país. El día 21 de abril de 2009, los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC, EE.UU.) alertaron acerca de la aparición de 2 casos confirmados de gripe asociados a un nuevo virus en dicho país, en 2 niños del condado de San Diego, California, en la frontera con México. El Ministerio de Salud de México comunicó el 23 de abril a la Organización Panamericana de la Salud la existencia de varios casos confirmados de enfermedad respiratoria grave debida a infecciones por virus de la gripe A (H1N1) de origen porcino. Al estudiarse la secuencia nucleotídica del genoma viral a partir de las muestras clínicas se determinó que correspondía a la misma cepa detectada en los 2 niños de California (reconocida como cepa prototipo). Dos días después, la OMS determinó que el brote epidémico estaba causado por un nuevo virus Influenza A/H1N1 (A[H1N1]v según la posterior denominación de los Centros Europeos para el Control y Prevención de las Enfermedades). El 27 de abril, la OMS elevó el nivel de Alerta de pandemia a la fase 4, tras documentarse una transmisión interhumana capaz de causar brotes a nivel comunitario. Apenas dos días después, se elevó el Alerta a la fase 5, luego de comprobarse la diseminación viral interhumana en al menos dos países de una misma región geográfica de la OMS. Finalmente, el 11 de junio, la OMS declaró la fase 6 (pandemia), al registrarse una transmisión eficiente y sostenida del virus emergente en el mundo <sup>20</sup>.

## **Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

La OMS establece 6 fases de la pandemia que van del 1 al 6, como se muestra en la siguiente tabla.

<b>Fase interpandémica</b>	Bajo riesgo de casos humanos	<b>1</b>
Nuevo virus en animales, sin casos humanos	Alto riesgo de casos humanos	<b>2</b>
<b>Alerta pandémico</b>	No hay transmisión interhumana, o es muy limitada	<b>3</b>
Nuevo virus causa casos humanos	Evidencia de transmisión interhumana aumentada	<b>4</b>
	Evidencia de transmisión interhumana significativa	<b>5</b>
<b>Pandemia</b>	Transmisión interhumana eficiente y sostenida	<b>6</b>

### **PATOGENIA**

#### **Introducción general a los aspectos virológicos**

##### ***¿Qué es un virus?***

La palabra significa “veneno”. Se lo define como un agente que posee 3 características: 1) parasitismo genético para su replicación; 2) infectividad; 3) antigenicidad. <sup>21</sup>

##### ***¿Por qué se denomina “influenza”?***

Esta denominación proviene del latín: *influentia*, que hace referencia a antiguas creencias que indicaban que las epidemias ocurrían debido a influencias astrales. <sup>21</sup>

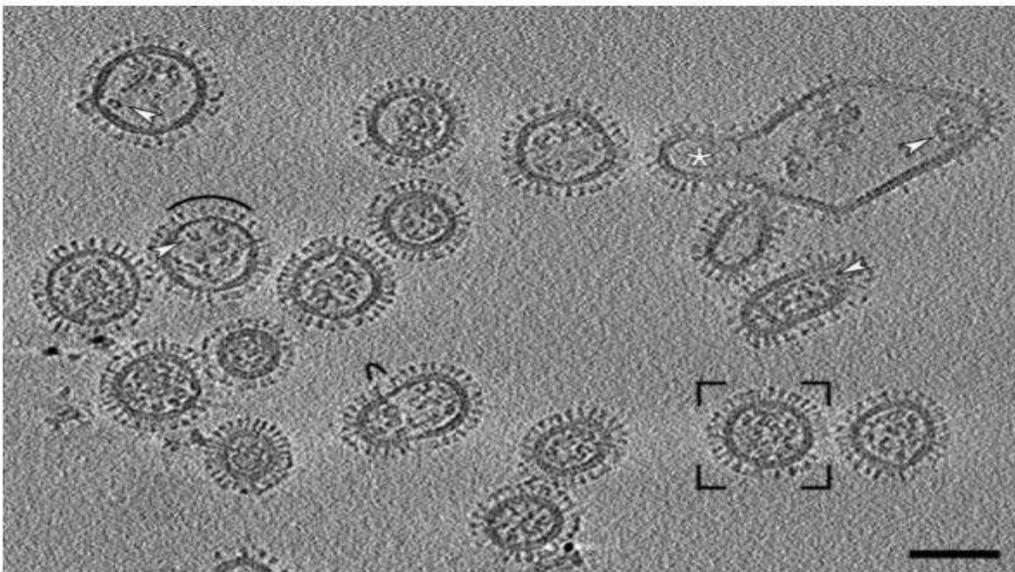
##### ***¿Qué es el virus Influenza?***

Este virus pertenece a la familia *Orthomyxoviridae* (*Ortho*: verdadero; *myxo*: mucus; indicando la capacidad de este agente para unirse a dicha sustancia). Las partículas virales se pueden observar al microscopio electrónico con características pleomórficas, redondeadas u ovals, cuyo diámetro es de 80 a 120 nm (1 nm o nanómetro = 10<sup>-9</sup> m). <sup>22</sup>

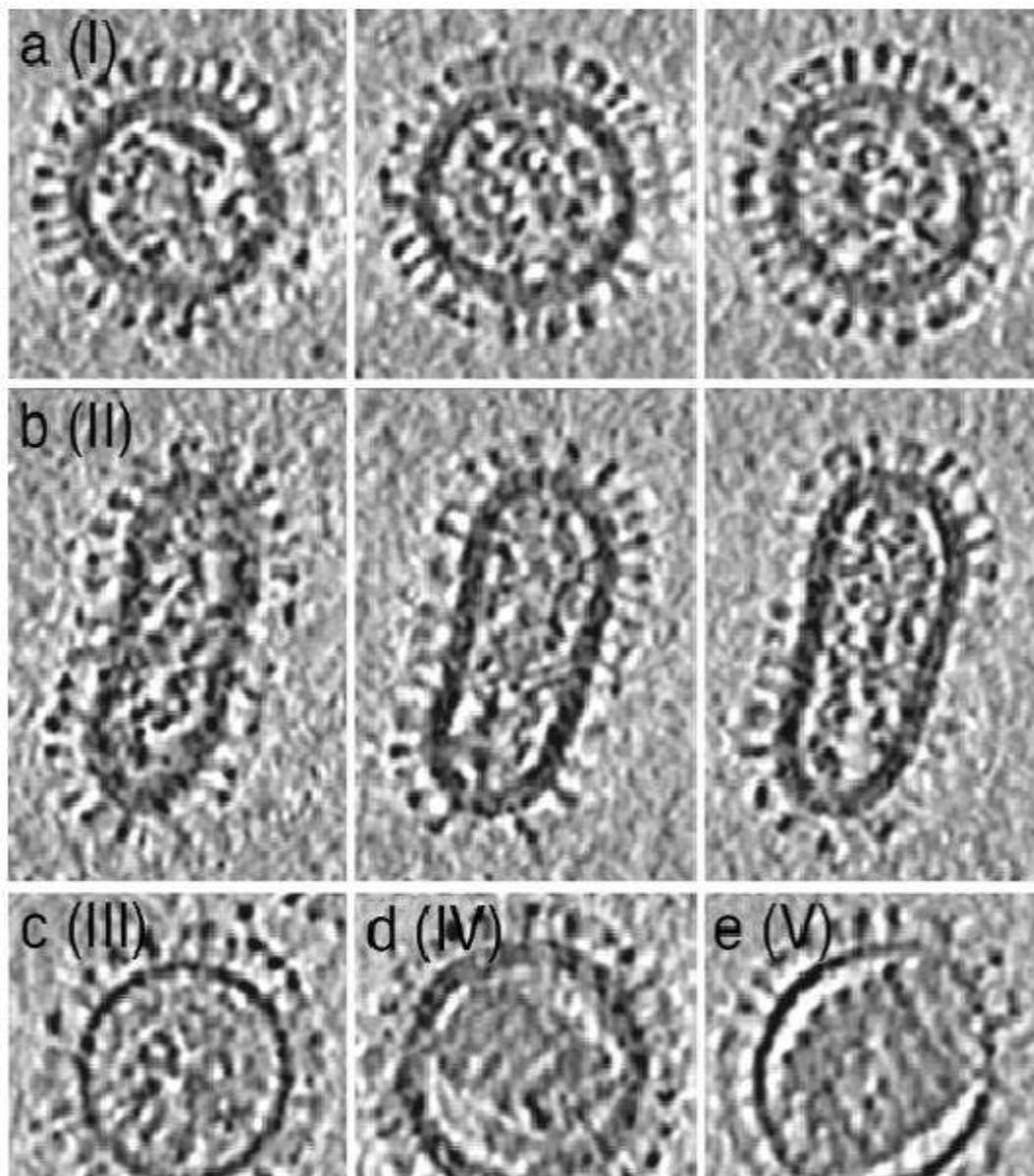
## **Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

---

En la siguiente figura se muestra una sección obtenida mediante tomografía crioelectrónica correspondiente a un campo conteniendo partículas de virus Influenza. Las flechas blancas indican ribonucleoproteínas (RNP) típicas del virus. Los arcos negros indican áreas de la capa de matriz con zonas que exhiben gaps o una menor densidad de “paquetes” de glicoproteínas de envoltura. La imagen irregular marcada con un asterisco -probablemente se haya formado en el proceso de disrupción celular- contiene en su interior una partícula brotando. La partícula viral enmarcada se observa también en la Figura. La barra ubicada en el extremo inferior derecho del panel indica 100 nm. Fuente Harris A. et al. PNAS 2006; 13: 19123-7



*Pleomorfismo de las partículas del virus Influenza. El panel "a" corresponde a la imagen recuadrada en la siguiente figura. La barra horizontal indica 50 nm. Fuente: Harris A. et al. PNAS 2006, 13: 19123-7.*



### ***¿Qué viabilidad tiene el virus?***

El virus Influenza es relativamente lábil, permaneciendo viable unas pocas horas a temperatura ambiente. Estudios previos con el virus de la gripe estacional, demostraron que puede permanecer con capacidad infectante durante un lapso de 24-48 h en superficies no porosas como el acero inoxidable y el plástico, y hasta 12 h en la ropa, papel o pañuelos descartables de dicho material. Los virus de la gripe pueden transferirse con éxito a las manos aún después de 24 h de haberse contaminado la superficie con la que se las pone en contacto. <sup>22</sup>

### ***¿Qué condiciones favorecen la viabilidad de los virus de la gripe?***

La viabilidad del virus Influenza es favorecida por las condiciones de frío y baja a moderada humedad, lo que se asocia a una mayor transmisión en los meses de invierno. <sup>23</sup>

### ***¿Cómo se inactiva el virus Influenza?***

La desecación lo inactiva, al igual que el alcohol, los detergentes, y las condiciones de acidez o alcalinidad de los medios líquidos. El hervor de agua con detergente durante por lo menos 5 minutos inactiva al virus, lo que es sugerido para el tratamiento de utensilios o vajilla de cocina potencialmente contaminados. En caso de utilizar agua lavandina (solución acuosa de hipoclorito de sodio) sobre superficies inanimadas (como pisos o azulejos), se aconseja hacerlo con la dilución mínima para obtener una solución de 3 g/l de cloro activo, según instrucción de cada fabricante (aproximadamente, equivale a diluir 1 parte de agua lavandina común en 9 partes de agua, o 1 parte de agua lavandina concentrada en 19 partes de agua). No debe mezclarse la lavandina con detergentes. Dado que la luz acelera la descomposición de las soluciones de lavandina, se recomienda el uso de recipientes opacos para su almacenamiento. Dado que el tenor de cloro activo de las aguas lavandinas tradicionales debe cumplir la Res. S. I. y C. N° 364/91, se informa que de las 9 marcas analizadas por el INTI (Instituto Nacional de Tecnología Industrial) en mayo de 2008, cumplieron la normativa sólo 4 (Querubín Clásica x 2 l, Ayudín Concentrada x 1 l, El Coloso Básica x 1 l, y Clean Line Tradicional x 1 l). <sup>24</sup>

***¿Qué implicancia tiene la viabilidad viral para la transmisión?***

Si bien la viabilidad es limitada con respecto a otros virus, el agente de la gripe estacional y el nuevo virus emergente Influenza A (H1N1) de origen porcino (virus pandémico Influenza A H1N1/09) pueden no sólo transmitirse mediante los aerosoles formados al toser y/o estornudar un individuo infectado, sino también mediante el mero contacto con superficies contaminadas muy diversas (por ejemplo, teléfonos, manijas de puertas, canillas, o teclados / ratones de computación, elementos de sujeción en el transporte público, etc.) con las que están en contacto múltiples usuarios, utensilios o fómites de enfermos, o aun al estrechar las manos contaminadas de otro individuo. De allí la importancia y efectividad del lavado frecuente de manos durante 20 a 30 segundos con agua y jabón, o con alcohol-gel. <sup>25</sup>

**Características estructurales y funcionales de los componentes del virus influenza**

Se trata de virus envueltos con genoma a ARN segmentado, cuya información genética está codificada en el sentido opuesto a la de los ARN mensajeros (es decir, polaridad negativa o [-]). Diferencias antigénicas en las proteínas de la matriz (M1) y nucleoproteína (NP) permiten clasificar a estos virus en 3 tipos: A, B y C. Los virus del tipo A, a su vez, pueden ser subclasificados en base a las características antigénicas de las glicoproteínas de su envoltura, la hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA). Los virus Influenza A producen enfermedad en humanos, porcinos, equinos, aves y mamíferos marinos como focas y ballenas. Los virus Influenza B e Influenza C producen enfermedad sólo en el hombre. Los virus Influenza tipo A y tipo B poseen un genoma fragmentado en 8 segmentos, mientras que el tipo C exhibe 7. Algunos fragmentos genómicos del virus codifican 1 proteína viral, mientras otros codifican 2 ó 3. <sup>26</sup>

**Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

---

Hasta el momento se han descubierto 12 proteínas del virus Influenza A como se muestra en la siguiente tabla y figura de la CDC. <sup>26</sup>

Segmento de ARN	Proteínas codificadas	Algunas funciones de importancia asociadas
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PB2 (polimerasa básica 2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polimeriza el ARN viral complementario (+)</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PB1 (polimerasa básica 1)</li> <li>• PB1-F2 (proteína codificada en el 2do. marco de lectura de este segmento del ARN viral)</li> </ul> <p>PB1 N40 (proteína codificada en el mismo marco de lectura que PB1, truncada en el extremo amino-terminal con respecto a esta última)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polimeriza el ARN viral complementario (con polaridad [+])</li> <li>• Promueve la muerte de células del sistema inmune (macrófagos alveolares tipo II; células dendríticas) mediante apoptosis mediada por las mitocondrias; regula a PB1. Péptido truncado inactivo en las cepas del nuevo virus emergente A(H1N1).</li> </ul> <p>Desconocida.</p>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PA (polimerasa ácida)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polimeriza el ARN viral (-)</li> </ul>
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HA (hemaglutinina)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Promueve la adsorción viral a los receptores celulares de ácido siálico, por lo que determina el rango de</li> </ul>

**Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

		especie
5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NP (nucleoproteína)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protege el material genético viral en la célula</li> <li>• Transporta el ARN viral al núcleo</li> <li>• Colabora con la actividad de la PA</li> </ul>
6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NA (neuraminidasa)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Libera las partículas virales de sustancias mucoides y permite el egreso viral de la célula, por lo que está implicada en la transmisibilidad viral</li> </ul>
7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• M1 (proteína de matriz 1)</li> <li>• M2 (proteína de matriz 2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Promueve la interacción entre la nucleocápside y la envoltura viral</li> </ul> <p>Actúa como canal iónico de transmembrana permitiendo la acidificación viral necesaria para proseguir la infección intracelular</p>
8	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NS1 (proteína no estructural 1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibe la actividad antiviral inducida por el sistema Interferón, al impedir el reconocimiento celular del ARN viral por el "sensor" celular RIG-1 (limitando la inducción de aquél), y al bloquear la actividad de la proteínas celulares PKR y</li> </ul>

**Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

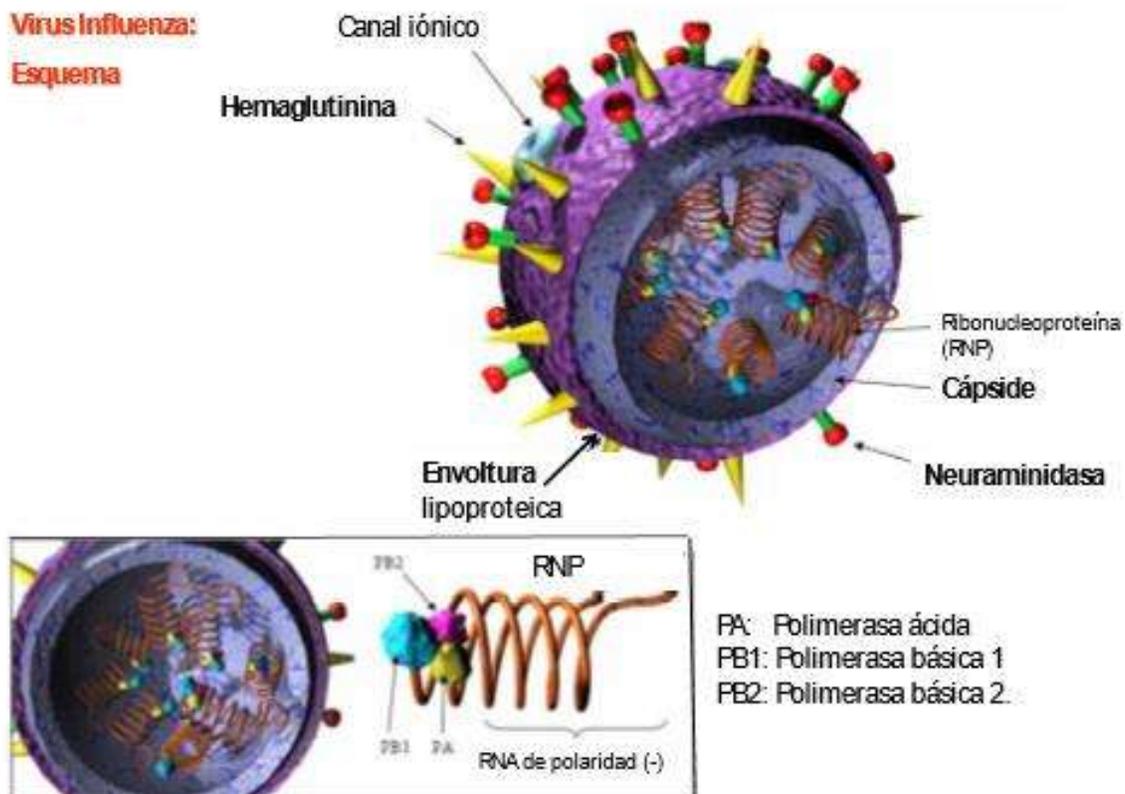
---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NS2 / NEP (proteína no estructural 2 / proteína de exportación nuclear)</li> </ul>	<p>CPSF30</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Regula la transcripción / replicación viral</li> <li>• En las cepas del nuevo virus emergente A(H1N1) se sintetiza como péptido truncado inactivo en su interacción con otras proteínas</li> <li>• Se asocia al transporte de nucleocápsides hacia la membrana citoplasmática (junto a M1)</li> </ul>

## Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017

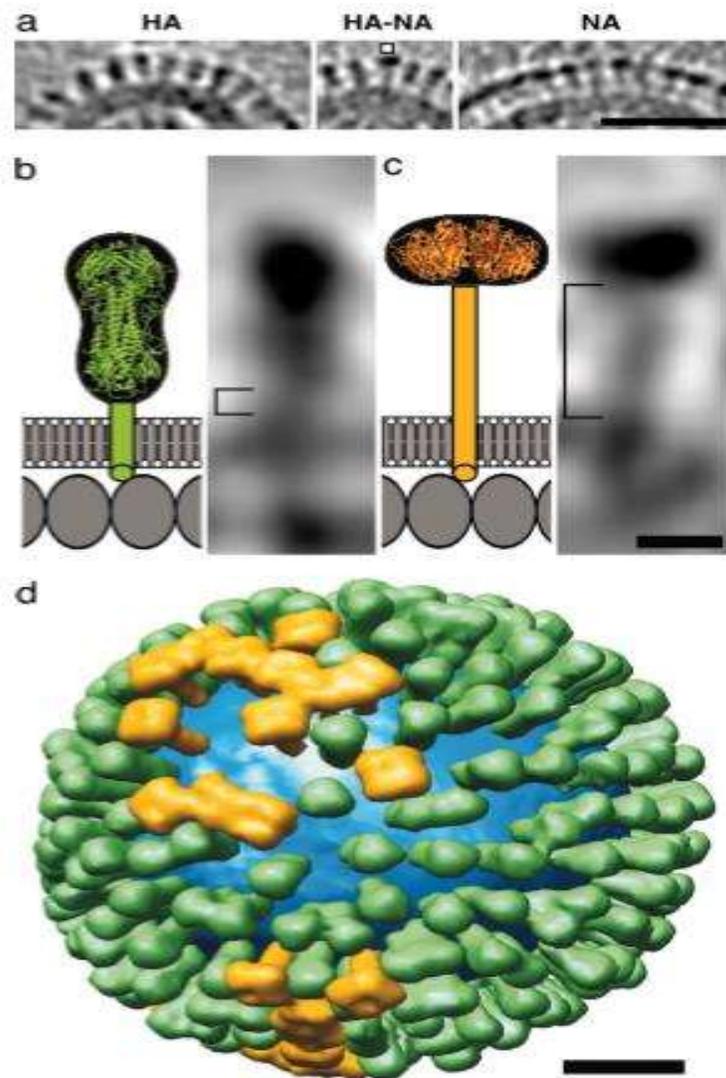
---

En el siguiente esquema se representa al virus de la influenza y sus principales componentes.



## Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017

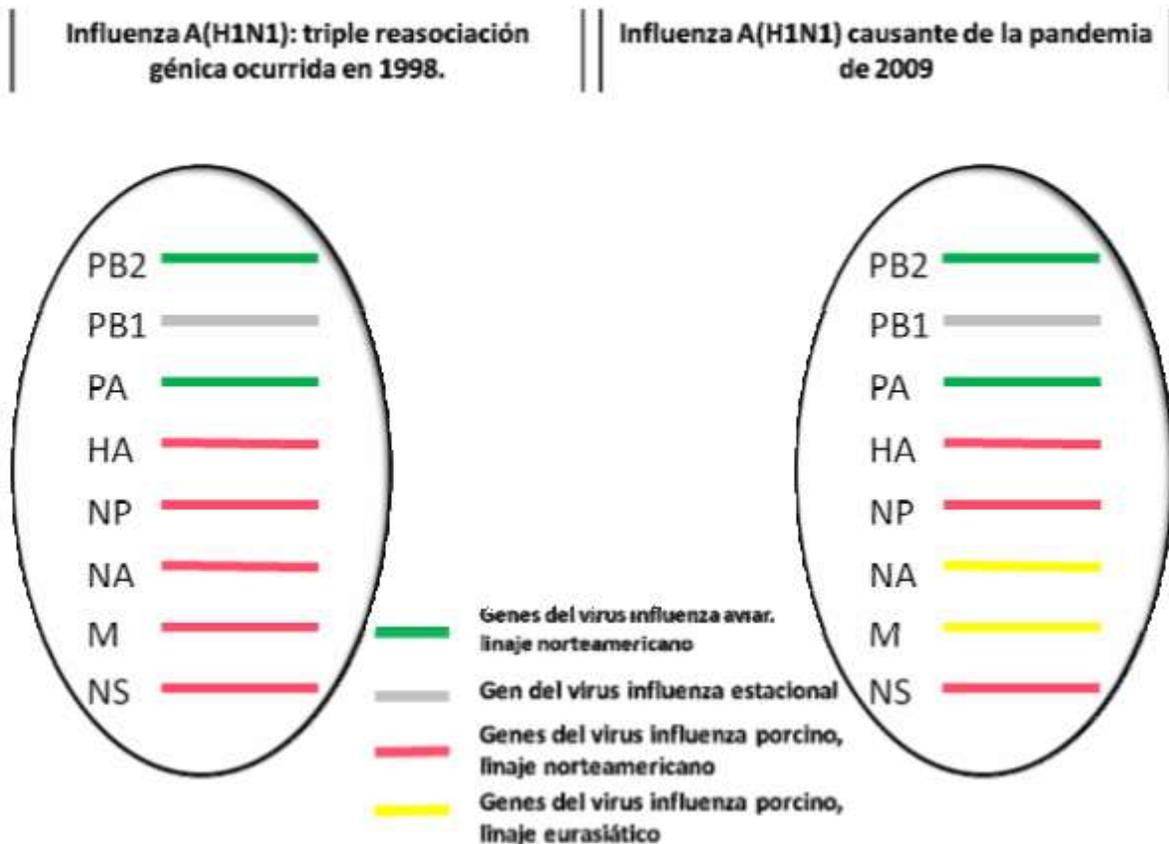
En la siguiente figura se observa la distribución de las hemaglutininas (HA) y neuraminidasas (NA) en la superficie del virus Influenza, según su disposición espacial. Se observa un cluster de hemaglutininas (panel "a", a la izquierda), una molécula de neuraminidasa en un cluster de hemaglutininas (panel "a", al centro) y un cluster de neuraminidasas (panel "a", a la derecha). Los paneles "b" y "c" muestran dentro del recuadro respectivo la estructura de HA y NA. La barra horizontal indica 5 nm. El panel "d" muestra un modelo de distribución de HA (en verde) y NA (en amarillo), así como de la capa lipídica de envoltura (en azul). La barra indica 20 nm. Fuente: Harris A. et al. PNAS 2006, 13: 19123-7.



## Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017

### Características estructurales y funcionales del virus Influenza tipo A subtipo H1N1 de origen porcino

Las siguientes figuras muestran la representación esquemática del genoma del virus y su aspecto al microscopio electrónico, respectivamente.

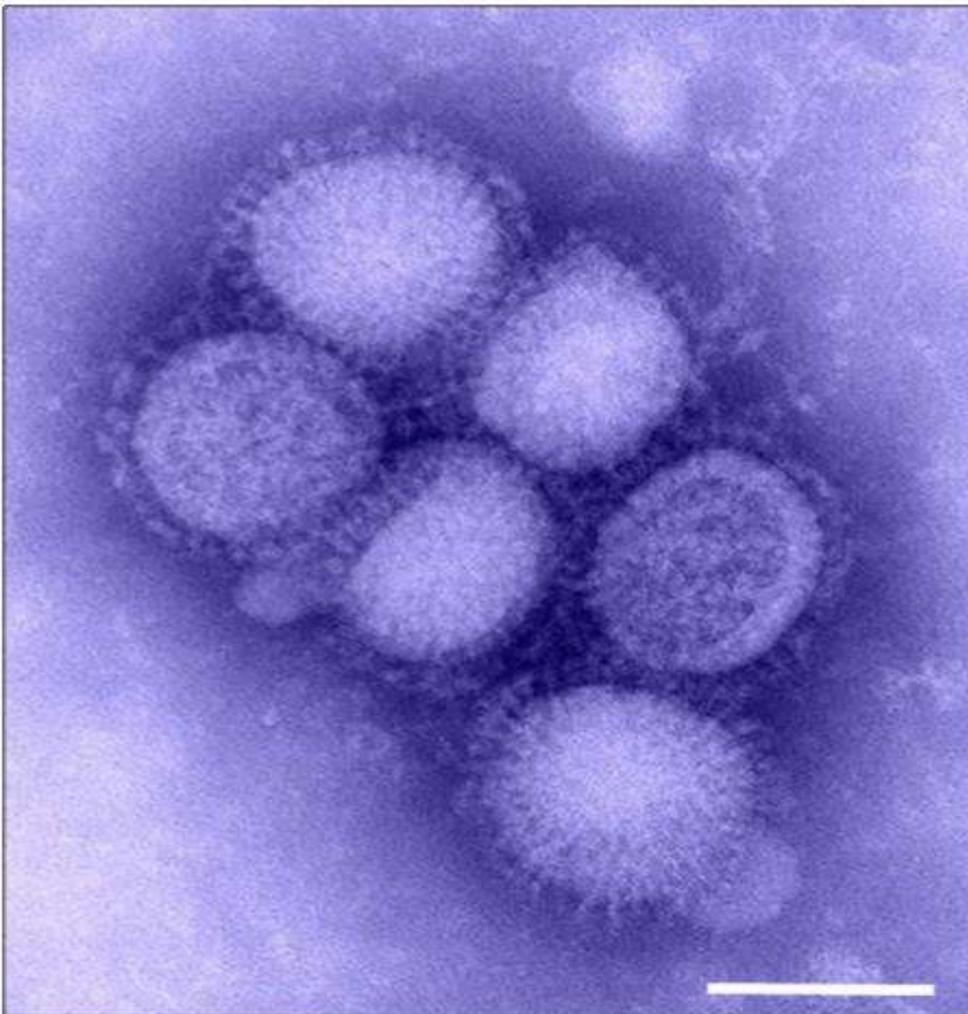


En la figura anterior se muestra la composición genética del Virus Influenza A (H1N1) de origen porcino causante de la epidemia del 2009. Imagen basada en la publicación de la revista *The New England Journal of Medicine*. [www.nejm.org](http://www.nejm.org) May 7, 2009 (10.1056/NEJMoa0903810). PB2: polimerasa básica 2, PB1: polimerasa básica 1; PA: polimerasa ácida; HA: hemaglutinina, NP: nucleoproteína; NA: neuraminidasa; M: matriz; NS: proteína no estructural. Obsérvese la reasociación de genes provenientes de virus influenza porcino (dos linajes diferentes), aviar y humano.

## **Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

---

En la siguiente figura Se observan partículas ovales o esféricas con espículas correspondientes a la expresión en su superficie de moléculas de hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA). La barra blanca indica 100 nm. Virus Influenza A (H1N1) causante de la epidemia de influenza de origen porcino en 2009. Fuente: Centers for Disease Control and Prevention, EE.UU. (CDC).

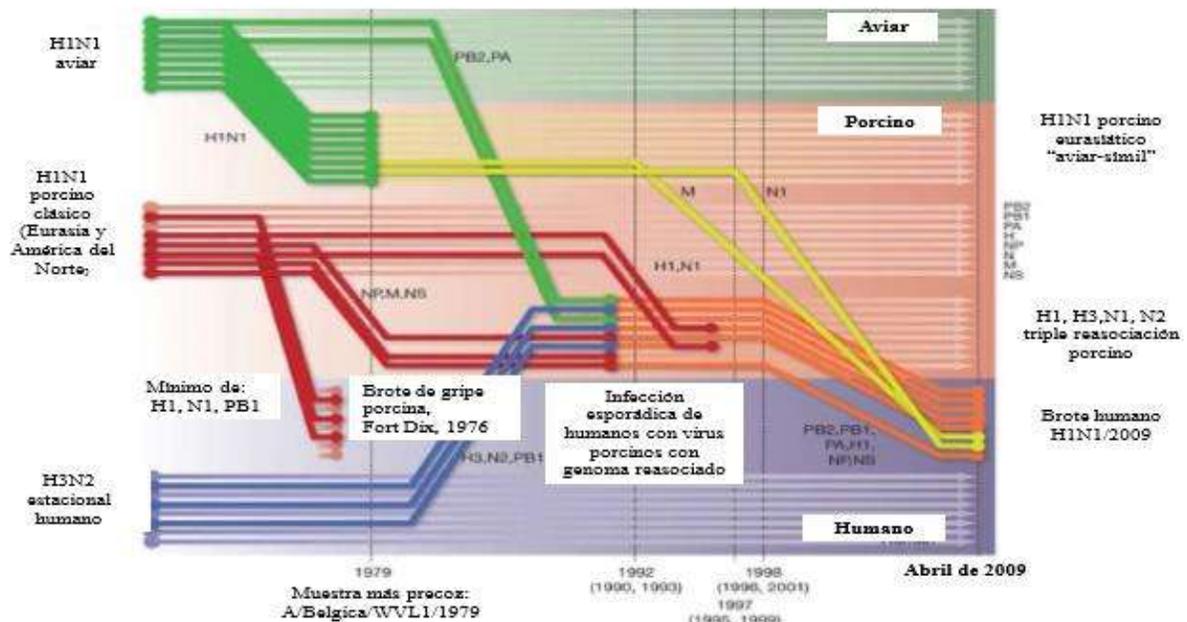


### **Origen del virus**

El nuevo virus causante del brote 2009 inicialmente detectado en México y luego en EE.UU. es la resultante de la reasociación de segmentos de ARN de virus influenza de origen porcino,

**Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

aviar y humano. A su vez, el origen porcino de 5 de dichos fragmentos es diverso: 3 de ellos están emparentados con el linaje “norteamericano” y otros 2 con el “eurasiático” (Figura 6). Los genes codificantes de la hemaglutinina, la nucleoproteína y las proteínas no estructurales (NS) provienen directamente del clásico linaje porcino “norteamericano”, que pudo ser rastreado retrospectivamente en virus influenza circulantes en 1918. Los dos genes codificantes de la neuraminidasa y la matriz provienen del linaje porcino “eurasiático”, donde se introdujeron a partir de virus influenza de las aves alrededor de 1979. Dos de los genes codificantes del complejo de polimerasas (PB2 y PA) provienen del linaje aviar “norteamericano” y fueron introducidos en la población porcina alrededor de 1998. El otro gen codificante del complejo de polimerasas (PB1) se originó a partir de virus causantes de la gripe estacional humana (H3N2) alrededor del mismo año. Es conocido que dicho segmento de origen aviar se introdujo en la población humana en 1968. Como se muestra en la siguiente figura. <sup>27</sup>



En el esquema anterior se muestra la reconstrucción de eventos de reasociación génica que condujeron a la emergencia del virus pandémico. Los recuadros sombreados representan las especies hospedadoras del virus: aviar (verde), porcina (rosado) y humana (gris). Las líneas coloreadas indican las vías de transmisión de los genes virales. Los 8 segmentos virales están

## **Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

---

*representados como líneas paralelas en orden decreciente de tamaño. Las fechas indicadas con líneas verticales punteadas indican el momento promedio de divergencia de los genes del virus pandémico respecto a los correspondientes linajes virales. Se omiten aquellos eventos de reasociación no relacionados con la emergencia de enfermedad humana. El brote de Fort Dix refiere el último brote importante de enfermedad humana ocurrida con virus Influenza de origen porcino. La triple reasociación génica fue detectada en 1998, pero para una mejor visualización se ubica en el gráfico en una fecha anterior. Fuente: imagen (adaptada) de la publicación original de Smith et al., en Nature 459: 1122-25, 2009.*

No se conocen antecedentes de que el nuevo virus pandémico haya circulado alguna vez en humanos o animales, y existe información restringida con respecto a cómo esta nueva reasociación génica evolucionó desde 1998 hasta abril de 2009, antes de ser detectada su transmisión a humanos. Se ha establecido que el virus ha penetrado crípticamente en la población humana hasta alrededor de 3 meses antes de la detección del brote en México en abril de 2009. Asimismo, dada la gran distancia filogenética entre el genoma del virus emergente y el de los virus de la gripe porcina más relacionados, se estima que los segmentos individuales del genoma del virus pandémico, deben haber estado circulando indetectables durante una década o más. <sup>28</sup>

La secuencia de aminoácidos de la hemaglutinina (H1) de Influenza A (H1N1) de origen porcino difiere sustancialmente de la correspondiente a cepas de Influenza estacional circulantes en 2008 (también de la “familia” H1) y consiguientemente, también diferente de la hemaglutinina H1 incorporada a la vacuna desarrollada en 2008 para humanos. A modo de ejemplo, estimaciones iniciales documentaron un 27,2% de cambios al compararse la cepa emergente (considerada prototipo) A/California/04/2009 (H1N1) con la de la cepa estacional A/USA/WRAMC-1154048/2008 (H1N1). En modo análogo, la secuencia aminoacídica de la neuraminidasa exhibe un 18,2% de sustituciones con respecto a la de cepas circulantes en 2008. Estos cambios tan importantes se encuadran entre los denominados cambios “mayores”, aun cuando el virus sigue perteneciendo al subtipo H1N1 de virus, siendo una nueva variante del mismo. Con respecto al virus estacional H1N1 circulante en años recientes, los cambios observados en la hemaglutinina del nuevo virus están concentrados en la totalidad de los sitios antigénicos responsables de inducir anticuerpos neutralizantes A

**Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

---

continuación se exhibe en la Tabla 4 una comparación entre los sitios antigénicos correspondientes a la HA del virus pandémico circulante en 1918 [A/South Carolina/1/1918; (SC1918)], los correspondientes a la HA del virus estacional 2007 [A/Brisbane/59/2007 (BR2007)], y los del virus pandémico H1N1 2009 [A/California/04/2009 (CA2009)]. En ella se documenta una mayor similitud entre los sitios antigénicos del virus emergente en 2009 y el que circuló en 1918, con respecto al virus de la gripe estacional circulante en años recientes.<sup>29</sup>

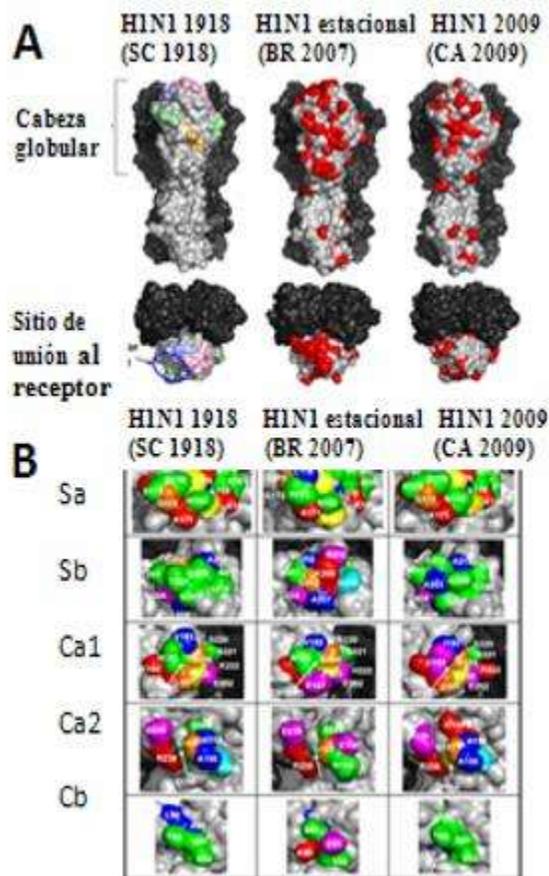
*En la siguiente tabla se muestra la Similitud aminoacídica entre los sitios antigénicos de la hemaglutinina de los virus circulantes en 1918 [A/South Carolina/1/1918; (SC1918)], los correspondientes a la del virus estacional 2007 [A/Brisbane/59/2007 (BR2007)], y los del virus pandémico H1N1 2009 [A/California/04/2009 (CA2009)]. Fuente: Igarashi et al. PLoS ONE 5: e8553. doi:10.1371/journal.pone.0008553. 1 Jan 2010.*

Sitios antigénicos	Número de aminoácidos involucrados	Número de aminoácidos idénticos a la cepa SC1918	
		BR2007	CA2009
Sa	13	8	12
Sb	12	4	10
Ca	19	13	13
Cb	6	2	5

**Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

---

En la siguiente figura se muestra una imagen del modelo tridimensional de la HA de los tres virus, donde se observa que aun los dos sitios antigénicos específicos (Specific: S) de cepa (Sa y Sb) que contienen los aminoácidos de epítopes que son blanco de la acción de anticuerpos neutralizantes por estar asociados al sitio de unión al receptor, exhiben una notable similitud (aun al compararla con los sitios antigénicos Ca y Cb comunes a las diferentes cepas; [Common: C]).



Modelos tridimensionales de las hemagglutininas H1 SC1918, BR2007 y CA2009 basadas en la estructura cristalizada de las HA de las cepas A/South Carolina/1/1918, A/Puerto Rico/8/34, y A/swine/Iowa/30, respectivamente. Se observa la vista lateral de la superficie molecular de trímeros de HA (A) y la correspondiente a la parte superior (B). A. Un monómero (en el centro) está coloreado en gris y los otros dos en gris oscuro. Los sitios antigénicos Sa (rosa luminoso), Sb (azul luminoso) Ca (verde pálido) y Cb (naranja luminoso) se indican en el modelo de SC1918. Las ubicaciones de aminoácidos que son distintos de aquellos presentes

## ***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

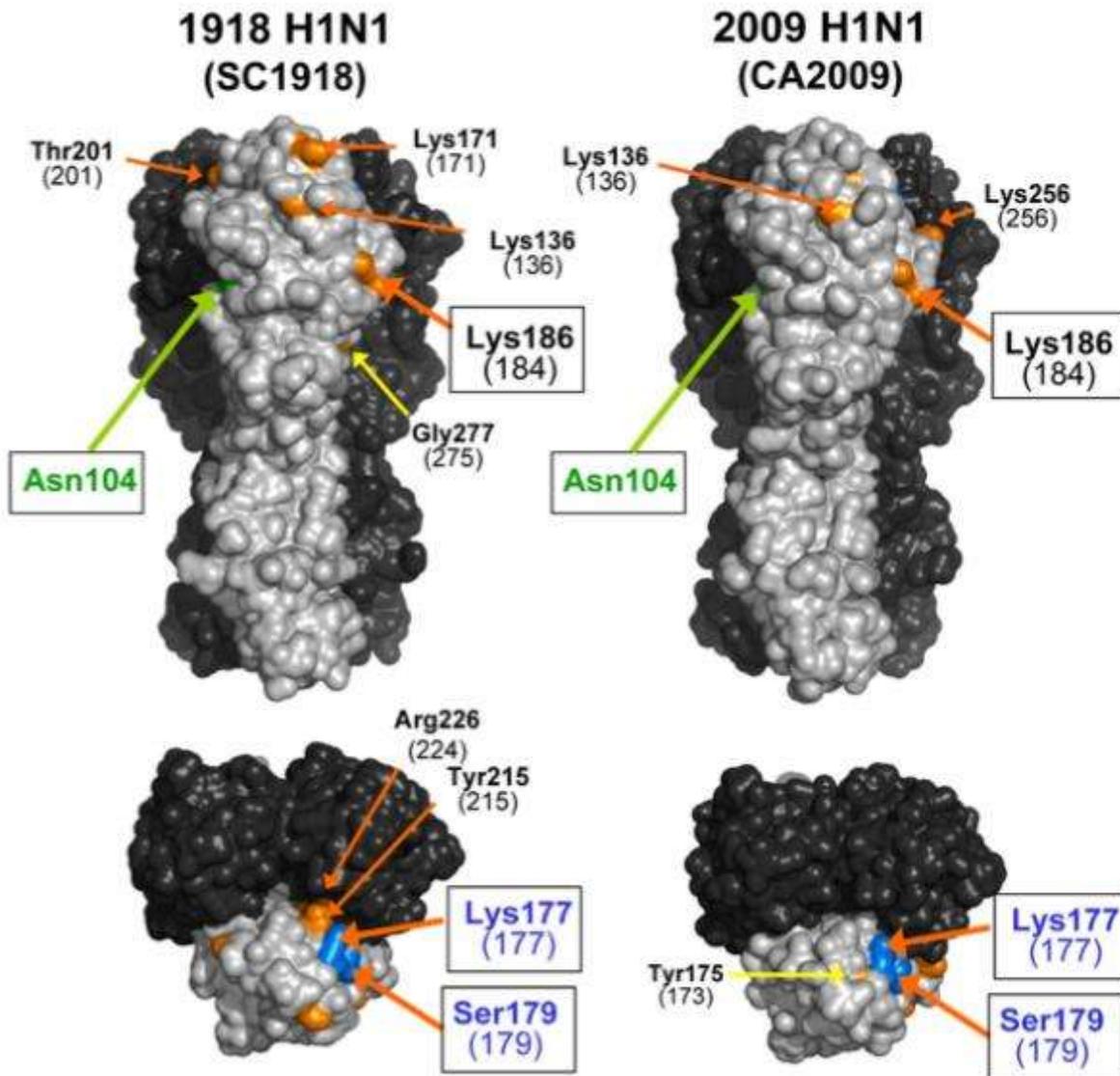
en SC1918, se muestran en rojo en los modelos de las HA BR2007 y CA2009. Cada aminoácido es mapeado sobre el primer plano de cada sitio antigénico de las HA SC1918, BR2007 y CA2009. El sitio antigénico Ca está subdividido en subregiones Ca1 y Ca2. Los aminoácidos están coloreados en forma predeterminada por el esquema de color del programa Clustal X. En azul: Trp, Leu, Val, Ile, Met, Phe y Ala; en rojo: Arg y Lys; en verde: Thr, Ser, Asn y Gln; en rosa: Cys; en magenta: Cys; en naranja: Gly; en cian His y Tyr; en amarillo: Pro. Fuente: Igarashi et al. PLoS ONE 5: e8553. doi:10.1371/journal.pone.0008553. 1 Jan 2010.

Sin embargo, la hemaglutinina del nuevo virus es también distinta de la que produjo la pandemia de 1918, a pesar de que ambos virus pertenecen al mismo tipo (A) y subtipo (H1N1), difiriendo en un 18% de sus respectivas secuencias aminoacídicas. El último cambio antigénico mayor de virus de influenza humana había ocurrido en 1968 (H3N2). El virus de influenza aviar tipo A subtipo H5N1 ha producido hasta el momento un muy restringido número de casos asociados a la transmisión interhumana. La secuencia de aminoácidos de la hemaglutinina responsable de la interacción con receptores celulares es idéntica al compararse la observada en cepas del nuevo virus y la de las circulantes en 2008, por lo que se postuló al inicio de la pandemia de 2009 que era plausible que el espectro de infección en el tracto respiratorio humano pudiera ser semejante. <sup>30</sup>

Dado que sustituciones aminoacídicas en la HA que conllevan al reemplazo por asparagina (Asn) pueden permitir la N-glicosilación de la proteína si están en el contexto peptídico Asn-Xaa-Ser/Thr (donde Xaa es cualquier aminoácido excepto prolina [Pro]), dicha modificación post-traducciona implica la posibilidad de enmascarar un sitio antigénico ubicado en la vecindad y que fuere blanco de la acción de los anticuerpos. Llamativamente, el virus que circuló durante la pandemia de 1918 (A/South Carolina/1/1918) y el virus emergente H1N1 2009 (A/California/04/2009), exhiben en común un único residuo Asn en la misma posición 104, a diferencia del virus de la gripe estacional que circuló durante años recientes en la población humana y que poseía 4 - 5 sitios de N-glicosilación. Sin embargo, estudios previos habían documentado que existen regiones peptídicas proclives (Cand1) a la emergencia de nuevos sitios de glicosilación, en caso de ocurrir un único cambio nucleotídico. Análogamente a lo observado con el modelo tridimensional de la HA de la cepa del virus que circuló en 1918

**Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

(A/South Carolina/1/1918), la correspondiente al virus emergente H1N1 2009 (A/California/04/2009) también muestra estos sitios Cand1 (Figura 11). Ello hizo postular que en caso de producirse y fijarse dichas mutaciones en la población viral emergente podrían generarse nuevas variantes antigénicas. <sup>31</sup>



En la figura anterior los aminoácidos coloreados en verde representan residuos de asparagina (Asn) en los sitios existentes de N-glicosilación. Los residuos pintados en naranja o azul indican los aminoácidos en los sitios Cand1 que sólo requieren una sustitución nucleotídica

## **Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

---

*para producir sitios de N-glicosilación. Los mostrados en azul indican los residuos sustituidos, que resultaron en la adquisición de dichos sitios durante la evolución antigénica de las cepas H1N1 humanas. Los números entre paréntesis indican las posiciones donde se ubican los residuos de Asn que pueden estar unidas a carbohidratos, si los respectivos sitios Cand1 mutasen para producir los sitios de N-glicosilación. Fuente: Igarashi et al. PLoS ONE 5: e8553. doi:10.1371/journal.pone.0008553. 1 Jan 2010.*

Los datos iniciales y provisorios del nuevo virus H1N1 de origen porcino indican que la proteína PB1-F2 (uno de los factores de virulencia; ver Tabla 3) no sería funcional debido a mutaciones que generan codones de terminación dentro del marco de lectura, lo cual produce un péptido truncado. En modo análogo, la proteína NS1 se expresa en forma truncada, por lo cual carece del dominio PDZ, importante para interactuar con otras proteínas, e inactivar la respuesta mediada por interferón, por lo que el virus pandémico carece también de este conocido factor de virulencia.<sup>32</sup>

Los datos de resistencia al oseltamivir de las cepas de Influenza A (H1N1) emitidos por la OMS el 19 de marzo de 2009, no corresponden al virus emergente actual sino a las cepas del virus Influenza H1N1 estacional circulantes en ese momento en todo el mundo que ostentan - como ya se indicó- la misma denominación de su hemaglutinina (H) y Neuraminidasa (N). Así por ejemplo, el 98% de las cepas de la influenza estacional circulantes en EE.UU. en enero - febrero de 2009, exhibían resistencia al oseltamivir. La primera excepción a lo dicho precedentemente se informó el 29 de junio de 2009, cuando se detectó en Dinamarca el primer caso de resistencia al oseltamivir del nuevo virus Influenza A (H1N1) de origen porcino (mutación H275Y, donde el aminoácido histidina en la posición 275 de la neuraminidasa viral es reemplazado por tirosina). Entre el 2 y 3 de julio, se detectaron otros 2 casos de resistencia a dicho antiviral en Japón y Hong Kong, respectivamente.<sup>33</sup>

### **Implicancias de la replicación viral**

Una mayor replicación del virus Influenza se asocia a una mayor virulencia. Dos características sobresalen de su ARN: 1) su inestabilidad; y 2) su plasticidad. Ambas características posibilitan la evolución particular e impredecible de este agente en la naturaleza. El virus es capaz de padecer cambios hasta en aproximadamente un 50% de su

## ***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

secuencia aminoacídica en las glicoproteínas de envoltura (hemaglutinina y neuraminidasa) y conservar aún su función. Algunas de dichas sustituciones (o en otras proteínas virales) se asocian a cambios antigénicos. Por ser Influenza un virus con genoma a ARN que utiliza para su replicación un complejo de polimerasas virales (PA, PB1 y PB2) que no tienen capacidad de lectura de prueba (corrección de errores al momento de la copia del templado de ARN), pueden ocurrir errores en el proceso de copia de las bases complementarias al templado (mutaciones). Estas mutaciones -así como las promovidas por la presión de selección positiva del sistema inmune- promueven cambios antigénicos menores en las glicoproteínas de envoltura (en inglés antigenic drifts) y se asocian a las epidemias anuales observadas. La ocurrencia de algunas mutaciones específicas puede afectar el tropismo del virus por un determinado hospedador u órgano, la virulencia de las cepas y su transmisibilidad.<sup>34</sup>

La segmentación del ARN viral favorece su reasociación (mezcla de fragmentos genómicos de diferente origen) cuando en una misma célula hospedera coexisten dos o más virus Influenza diferentes. El evento de reasociación génica del ARN de Influenza ha dado origen a las pandemias de 1957 (H2N2) y 1968 (H3N2), sin participación directa de porcinos. La designación de dichos subtipos dentro del tipo A de virus Influenza indica los cambios antigénicos mayores entonces ocurridos (en inglés antigenic shifts) en las respectivas hemaglutininas y neuraminidasas, observándose la sucesiva (H1N1→H2N2→H3N2) o concomitante circulación (desde 1977 hasta el presente H3N2 y H1N1) de cepas de Influenza A (además de la B). La pandemia de 1918 (H1N1) ocurrió por un “salto” de especie de un virus totalmente aviar transmitido al hombre. Al momento de elaborar este informe (enero de 2010) se ignora el comportamiento que tendrá el nuevo virus Influenza A (H1N1) de origen porcino en función de la actual circulación de cepas causantes de la influenza estacional por virus tipo A subtipos H1N1 y H3N2. También se desconoce el comportamiento que el nuevo virus podría tener en un determinado hospedador ante la eventual coinfección con el virus aviar altamente patogénico Influenza A (H5N1).<sup>35</sup>

## **Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

### **Factores de virulencia y transmisibilidad**

En la siguiente tabla, se indican algunos elementos comparativos entre las características de las infecciones producidas por el nuevo virus Influenza A (H1N1) de origen porcino, con respecto a otros previamente caracterizados. <sup>36</sup>

<b>Característica</b>	<b>Influenza A (H1N1) causante de pandemia en 1918</b>	<b>Influenza A (H2N2) causante de pandemia en 1957</b>	<b>Influenza A (H5N1) aviar</b>	<b>Influenza A (H1N1) e Influenza A (H3N2) estacionales</b>	<b>Influenza A (H1N1) de origen porcino (2009)</b>
<b>Transmisión interhumana</b>	+++ / ++++	+++ / ++++	→ ± (extremadamente restringida)*	++	+++
<b>Gravedad clínica</b>	++++	+++	++++	++	++** / +++**

Aunque no se conocen con certeza todos los factores que determinan la patogenicidad (capacidad de producir enfermedad) y virulencia (gravedad de la enfermedad) de los virus de la gripe, se puede afirmar que algunos de éstos se asocian a un amplio tropismo tisular y a la habilidad de replicar sistémicamente. <sup>37</sup>

La virulencia asociada al virus Influenza tiene un origen multigénico, ya que se asocia a la expresión de los genes codificantes de la HA, la NA, la polimerasa básica 1 (PB1), PB2, y de las proteínas NS1 y PB1-F2 (PB1 Frame2, codificada en forma parcialmente yuxtapuesta, aunque en un marco alternativo de lectura al correspondiente a PB1 y expresada en una significativa proporción de cepas del tipo A). Como se indicó precedentemente, en el genoma de las cepas analizadas hasta el momento del nuevo virus emergente, PB1-F2 exhibe una mutación genómica que tornaría funcionalmente inactivo al péptido derivado, ya que no abarca el dominio de localización mitocondrial, responsable de su función proapoptótica. <sup>38</sup>

Con el objeto de intentar proveer una mejor correlación entre los diversos aspectos clínicos con los virológicos, inmunopatológicos y moleculares que se desarrollarán subsiguientemente, se exhiben en la Figura 12 las imágenes correspondientes al estudio

## ***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

radiológico del tórax e histológico del pulmón de un paciente afectado de neumonía causada por el virus Influenza A (H1N1) de origen porcino durante el brote ocurrido en México. <sup>39</sup>

La transmisibilidad del virus Influenza reconoce también un origen multigénico, estando asociada a la hemaglutinina, la neuraminidasa, PB1 y PB2. La presencia del aminoácido ácido glutámico en la posición 627 de PB2 en las cepas inicialmente caracterizadas en 2009 de Influenza A (H1N1) de origen porcino (en lugar de lisina, un marcador de alta transmisibilidad inter-humana en otras cepas causantes de influenza humana) y la significativa transmisibilidad inter-humana observada en las primeras semanas de propagación de Influenza A (H1N1) emergente, sugieren que otros marcadores aún desconocidos están presentes en este nuevo virus. Antes de la emergencia de la actual pandemia, se había documentado que existen 34 aminoácidos en posiciones específicas codificados en el genoma de los virus causantes de las 3 pandemias del siglo XX (1918, 1957 y 1968). Al examinarse las primeras secuencias nucleotídicas del virus Influenza A (H1N1) 2009 se dedujo que sólo la mitad de dichos residuos aminoacídicos están presentes en el nuevo virus pandémico. <sup>40</sup>

## **Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

En la siguiente tabla se muestran los determinantes de patogenicidad viral: comparación preliminar y provisoria entre la infección por Influenza A (H1N1) 2009 de origen porcino y la producida por otros virus Influenza A.

<b>Proteína</b>	<b>Posición</b>	<b>Virus con patogenicidad baja</b>	<b>Virus con patogenicidad alta</b>	<b>Influenza A(H1N1) de origen porcino (2009)</b>	<b>Función</b>
<b>PB2</b>	627	Glu	Lys	Glu	Capacidad para replicar en algunos mamíferos, incluido el hombre
	701	Asp	Asn	Asp	Importación nuclear; afecta la capacidad replicativa en el ratón
<b>PB1-F2</b>	66	Asn	Ser	Truncada (11 aminoácidos)	Inducción de apoptosis
<b>HA</b>	Sitio de clivaje	Único aminoácido básico	Múltiples aminoácidos básicos	Único aminoácido básico	Clivaje de la hemaglutinina (ciertas proteasas de localización extrapulmonar reconocen múltiples aminoácidos básicos)
<b>NSI</b>	92	Asp	Glu	Asp	Desconocida (¿diferente respuesta al Interferón?)
	C-terminal	Delección Arg-Ser- Glu- Val	Glu-Ser- Glu- Val	Truncado en los 11 aminoácidos del C-terminal	Desconocida

A nivel molecular, uno de los determinantes de alta patogenicidad y virulencia es la presencia de una serie de aminoácidos básicos en el sitio de clivaje de la HA de envoltura, lo que le permite utilizar las proteasas presentes en una extensa gama de tejidos y por ende replicar en ellos, provocando así una enfermedad más grave. Este evento conduce a las manifestaciones sistémicas graves observadas en pacientes infectados con el virus Influenza A H5N1 (uno de los agentes de la gripe aviar). Sin embargo, dichas secuencias aminoacídicas básicas no se encuentran presentes en las deducidas luego del secuenciamiento nucleotídico de las primeras cepas de virus Influenza A (H1N1) emergente en 2009. Ello implica que se

## ***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

desconocen aún las bases moleculares asociadas a las cuales se observan manifestaciones gastrointestinales en un porcentaje de pacientes afectados por el virus pandémico. <sup>41</sup>

La actividad de la NA es crítica para la liberación de las partículas virales que quedan adheridas a la membrana citoplasmática, lo que permite la diseminación viral al producirse el egreso mediante brotación. Las polimerasas PB1 y PB2 (junto con la PA) participan en la constante evolución viral asociada a la emergencia de mutaciones nucleotídicas y a eventuales cambios aminoacídicos y de los correspondientes perfiles de glicosilación, debido a la falta de lectura de prueba inherente al complejo enzimático de polimerización. PB2 es también asociada a la diferente propagación viral y virulencia en distintos tejidos y especies: son críticos los residuos aminoacídicos en las posiciones 627 (Glu: ácido glutámico; ó Lys: lisina) y 701 (Asp: ácido aspártico; ó Asn: asparagina). <sup>42</sup>

Las cepas aviares altamente patogénicas H5N1 y el nuevo virus H1N1 de origen porcino (cuyo fragmento de ARN codificante de PB2 es de origen aviar según se observa en las Figuras 6 y 8) exhiben Glu en la posición 627, mientras que las cepas de virus causantes de influenza humana hasta 2008 circulantes portaban Lys en dicha posición. El reemplazo Glu→Lys en las cepas aviares se asocia a la adaptación viral para propagarse en células humanas y determina una alta patogenicidad en mamíferos. Sin embargo, la presencia de Lys parecería no ser totalmente imprescindible, ya que otras mutaciones compensatorias pueden proveer la adaptación a mamíferos cuando dicha sustitución está ausente. Además, la presencia de Glu ó Lys en la posición 627 de la PB2 determina, respectivamente, la menor o mayor capacidad viral de replicar a 33° C. Para una adecuada propagación viral interhumana a través del estornudo y la tos, es imprescindible que el virus pueda replicar en el tracto respiratorio superior, donde existe dicha temperatura. De allí que para una eventual propagación pandémica del virus Influenza H5N1 (cuyos genes son de origen aviar) se haya postulado la crucial presencia de la sustitución Glu→Lys en PB2 que posibilite la propagación tanto en el tracto respiratorio bajo como alto. La presencia del aminoácido Asp en la posición 701 de PB2 es habitual entre las cepas aviares de Influenza, así como en las inicialmente caracterizadas H1N1 de origen porcino. <sup>43</sup>

## ***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

Su sustitución por Asn en la cepa A/duck-Guangxi/35/2001 (H5N1) se asoció a alta virulencia en ratones. La proteína NS1 es la principal responsable de la evasión a la respuesta inmune que exhiben cepas previamente caracterizadas de Influenza. Sin embargo, la cepa emergente A (H1N1) de origen porcino, posee una señal de terminación en el codón 220, lo cual crea una delección en el dominio peptídico que permite su interacción con otras proteínas. Finalmente, es necesario destacar que la proteína PB1-F2 está codificada por muchas pero no todas las cepas del tipo A (especialmente su prevalencia es menor en las cepas humanas de Influenza A (H1N1) que circularon en los últimos años). PB1-F2 exhibe (entre otras) una localización mitocondrial que produce su alteración morfológica, la consiguiente pérdida del potencial de membrana mitocondrial y promueve la apoptosis de los macrófagos alveolares tipo 2. Esto afecta la respuesta inmune del hospedero al inhibir una adecuada presentación de los antígenos virales a los linfocitos T CD4+ ayudadores (¡se impide el nexo entre la respuesta innata y la adaptativa!). Adicionalmente, la eliminación de dichas células, facilita la sobreinfección bacteriana. Todas las cepas que originaron pandemias en el siglo XX (H1N1 en 1918, H2N2 en 1957 y H3N2 en 1968) así como las cepas altamente patogénicas del subtipo H5N1 productoras de influenza aviar hacia fines de la década de 1990 y hasta la actualidad) expresaron PB1-F2. Como fue anteriormente mencionado, se ha comunicado que las secuencias nucleotídicas obtenidas (hasta el momento de este informe) del nuevo virus Influenza A (H1N1) de origen porcino exhiben una señal de terminación en el codón 12 (Ser12STOP), dentro del correspondiente marco de lectura que genera un péptido truncado, cuya secuencia aminoacídica no abarca el dominio de localización mitocondrial, lo que impediría su función pro-apoptótica. <sup>44</sup>

### **La respuesta inmune en la infección por el virus.**

El rol de los diversos componentes de la respuesta inmune en la eliminación del virus pandémico no ha sido aún establecido definitivamente. Los primeros estudios de patogénesis molecular están investigando -si efectivamente lo hubiere- un potencial papel de la respuesta inmune en la patogénesis de la enfermedad pulmonar grave, ya sea exacerbando las lesiones o favoreciendo la sobreinfección pulmonar por una actividad defectuosa de alguno de sus componentes. En esta Sección sólo se mencionarán algunos aportes recientes vinculados con la respuesta inmune a esta infección producida por el virus pandémico. Se intentará dar

respuesta a tres preguntas: 1) ¿confieren algún grado de protección cruzada las infecciones previas con los virus de la influenza estacional o las vacunas administradas para prevenirla?; 2) ¿promueve el virus pandémico alguna alteración de los niveles circulantes de células linfomononucleares de sangre periférica?; y 3) ¿existe alguna evidencia de alteraciones de la respuesta innata y/o adaptativa? <sup>45</sup>

***¿Confieren algún grado de protección cruzada las infecciones previas con los virus de la influenza estacional o las vacunas administradas para prevenirla?***

Análisis filogenéticos establecieron que la HA del virus pandémico había experimentado cambios antigénicos menos significativos durante la evolución previa del correspondiente segmento del genoma viral en la población porcina (donde evoluciona más lentamente) que en la población humana desde su emergencia a comienzos del siglo XX. Por otra parte, el CDC (EE.UU.) informó que era improbable que la vacuna utilizada para la prevención de la influenza estacional en años recientes (2005-2009) pudiese conferir protección contra el virus pandémico. No obstante ello, se detectó la presencia de anticuerpos con reactividad cruzada para con antígenos del virus emergente en el 33% de la población mayor de 60 años. Más aún, otro estudio subsiguiente documentó que los individuos nacidos antes de 1918 exhibían significativos títulos de anticuerpos neutralizantes contra la cepa CA2009 del virus pandémico. Finalmente, estudios de modelaje tridimensional de proteínas, sugieren que la infección con las cepas circulantes en 1918 o aquellas “descendientes” de ella íntimamente relacionadas (cepas H1N1 humanas) que circularon antes de 1940 (aunque no con cepas antigénicamente divergentes que circularon luego de la década de 1950), tenían la capacidad de inducir anticuerpos neutralizantes con reactividad cruzada contra el virus H1N1 emergente en 2009. Sin embargo, estudios muy recientes, documentaron que existen epítopes T idénticos o casi idénticos entre dicho virus pandémico y los causantes de la gripe estacional, habiéndose demostrado ex vivo su reconocimiento por linfocitos T CD4+ de memoria obtenidos de donantes no infectados con el virus emergente. Estos hallazgos, sugerirían que -a pesar de la ausencia de anticuerpos protectores- podría haber una memoria inmunológica que confiriese un cierto grado protección cruzada a individuos que hubiesen recibido las vacunas para prevenir la gripe estacional, tornándolos menos vulnerables frente al virus pandémico (Ge et al, en prensa, 2010). <sup>46</sup>

***¿Promueve el virus pandémico alguna alteración de los niveles circulantes de células linfomononucleares de sangre periférica?***

A nivel de circulación periférica, un primer estudio publicado hacia fines de diciembre de 2009, documentó la presencia de monocitosis (con elevada expresión de moléculas DR), disminución de los linfocitos T CD4+ y B (en modo análogo a lo observado en la enfermedad tipo influenza [influenza-símil]) y una significativa elevación de los linfocitos T regulatorios (Tregs) en pacientes que fueron infectados con el virus Influenza (H1N1) pandémico. <sup>47</sup>

***¿Existe alguna evidencia de alteraciones de la respuesta innata y/o adaptativa?***

En relación con ello, estudios in vitro (Osterlünd et al, en prensa) demostraron que el virus pandémico (H1N1) 2009 puede replicar en células dendríticas humanas derivadas de monocitos y en macrófagos de dicha especie. En ellas, el virus pandémico induce (al igual que las cepas estacionales) sólo una débil producción de citoquinas antivirales (interferones  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\lambda.1$  y  $\lambda.3$ ) y proinflamatorias (TNF- $\alpha$ ), lo cual sugiere que el virus podría evadir al menos parcialmente la respuesta innata. Es posible que la producción retardada de la quimioquina CXCL10 (asociada también a la inducción de la respuesta innata) por parte de las células dendríticas sea compensada por la significativa producción de la misma por los macrófagos. Asimismo, estudios in vivo en pacientes que exhibieron enfermedad leve (no internados) o grave (hospitalizados con o sin necesidad de cuidados intensivos), mostraron que existe en todos ellos una temprana producción de quimioquinas (CXCL10, CXCL2, CXCL4) e hipercitoquinemia asociada a las respuestas Th1 y Th17 en los pacientes con enfermedad más grave. Se documentó que los pacientes más críticos poseen niveles elevados de IL-15, IL-12p70 e IL-6 (que en otras infecciones promueven la respuesta adaptativa). Se desconoce si las respuestas Th1 y Th17 observadas participan en cierto grado de un rol beneficioso o agravan la infección. <sup>48</sup>

El primer estudio anátomo-patológico sistémico publicado sobre la influenza pandémica documentó en una serie de 21 necropsias tres patrones histológicos de afectación pulmonar: el daño alveolar difuso, dicha lesión asociada a profusas hemorragias o la bronquiolitis

necrotizante (Mauad et al, 2009). El examen mediante inmuno-histopatología demostró la existencia de una respuesta inmune pulmonar aberrante asociada a la presencia de un gran número de células citotóxicas (con marcación positiva para CD8 y granzima B), y significativa expresión local de TLR-3 (Toll like receptor 3), e interferón gamma (Figura 15). El TLR-3 es un receptor activado por RNA bicatenario (como ocurre al replicarse el genoma del virus pandémico) que promueve dualmente una respuesta antiviral y pro-inflamatoria. Aunque el rol de este receptor en la patogénesis de la infección humana por Influenza es aún motivo de investigación, la observación de que ratones TLR-3<sup>-/-</sup> infectados experimentalmente exhiben menores niveles de mediadores inflamatorios (RANTES; IL-6, IL12 p40/p70) así como de linfocitos T CD8<sup>+</sup> en los pulmones y una mayor sobrevivencia a la infección (paradójicamente aún con títulos virales más elevados) ha promovido la provocativa hipótesis de que las lesiones graves (neumonías hemorrágicas) observadas en este modelo están mediadas por el circuito TLR-3 / linfocitos T CD8<sup>+</sup>. Es conocido que las células CD8<sup>+</sup> promueven en el órgano blanco de la replicación viral la eliminación del agente infeccioso tanto mediante mecanismos citotóxicos directos mediados por granzima B, como a través de la secreción de citoquinas como el TNF- $\alpha$  y el interferón  $\gamma$ . Sin embargo, teniendo en cuenta las evidencias experimentales mencionadas, parecería plausible que una producción exacerbada de esta respuesta pudiera contribuir al daño hístico observado en humanos. Futuros estudios de inmunopatología molecular en modelos experimentales (incluyendo primates) y en humanos podrán establecer definitivamente el rol de los diversos componentes de la respuesta inmune innata y adaptativa en el devenir y en el desenlace de la infección. <sup>49</sup>

### **FISIOPATOLOGÍA**

El virus se fija mediante las hemaglutininas a la membrana celular de las células epiteliales mucosas de las fosas nasales, faringe, tráquea, bronquio y pulmones, los dos últimos casos en las formas graves. Esto se produce en aves y mamíferos, además, en las aves, también como afección intestinal. La célula fagocita por endocitosis el virus. Los ciclos de replicación duran entre 4 y 6 horas. En el endosoma formado, parte de la hemaglutinina se fusiona a la cubierta viral con la membrana vacuolar, liberando las moléculas de ARN vírico, proteínas accesorias y de ARN polimerasa al citoplasma. Estas proteínas y el ARN forman complejo que

es transportado al núcleo celular, donde el ARN polimerasa comienza a transcribir copias complementarias positivas del ARN inverso. <sup>50</sup>

El ARN vírico puede ser devuelto al transcripto y citoplasma, o permanecer en el núcleo. Las proteínas víricas recién creadas son secretadas mediante el aparato de Golgi hacia la superficie celular o transportada de vuelta al núcleo para fijarse al ARNm y formar nuevas partículas víricas. Otras proteínas víricas tienen múltiples acciones en la célula huésped, incluyendo la propia degradación del ARN celular con el fin de emplear los nucleótidos resultantes para la síntesis de ARNm e inhibiendo la transcripción del ARN celular. El genoma vírico está compuesto por ocho Segmentos de ARN de una sola cadena. El ARN inverso formado dará lugar al genoma de futuros virus ARN polimerasa y otras proteínas virales que se ensamblaran en un nuevo virión con capacidad infectante. Las moléculas de hemaglutinina y neuraminidasa se agrupan formando protuberancias en la membrana celular. El ARN vírico y las proteínas de la nucleocápside salen del núcleo y entran en estas protuberancias de la membrana. Los virus maduros se abren al exterior de la célula en una esfera de fosfolípidos de membrana, neuraminidasa y hemaglutinina adheriéndose junto con esta cubierta membranosa. <sup>51</sup>

De nuevo, las partículas víricas así, formadas se adherirán a nuevas células huésped mediante las hemaglutininas transportadas; los virus maduros se liberan entonces una vez que las neuraminidasas rompen los residuos de ácido siálico de la célula huésped. Tras la liberación de la nueva generación de partículas víricas, la célula huésped muere. <sup>52</sup>

### **EPIDEMIOLOGÍA**

La pandemia de influenza A (H1N1) del 2009 ha servido como un recordatorio de la naturaleza impredecible de este virus. La primera pandemia del siglo 21 fue causada por un subtipo recombinante de una variante de mamíferos adaptados y nos recuerda los efectos de la inmunidad de la población a las nuevas cepas gripales, así como la importancia potencial de los animales domésticos en la ecología de la gripe y la formación de nuevas cepas de virus con potencial pandémico. <sup>53</sup>

## ***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

En Estados Unidos se detectaron por primera vez casos de influenza por virus AH3N2 también nombrados variantes del virus, en julio del 2011 y hasta diciembre del mismo año se detectaron 12 casos y desde enero hasta septiembre del 2012 hubo 307, estos casos fueron asociados a exposición prolongada a cerdos. <sup>54</sup>

En la temporada de influenza 2011-12, el porcentaje de muertes por neumonía e influenza estuvo por encima de los niveles de referencia en Estados Unidos. Durante la temporada 2011-12 los índices de hospitalizaciones más altos se registraron en personas mayores de 65 años y en niños entre los 0 y 4 años de edad. El índice general de todas las edades fue menor en 2011-12. La gravedad de la temporada de influenza se determina por el porcentaje de muertes provocadas por neumonía o influenza, la cantidad de muertes de niños asociadas a influenza, índices de hospitalizaciones por influenza y al porcentaje de visitas a las clínicas ambulatorias por enfermedades similares a la influenza. <sup>55</sup>

Las tasas de hospitalizaciones por influenza en todos los grupos etarios varían dependiendo de la edad y de la presencia o ausencia de patologías de riesgo. <sup>63</sup>

Se considera que más del 90% de las personas que padecen influenza presentan enfermedad leve a moderada. Solo una de cada 10 personas presentan complicaciones y solo 2 de cada 10,000 enfermos tienen peligro de morir. Anualmente se estima que entre 30 y 60 millones de mexicanos, se infectan con influenza. De estos, 3 a 6 millones presentan síntomas de influenza y de 200,000 a 900,000 requieren hospitalización por neumonía y otras complicaciones. Cada año mueren 2,500 a 7,500 personas por influenza. <sup>56</sup>

La influenza no es una enfermedad que se pueda eliminar. Aunque el Sistema Nacional de Salud realiza acciones de prevención como vacunación y promoción de medidas higiénicas, es inevitable que ocurran más casos y muertes por influenza. La vacunación durante la temporada de influenza, disminuye de 75 a 90% de la probabilidad de que una persona susceptible desarrolle neumonía y previene entre 50 y 60% de las Muertes. (15) El objetivo de la vacunación anual es disminuir el riesgo de complicaciones en los individuos propensos a estas. <sup>57</sup>

## ***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

La estimación del número de casos de influenza no es fácil, ya que al aparecer una nueva epidemia se pueden presentar 3 grandes sesgos en el conocimiento del número exacto de individuos que han sido afectados por la enfermedad. Por un lado los sistemas de vigilancia epidemiológica son alertados inicialmente por la aparición de los casos graves, los cuales empiezan a ser el centro de la notificación y de la evaluación diagnóstica. En segundo lugar los casos más leves no tiene la misma posibilidad de ser identificados ya que son confundidos con otras enfermedades o no llegan a los sistemas de salud. Y en tercer lugar, los casos relativamente graves pero que no presentan tantas complicaciones, duran menos tiempo hospitalizados, mientras que los casos graves que se hospitalizan y que tienen más complicaciones, duran más tiempo hospitalizados, lo que aumenta sus probabilidades de ser correctamente identificados. Estos sesgos generan que los casos más graves se identifiquen más fácilmente y sobre todo aquellos pacientes que fallecen, lo que artificialmente sobrestima la letalidad en una epidemia porque además la incidencia general esta subestimada por la pobre identificación de los casos menos severos. <sup>58</sup>

Actualmente, en México circulan tres virus estacionales de influenza: A H1N1, A H3N2 e influenza B. <sup>59</sup>

En los climas templados y fríos, la influenza causa epidemias de diciembre a marzo en el hemisferio norte; de junio a septiembre en el hemisferio sur. <sup>60</sup>

Así, el cierre del período invernal, disminuye la transmisión de influenza. En concordancia, en México se reportó una incidencia de 6567 casos de influenza A H1N1, hasta el mes de marzo del 2012, de los cuales 258 fueron defunciones. <sup>61</sup>

La Organización Mundial de la Salud declaró que el mundo actualmente se encuentra en un periodo postpandémico. Se espera que el virus de la influenza A (H1N1) 2009 se comporte en adelante como un virus estacional, que continuará circulando en los próximos años. Ante este escenario y el riesgo constante de circulación de nuevos virus con alto riesgo pandémico la OPS/OMS reitera que siguen vigentes las recomendaciones formuladas en el Protocolo Genérico para la vigilancia de la influenza OPS/CDC y debe mantener la alerta y prepararse para mitigar el impacto de una eventual nueva pandemia. <sup>62</sup>

### **CUADRO CLÍNICO**

Actualmente se conoce parte del espectro de las manifestaciones clínicas de la infección por el nuevo virus de la influenza A (H1N1). En contraste con la influenza estacional, afecta predominantemente a niños y adultos jóvenes con pocos casos comunicados en mayores de sesenta años. Los datos disponibles a la fecha muestran que el período de incubación es de 1 a 7 días, siendo el promedio de 3 días. La enfermedad se inicia en general bruscamente, con fiebre superior a 38° C en la mayoría de los casos, cefalea, dolores musculares y articulares, odinofagia, rinorrea, tos seca, anorexia y malestar general. <sup>63</sup>

En una serie de 642 casos ocurridos en EE.UU. entre abril y mayo de 2009 la fiebre y la tos fueron comunicadas en más del 90% de los casos. Un 25% de los pacientes presentaron síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea. En la mayoría de los pacientes la fiebre resolvió espontáneamente en 48-72 horas, mientras que la tos y la astenia persistieron por un período más prolongado. En un pequeño porcentaje de casos (aún no hay estudios a gran escala para determinar la incidencia verdadera), la enfermedad progresa rápidamente con dificultad respiratoria y cianosis. Estos pacientes requieren internación y algunos de ellos asistencia respiratoria mecánica; la mayoría de estos casos presentan infiltrados intersticiales bilaterales. <sup>64</sup>

Zala et al. comunicaron 2677 casos de ETI que fueron asistidos en un hospital de tercer nivel de la Pcia. de Buenos Aires durante las primeras ocho semanas desde que se informó el primer caso en Argentina. De ellos 166 se internaron (6,2%), 27 requirieron UTI y 2 fallecieron (la mortalidad de los casos sintomáticos que fueron asistidos fue de 0,07%). Si bien a los pacientes de este estudio no se les realizó diagnóstico virológico, en esas semanas, más del 90% de los virus detectados en pacientes con ETI correspondieron a la nueva cepa pandémica H1N1. Durante estas primeras semanas en el Hospital Posadas (Pcia. de Buenos Aires) se asistieron 486 pacientes con ETI, 7 veces más que en años anteriores, 110 adultos requirieron internación en sala general y 28 en UTI. De estos 28, 24 requirieron asistencia respiratoria mecánica por distress respiratorio, 21 presentaban condiciones predisponentes,

## ***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

incluyendo embarazo, y 14 fallecieron. En un tercio de los pacientes se documentó el virus Influenza A (H1N1) por PCR. <sup>65</sup>

Se han publicado pequeñas series de casos de neumonías graves documentadas ocurridas en México, Canadá, EE.UU. y Australia. En la mayoría de los pacientes no se detectó ningún otro agente patógeno lo que sugiere que fueron, en su mayoría, neumonías virales primarias. El 30 a 50% de los pacientes no presentó factores de riesgo. Similares resultados surgen del análisis de los primeros 283 casos fatales (el total fue de 616 y hay 255 aun en estudio) confirmados comunicados en Argentina. Están en marcha estudios poblacionales a gran escala para determinar la verdadera incidencia de casos graves y la mortalidad de la nueva influenza. <sup>66</sup>

Los datos bioquímicos relevantes fueron: linfopenia, elevación de la LDH y la CPK. Los factores predisponentes más frecuentes fueron: obesidad, diabetes, enfermedades pulmonares previas y embarazo. Las embarazadas que padecen influenza estacional durante el segundo y tercer trimestre del embarazo tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones graves. Los datos disponibles sobre embarazadas afectadas por la nueva cepa Influenza A (H1N1) 2009 son aún muy preliminares, habiéndose comunicado incremento de la tasa de internación respecto de la población general, casos de neumonías graves que requirieron asistencia respiratoria mecánica y muerte. Tal como ocurre con la influenza estacional, se han descrito diversas complicaciones de exacerbaciones de patologías subyacentes como bronquitis crónica, asma bronquial, insuficiencia hepática o renal, diabetes y enfermedades cardiovasculares. Se han descrito también sobreinfecciones bacterianas, neumonías, sinusitis y otitis (siendo éstas más frecuentes en niños), deshidratación grave y complicaciones secundarias como insuficiencia renal, shock y falla multiorgánica. Otras complicaciones que se pueden presentar son manifestaciones de sangrado, rabdomiolisis, miocarditis y fenómenos tromboembólicos. <sup>67</sup>

El CDC ha comunicado recientemente cuatro casos de complicaciones neurológicas en niños que incluyeron convulsiones y encefalitis. La incidencia de éstas y otras complicaciones neurológicas son actualmente motivo de estudio. <sup>68</sup>

## ***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

Se recomienda no administrar aspirina a los pacientes con sospecha de la nueva influenza, especialmente a los menores de 18 años por la asociación entre gripe y síndrome de Reye. La OMS recomienda clasificar a los casos de ETI en:

### ***Influenza no complicada***

- Pacientes con uno o varios de los siguientes síntomas tipo influenza: fiebre, tos, odinofagia, rinorrea, cefalea, mialgias y astenia sin dificultad respiratoria ni disnea.
- Enfermedad gastrointestinal (vómitos y/o diarrea), más frecuente en niños, sin evidencia de deshidratación. <sup>69</sup>

### ***Influenza complicada o grave***

- Presentación clínica (dificultad respiratoria, disnea, taquipnea, hipoxia, etc.) y/o radiológica (neumonía) de enfermedad del tracto respiratorio inferior, compromiso del sistema nervioso central (encefalopatía, encefalitis), deshidratación grave o complicaciones secundarias como insuficiencia renal, compromiso multiorgánico o shock séptico. Otras complicaciones pueden incluir rabdomiolisis y miocarditis.
- Exacerbación aguda de enfermedad crónica subyacente (asma, EPOC, hepatitis crónica, insuficiencia renal, diabetes y alteraciones cardiovasculares).
- Otra condición o presentación clínica que requiera admisión hospitalaria para su tratamiento.
- Cualquiera de los signos de enfermedad progresiva. <sup>69</sup>

### ***Signos y síntomas de enfermedad progresiva***

Los pacientes que inicialmente presentan Influenza no complicada pueden progresar a enfermedad grave. Esta progresión puede ocurrir en forma rápida (antes de las 24 horas). Los indicadores de progresión que requieren una evaluación urgente del tratamiento del paciente son:

Signos y síntomas que sugieran déficit de oxígeno o insuficiencia cardiopulmonar:

- Disnea de reposo o ejercicio, dificultad respiratoria, cianosis, hemoptisis, dolor torácico e hipotensión arterial

• En niños, taquipnea o dificultad respiratoria e hipoxia por oximetría de pulso Síntomas y signos que sugieran complicaciones del sistema nervioso central: alteración mental, pérdida de la conciencia, somnolencia, convulsiones estado confusional, paresias o parálisis. Evidencia de replicación viral sostenida o sobreinfección bacteriana diagnosticada por laboratorio o signos clínicos (persistencia de fiebre alta por más de tres días). Deshidratación grave evidenciada por disminución de la actividad, mareos, oliguria y letargo. <sup>69</sup>

### **SOBREINFECCIÓN BACTERIANA**

Laennec, a comienzos del siglo XIX, describió la neumonía como una complicación frecuente de la influenza. Esta afirmación se basó en el cuadro clínico y el análisis anatomopatológico de los casos fatales. <sup>70</sup>

Morens et al. publicaron en 2008 un análisis de 109 series de autopsias de víctimas de la pandemia de 1918 y 58 casos adicionales; los autores concluyen que la causa más frecuente de muerte fue la sobreinfección bacteriana. Sólo en un 4% de los casos no se documentó sobreinfección. Los gérmenes más comúnmente implicados fueron *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (estreptococo grupo A de Lancefield), *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*. <sup>75</sup>

Brundage y Shanks (2008) realizaron una extensa revisión de los datos epidemiológicos y llegaron a idénticas conclusiones. Durante la pandemia de 1968 se comunicó un incremento de neumonías causadas por *S. aureus*. <sup>71</sup>

El 30% de las neumonías son causadas por coinfección viral y bacteriana, siendo la asociación más frecuente virus Influenza A y *S. pneumoniae*. Múltiples estudios han demostrado un incremento de las infecciones invasoras por *S. pneumoniae* asociadas a las epidemias de gripe que ocurren durante el otoño e invierno. *S. aureus* también ha sido implicado como una causa frecuente de neumonía asociada a influenza. Un estudio reciente sobre causas de muerte en niños con influenza documentada en EE.UU. durante la estación de la gripe 2003-2004, muestra que en un 25% de los casos se documentó coinfección bacteriana; entre ellos el agente más frecuente fue *S. aureus* y la mayoría de las cepas fueron resistentes a la meticilina. *H. influenzae* sigue siendo comunicado como agente causal de

## ***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

neumonía asociada a gripe en series recientes. El estreptococo grupo A es una causa poco frecuente pero muy grave de neumonía en la actualidad. <sup>73</sup>

Un informe reciente del CDC muestra que de 77 muestras pulmonares de pacientes fallecidos con infección documentada por el nuevo virus Influenza A (H1N1), 22 (29%) tenían evidencias de sobreinfección bacteriana. Los gérmenes implicados más frecuentemente fueron en orden de frecuencia: *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus* y *H. influenzae*. Los autores además especulan que el porcentaje de sobreinfección bacteriana puede haber sido subestimado por errores en la toma de las muestras (no eran autopsias completas). En una serie de 47 casos ocurridos en Utah (EE.UU.) que requirieron internación en la UCI, en 6 se documentó sobreinfección bacteriana; la bacteriología fue semejante a la descrita en el informe del CDC.<sup>72</sup>

Un estudio reciente aún inédito de infección documentada por la nueva cepa H1N1 pandémica en pacientes con cáncer en Buenos Aires mostró que 4 de 18 pacientes con tumores sólidos presentaron sobreinfección bacteriana por *S. pneumoniae*, estreptococos beta hemolíticos del grupo C y *S. aureus* resistente a la metilina). El cuadro clínico de los pacientes con sobreinfección bacteriana es el de una neumonía extrahospitalaria. Habitualmente los pacientes refieren un cuadro gripal inicial con mejoría transitoria de los síntomas seguidos por recurrencia de la fiebre, disnea, tos productiva, dolor torácico e imágenes consolidativas en la placa de tórax. El síndrome clínico descrito en los pacientes afectados por la cepa H5N1 de origen aviar es diferente, al caracterizarse por una neumonitis grave que rápidamente progresa al distress respiratorio. La histología muestra alveolitis hemorrágica y estos hallazgos son compatibles con daño pulmonar producido por la infección viral. <sup>76</sup>

Los datos preliminares en estudios en animales indicarían que la nueva influenza H1N1 tendría una virulencia mayor a la de la gripe estacional. Los datos disponibles en humanos, muestran que la nueva cepa es capaz de producir tanto neumonía viral primaria, más común en los adultos sanos, como sobreinfecciones bacterianas, siendo estas últimas más frecuentes en los niños. <sup>75</sup>

Basados en las experiencias de pandemias previas, se recomienda la administración de antibióticos cuyo espectro incluya a los gérmenes descritos a todos los pacientes gravemente

enfermos y/o que presenten evidencia de neumonía. Se deberán seguir las recomendaciones para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad o la intrahospitalaria, según corresponda.<sup>76</sup>

### **COMPLICACIONES**

Las complicaciones de la influenza se relacionan con la atención médica tardía (5 días o más después del inicio de los síntomas), asociándose con un mayor riesgo de hospitalización en la población pediátrica, mientras que la edad mayor de 60 años y la supresión inmune se asociaron con mayor riesgo de muerte. La presencia de enfermedades crónicas subyacentes es el factor más fuerte y más constante que contribuye a la hospitalización por influenza, la admisión en la UCI, y la muerte.<sup>77</sup>

Las poblaciones con factores de riesgo para desarrollar complicaciones están bien caracterizadas y son las siguientes:

- Niños menores de cinco años, en particular menores de dos años de edad.
- Adultos mayores de 65 años.
- Pacientes con enfermedades crónicas.
- Inmunosupresión (primaria o secundaria, por citotóxicos e infección por virus de inmunodeficiencia humana [VIH]).
- Embarazadas.
- Menores de 19 años con ingesta de salicilatos en forma prolongada.

En todos ellos, la infección por el virus de la influenza puede producir neumonía primaria por influenza o neumonía bacteriana secundaria. La etiología más frecuente de la neumonía bacteriana es: *Streptococcus pneumoniae* en 48% de los casos, *Staphylococcus aureus* en 19%, y *Haemophilus influenzae* no tipificable en 11%. Otras complicaciones del tracto respiratorio incluyen: sinusitis bacteriana, bronquitis, traqueobronquitis y otitis media. Casi la mitad de niños que se complicaron, tenían enfermedad de base. Las muertes relacionadas con la Influenza pueden ser consecuencia de la neumonía y también de la exacerbación de condiciones cardiopulmonares y otras enfermedades crónicas.<sup>78</sup>

## **DIAGNÓSTICO**

Se recomienda que toda cepa de Influenza A (H1N1) que no pueda ser subtipificada sea remitida para su inmediata caracterización a un Centro Nacional de Referencia para Influenza. El diagnóstico confirmatorio de las infecciones por el virus Influenza A (H1N1), se deberá realizar mediante RT-PCR en tiempo real a partir de una muestra respiratoria del paciente o del cultivo viral. <sup>79</sup>

Desde la primera detección del nuevo virus en la población humana a la situación actual, el comportamiento epidemiológico de este virus ha cambiado rápidamente. En nuestro país, en el área metropolitana y en el conurbano bonaerense, actualmente el virus circula ampliamente en la población, con elevada diseminación sobre todo en niños y adultos jóvenes, en edad escolar. El número de personas que entran en contacto con el virus incrementa diariamente. En función de estos hechos el diagnóstico del nuevo virus de influenza A (H1N1), se reserva para aquellos pacientes con infecciones moderadas o graves que requieran internación o que pertenezcan a los grupos de riesgo. Sin embargo, la estrategia planteada para limitar la diseminación del virus y evitar la progresión a cuadros graves, es tratar con oseltamivir a todos los pacientes descriptos. El Ministerio de Salud de la Nación ha dispuesto la descentralización del diagnóstico, de acuerdo con las capacidades existentes en cada lugar. <sup>79</sup>

### **Muestras**

Las muestras del tracto respiratorio superior son las más recomendadas para el diagnóstico de la influenza estacional. Para el diagnóstico de la nueva influenza A pandémica se pueden utilizar muestras de la profundidad de las narinas (hisopado nasal), de nasofaringe (hisopado nasofaríngeo), aspirado nasofaríngeo o de garganta. En algunos pacientes hospitalizados, se pueden utilizar muestras del tracto respiratorio inferior, como aspirado bronquial. No se conoce aún, cual es la muestra clínica que permite el diagnóstico más adecuado. Se recomiendan especialmente los hisopados nasal y faríngeo, por ser los materiales cuya recolección implica un menor riesgo para el profesional que debe realizarla, y porque el virus replica con altos títulos en las cavidades nasales y en la garganta. En todos los casos deben tomarse las medidas de bioseguridad ya descritas (ver Requerimientos institucionales - Toma y envío de las muestras), que permitan la colección del material sin riesgo para el profesional

encargado. Aún no se dispone de información acerca del valor diagnóstico en muestras no respiratorias, como por ej.: materia fecal. Los sueros pareados de fase aguda y convaleciente podrían ser utilizados para demostrar el aumento del título de anticuerpos específicos. <sup>79</sup>

### **Procesamiento de las muestras**

El procesamiento de las muestras se debe realizar en los laboratorios que tengan niveles de bioseguridad tipo 3 (BSL3) o BSL-2 con prácticas y elementos de protección de BSL-3. La muestra recepcionada en el laboratorio y que cumple con los requisitos de una muestra válida (hisopo colocado en el medio de transporte viral refrigerado, perfectamente identificada y acompañada de su ficha clínico-epidemiológica), podrá ser procesada para el diagnóstico del nuevo virus. Por lo tanto, una vez ingresada al laboratorio se fracciona en varias alícuotas. Una de las alícuotas se utiliza para realizar el diagnóstico molecular, que es el método de elección para el diagnóstico del virus Influenza A (H1N1) 2009. <sup>79</sup>

El diagnóstico de certeza del virus Influenza A (H1N1) se realiza mediante:

#### ***Diagnóstico molecular:***

##### ***RT-PCR en tiempo real o RT-PCR convencional***

El diagnóstico molecular es actualmente el método de elección para la detección y caracterización del virus de la influenza A (H1N1). Consiste en la detección del genoma viral (ARN) directamente en muestras clínicas o luego del cultivo de dichas muestras clínicas. El uso de ensayos de amplificación genómica que estén diseñados para detectar más de un gen viral son los más apropiados para una correcta identificación. Entre los genes blanco para la amplificación son importantes: el gen de la matriz (M) de influenza tipo A, el gen de hemaglutinina (HA) específico para el virus A (H1N1) 2009 pandémico y los genes de HA específicos de influenza A estacional (H1/H3). El tiempo aproximado para la obtención del resultado por estas metodologías es de 24 h, pero el protocolo de la OMS indica repetir las determinaciones negativas con el fin de confirmar el diagnóstico, por lo que se requiere un tiempo adicional. <sup>79</sup>

### ***Cultivo viral***

El aislamiento del nuevo virus pandémico Influenza A (H1N1) 2009 es diagnóstico de infección. Los resultados se pueden obtener entre los 7 y 10 días; por lo tanto, no resulta útil para el manejo clínico del paciente. Un cultivo negativo no excluye infección por el nuevo virus. Para la confirmación del diagnóstico se requiere el cultivo y la secuenciación del genoma viral. <sup>79</sup>

### ***Inmunofluorescencia indirecta (IFI) (prueba rápida)***

Esta técnica permite distinguir entre los virus Influenza A y B. Si da positivo para Influenza A por IFI, ese paciente pasa a considerarse un caso sospechoso. No diferencia el virus A H1N1 del Influenza A estacional. La técnica de inmunofluorescencia requiere calidad de muestra clínica, experticia del operador, y la sensibilidad y especificidad de la técnica para este nuevo virus no se conocen aún. Por lo tanto, un resultado negativo puede ser un falso positivo y no debe ser asumido como diagnóstico definitivo para el nuevo virus. El resultado se obtiene en horas de tomada la muestra. <sup>79</sup>

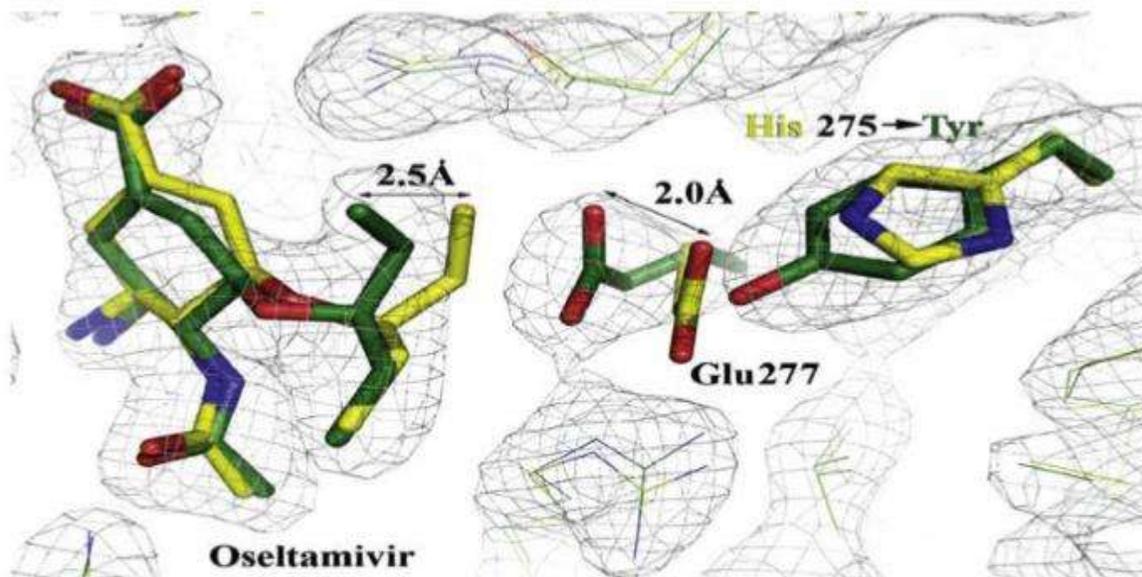
## **TRATAMIENTO**

La cepa del virus Influenza A (H1N1) es sensible a los inhibidores de la neuraminidasa -el oseltamivir y el zanamivir- y resistente a los adamantanos -la amantadina y la rimantadina-. Al 2 de diciembre de 2009, el Boletín N° 18 de la OMS notificó 96 casos de resistencia al oseltamivir, la mayoría en pacientes que habían recibido profilaxis posexposición o en inmunocomprometidos, todos los aislamientos tenían la mutación H275Y (Histidina [His] reemplazada por Tirosina [Tyr]) y conservaban la sensibilidad a zanamivir. Estudios previos habían demostrado la estructura cristalográfica de la interacción entre la neuraminidasa mutada (H275A) de la cepa A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) y el oseltamivir. La sustitución de His por un aminoácido más voluminoso (Tyr) afecta la disposición espacial del crítico aminoácido Glu (ácido glutámico [E]) en posición 277. En las cepas no mutadas, dicho aminoácido expone un bolsillo hidrofóbico con el que interactúa el grupo pentiloxi del oseltamivir. Por el contrario, en las cepas mutadas, la tirosina desplaza al grupo carboxilo del Glu en posición 277 hacia el sitio de unión a la droga, lo que disrumpe el bolsillo hidrofóbico, y

## **Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

promueve un cambio conformacional del grupo pentiloxi del oseltamivir. Ello conduce a una disminución de al menos 300 veces en la afinidad de este antiviral por la neuraminidasa. Las cepas del virus Influenza A (H1N1) estacional -por el contrario- son sensibles a los adamantanos, mayormente son resistentes al oseltamivir y conservan su sensibilidad al zanamivir; las cepas H2N3 son primariamente resistentes a la amantadina y sensibles a los inhibidores de la neuraminidasa. <sup>80</sup>

*En la siguiente figura se muestra la estructura cristalográfica de rayos X mostrando los efectos de la mutación H275Y sobre la interacción del oseltamivir con la neuraminidasa de la cepa salvaje (amarillo) y mutada (verde) de la cepa A/Vietnam/2003/2004. Obtenida de Collins PJ et al. Vaccine 2009; 27: 6317-23*



### **Mecanismo de acción de los antivirales**

El oseltamivir, el zanamivir y el peramivir son inhibidores selectivos de las neuraminidasas, glicoproteínas presentes en la envoltura viral de los virus de influenza A y B, con capacidad enzimática (sialidasa que cliva a los restos de ácido acetil neuramínico presente en la

superficie de las células). Las neuraminidasas son esenciales para la liberación de las partículas virales recién formadas de las células infectadas.<sup>80</sup>

### **Farmacocinética**

Luego de la administración oral de oseltamivir, el 80% de la droga se absorbe y es metabolizada por las esterasas hepáticas a oseltamivir-carboxilato, que es el principio activo. No es sustrato de la citocromo P450. Tiene una vida media de 6 a 10 horas y el 80% se excreta por riñón por filtración glomerular y secreción tubular. En pacientes cuyo clearance (depuración) de creatinina es menor o igual a 30 ml/min se recomienda utilizar una dosis diaria, solamente. No requiere ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. El zanamivir se administra por vía inhalatoria, su biodisponibilidad es del 10-20%. La vida media es de 2,5 a 5 horas y el 90% se excreta sin cambios por el riñón. Actualmente, tanto la formulación endovenosa del zanamivir como la del peramivir se encuentran en diferentes fases de investigación clínica. En octubre de 2009, la FDA otorgó una autorización de emergencia por un año para la utilización de la droga peramivir, por vía endovenosa.<sup>80</sup>

### **Efectos adversos**

Los efectos adversos más comunes del oseltamivir son náuseas y vómitos que ocurren en un 10% de los casos; con menor frecuencia se observan dolor abdominal o cefalea. Todos éstos pueden minimizarse si se administra con las comidas. Se han comunicado trastornos de conducta en adolescentes y jóvenes japoneses. En dos estudios británicos recientes se ha informado que los niños y adolescentes que recibieron oseltamivir como profilaxis presentaron un porcentaje mucho más elevado de efectos adversos gastrointestinales; en uno de los estudios se observó un 18 % de trastornos neurológicos leves como insomnio, pesadillas y trastornos de conducta. Estos efectos no se han observado también en otros estudios randomizados o a gran escala y contrastan con la experiencia local del Hospital de Niños de Buenos Aires que ha comunicado un 13% de efectos adversos gastrointestinales leves solamente (comunicación oral). El zanamivir por vía inhalatoria puede producir broncoespasmo en pacientes con patología pulmonar previa (ej.: con asma y bronquitis crónica); por lo tanto, se desaconseja su uso en estos pacientes.<sup>81</sup>

## **indicaciones**

El oseltamivir y el zanamivir mostraron beneficio marginal cuando se los utilizó en adultos y niños sanos sin riesgo de complicaciones, reduciendo en uno o dos días la duración de la fiebre. En algunos estudios se ha demostrado disminución de todas las causas de internación en los meses siguientes al diagnóstico de gripe y disminución del uso de antibióticos. Estos efectos benéficos se observan cuando el tratamiento se administra en las primeras 48 horas desde el inicio de los síntomas. A pesar de esto, se han visto beneficios en términos de disminución de la mortalidad en pacientes internados por gripe estacional, aún cuando se inicie el tratamiento más tardíamente. En un estudio mexicano reciente la administración de oseltamivir redujo el riesgo de muerte (RR de sobrevivir fue de 7,4). En estudios con un pequeño número de pacientes con factores de riesgo, incluyendo pacientes con leucemias agudas, el oseltamivir ha mostrado disminución de la mortalidad y del período de excreción viral comparado con los grupos que no recibieron tratamiento. El zanamivir inhalado sólo puede ser utilizado en niños mayores de 7 años, y no debe administrarse con nebulizador porque contiene lactosa. La utilización de quimioprofilaxis con oseltamivir o zanamivir ha demostrado ser útil en la influenza estacional para controlar brotes en comunidades cerradas (ej.: geriátricos, hospitales, etc.). Ambas drogas son efectivas entre 70 y 80% cuando se las indica como quimioprofilaxis. <sup>81</sup>

En la epidemia que afectó a México y Argentina (2009), han ocurrido casos de neumonía bilateral grave en adultos previamente sanos. Basados en estos datos la recomendación de expertos locales es indicar tratamiento antiviral precoz en todos los casos sospechosos en personas mayores de 15 años. Es de suma importancia indicar el tratamiento antiviral si el paciente pertenece a uno de los grupos de riesgo, o presenta enfermedad respiratoria aguda grave que requiera internación, independientemente del grupo etario al que pertenezca. Deben recibir tratamiento todos los niños que presenten enfermedad respiratoria baja aunque no requieran internación. <sup>82</sup>

En cambio, la OMS y el CDC, así como otras sociedades científicas internacionales, solo recomiendan utilizar antivirales en aquellos pacientes con ETI que presenten infección grave, requieran internación o tengan riesgo de complicaciones. Para embarazadas, el oseltamivir

## ***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

es una droga clase C. Esto quiere decir que no existen estudios controlados sobre su seguridad durante el embarazo. Una comunicación reciente del CDC incluye 30 casos en los cuales la medicación fue bien tolerada. Una pequeña revisión de casos realizada en Japón no mostró asociación con malformaciones congénitas. Por lo tanto, se recomienda utilizar tratamiento o profilaxis según corresponda en las primeras 48 horas de iniciados los síntomas en todas las embarazadas. Los datos de zanamivir en embarazo y lactancia son muy limitados. Cabe mencionar que para los pacientes gravemente comprometidos se utilizará de preferencia oseltamivir. Si el paciente presenta neumonía grave con PO<sub>2</sub> igual o menor a 50mm Hg se recomienda indicar oseltamivir 150 mg cada 12 horas. En estos casos se sugiere prolongar el tratamiento por 10 a 14 días. Estas recomendaciones se basan en modelos animales de infección por H1N5, el amplio margen de seguridad del oseltamivir y la opinión de expertos locales e internacionales. Estos casos deberán ser seguidos por el médico especialista. La elección del tratamiento inicial en estos pacientes críticamente enfermos debe hacerse teniendo en cuenta cual es la cepa del virus Influenza predominante, ya que la cepa H1N1 estacional es resistente a oseltamivir y sensible a amantadina y rimantadina, en cambio la H2N3 es sensible a oseltamivir. Por lo tanto, hasta tener los resultados de los estudios virológicos se pueden usar esquemas combinados en pacientes gravemente comprometidos. Los virus Influenza A e Influenza B son sensibles a la ribavirina. Si bien los datos en humanos son limitados la ribavirina inhalada debe ser considerada en pacientes críticos. Los modelos in vitro y en animales de experimentación muestran que las combinaciones de oseltamivir, amantadina y ribavirina son sinérgicas contra múltiples cepas de Influenza. No se debe utilizar como monoterapia y está contraindicada en embarazadas. El peramivir ha sido autorizado de emergencia por la FDA para ser administrado en los casos graves, la dosis es de 600mg /día. Se han publicado casos aislados de pacientes gravemente enfermos que no mejoraban o no podían recibir oseltamivir y fueron tratados con zanamivir endovenoso, con 600 mg cada 12 horas. El Ministerio de Salud Pública de la Nación ha solicitado tanto peramivir como zanamivir endovenosos para su uso en forma compasiva en los casos graves. Se encontrarán disponibles en Argentina en los próximos meses. Hay escasos datos sobre seguridad y eficacia de oseltamivir en niños menores de un año. Pero dado que este grupo etario tiene mayor riesgo de complicaciones, se recomienda utilizar tratamiento antiviral y adecuar las dosis según la Tabla 16. La FDA ha aprobado el uso de

**Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

---

esta droga para esta indicación. Los datos sobre seguridad y eficacia de oseltamivir en inmunocomprometidos son escasos. En pequeñas series de casos parece seguro y bien tolerado en pacientes con trasplante de células progenitoras y en niños que reciben radio o quimioterapia, cuando se lo utiliza para tratamiento o quimioprofilaxis. En estos grupos se deberá considerar prolongar el tratamiento a 7-14 días, dado que presentan excreción viral más prolongada y pueden presentar recaídas. Se indicará quimioprofilaxis a todos los contactos cercanos de casos sospechosos o confirmados que pertenezcan a los grupos de riesgo de sufrir complicaciones o a aquellos miembros del equipo de salud que hubieran tenido un contacto no protegido con dichos casos durante el período de contagiosidad que va desde un día antes del inicio de los síntomas a 7 días después. En pacientes con inmunosupresión grave (ej.: trasplante alogeneico de células hematopoyéticas durante el primer año), se considerará el uso de profilaxis pre-exposición durante todo el período que dure la epidemia. La linfopenia más que la neutropenia es el factor de riesgo que se correlaciona con mayor riesgo de complicaciones y muerte. Por ello, en pacientes que reciben drogas como fludarabina o alentuzumab que producen linfopenia grave y prolongada, se deberá considerar también el uso de profilaxis. Actualmente la medicación es provista por la mayoría de las instituciones públicas y privadas, y para retirarla se debe concurrir con el formulario correspondiente firmado por el médico que asistió el caso.<sup>83</sup>

*En la siguiente tabla tratamiento y quimioprofilaxis con oseltamivir según grupo etario.*

<b>Grupo etario</b>		<b>Tratamiento</b>	<b>Quimioprofilaxis</b>
Adultos		75 mg, cada 12 h x 5 días	75 mg, 1 vez por día x 10 días
Niños	< 15 kg	60 mg / día dividido en 2 tomas	20 mg, 1 vez por día x 10 días
	15-23 kg	90 mg / día dividido en 2 tomas	45 mg, 1 vez por día x 10 días
	24-40 kg	120 mg / día dividido en 2 tomas	60 mg, 1 vez por día x 10 días
	> 40 kg	150 mg / día dividido en 2 tomas	75 mg, 1 vez por día x 10 días

## **Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

*En la siguiente tabla tratamiento y quimioprofilaxis con zanamivir para adultos y niños mayores de 7 años.*

<b>Tratamiento</b>	<b>Quimioprofilaxis</b>
2 inhalaciones de 5 mg (10 mg) cada 12 h x 5 días	2 inhalaciones de 5 mg (10 mg) cada 24 h x 10 días

*En la siguiente tabla Tratamiento y profilaxis con oseltamivir en niños menores de 2 años.*

<b>Edad</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Profilaxis</b>
< 3 meses	12 mg, 2 veces x día	12 mg, 1 vez x día
3 a 6 meses	20 mg, 2 veces x día	20 mg, 1 vez x día
6 a 11 meses	25 mg, 2 veces x día	25 mg, 1 vez x día

### **PROFILAXIS ACTIVA**

La vacunación antigripal es el método más efectivo para la prevención de la influenza estacional. La vacuna antineumocócica también es sumamente útil al prevenir un porcentaje significativo de sobreinfecciones bacterianas. Actualmente, la FDA ha aprobado cuatro vacunas para la cepa pandémica H1N1, en la Unión Europea se han aprobado dos y se espera que este número se incremente en el futuro cercano. La OMS recomienda vacunar en forma prioritaria al personal de la salud y, de acuerdo a la disponibilidad de vacunas, a los distintos grupos en el siguiente orden prioritario: niños menores de dos años, embarazadas, personas de cualquier edad que padezcan trastornos crónicos, adultos jóvenes de 15 a 49 años de edad, niños sanos, adultos sanos entre 50 y 64 años de edad, adultos sanos a partir de 65 años. Esta vacuna no reemplaza a la de la gripe estacional, que deberá ser aplicada en un sitio diferente; se podrán administrar las dos vacunas el mismo día. En el hemisferio sur contaremos además con una vacuna combinada que incluirá a las cepas de la influenza estacional y a la cepa de la nueva influenza A (H1N1). En este caso se aplicara únicamente esta última. Ante la aparición de una cepa con potencial pandémico, en los períodos

iniciales las medidas generales sólo podrán hacer más lenta la diseminación del virus. En dichos períodos, el uso racional de los antivirales y de los antibióticos podrá minimizar las muertes causadas por la influenza. Asimismo, se deberá optimizar la vacunación con las vacunas disponibles, las antigripales estacionales y la vacuna antineumocócica.<sup>84</sup>

### **INFLUENZA EN PEDIATRIA**

En los últimos años se han hecho múltiples investigaciones sobre la presentación de la influenza en la población pediátrica. Recientes publicaciones han revelado el impacto de esta infección en niños, incluso con tasas superiores a los adultos<sup>1</sup>. Se ha estimado que durante un brote de influenza, los niños pequeños serán los más afectados, observándose tasas de ataque de un 40% para los preescolares, de un 30% para los escolares y de solo un 10% en los adultos<sup>3</sup>.

Esta parte de la población ocupa un lugar importante en la epidemiología de la influenza por la frecuencia del padecimiento y por las condiciones especiales del niño, se sabe que un niño excreta virus influenza por periodos más prolongados que un adulto. Ambos contagian a partir de 1 o 2 días antes de presentar sintomatología clínica. El adulto excreta el virus hasta aproximadamente el quinto día, los niños lo harán en promedio por 10 días, en el grupo de pacientes inmunocomprometidos la excreción puede durar semanas. Por ambas razones, se considera que los niños constituyen el vector de la transmisión más importante en la comunidad y dentro de su propia familia.<sup>2</sup>

Los grupos de edad con mayor número de casos son entre 5 y 14 años, en segundo lugar entre los 15 y los 24 años. La mayor parte de los casos son leves y de manejo ambulatorio.<sup>14</sup>

Así en los neonatos el cuadro clínico es inespecífico con fiebre, letargia, rechazo alimentario, piel moteada y apneas, aparentando un cuadro de sepsis.<sup>22</sup>

En los lactantes las manifestaciones respiratorias se parecen a las que se presentan con otros virus respiratorios. En los niños menores de 6 meses, los síntomas generales con manifestaciones abdominales como vómito y diarrea así como deshidratación se presentan

## ***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

con frecuencia. Por otra parte las convulsiones corresponden al 10% de las consultas en el grupo entre los 6 y los 59 meses de edad. <sup>2</sup>

Los niños mayores de 5 años presentan como signo frecuente la faringitis, la tos y coriza (93%) y otros menos frecuentes como síndrome bronquial obstructivo, dificultad respiratoria, náuseas, vómito y cefalea, congestión nasal, conjuntivitis y exantemas. <sup>13</sup>

Los adolescentes hacen un cuadro clásico de inicio brusco con fiebre alta (38 a 40 GC) que dura 4 días, acompañada de mialgias, cefalea, calofríos, decaimiento, malestar general y fotofobia. Posterior al inicio de la fiebre, aparece obstrucción nasal, tos no productiva, disfagia, faringitis y rinitis. <sup>37</sup>

Las principales causas de hospitalización en niños, corresponden a dificultad respiratoria y síndrome febril de difícil manejo, convulsiones, deshidratación, hiperémesis y dolor abdominal. Los médicos que atienden niños durante los meses de influenza, deben considerar a este agente en casos clínicos de convulsión febril y en lactantes menores con síndrome febril y deshidratación <sup>37</sup>.

Afortunadamente la infección fatal primaria en niños es infrecuente, pero la sobreinfección por bacterias es grave en pacientes pequeños <sup>26</sup>.

Las complicaciones se asocian en los niños principalmente a la atención tardía y a la presencia de enfermedades subyacentes como asma, anemia, diabetes, inmunosupresión, patologías neuromusculares, obesidad, etc. Estas complicaciones aparecen entre 4 y 14 días después de la influenza clásica, siendo la neumonía secundaria a *Streptococcus pneumoniae* la más frecuente (48%), en niños también se presenta la encefalopatía asociada a utilización de salicilatos (síndrome de Reye), miositis, miocarditis y pericarditis, también se han informado menos frecuentemente mielitis transversa y poliradiculoneuritis. <sup>10</sup>

Existe además la posibilidad de reinfección, ya que la duración de la inmunidad para el virus A es más o menos de 4 años, considerándose que el porcentaje de reinfección varía con la edad, los niños mayores de 2 años tendrán inmunidad más prolongada que los menores. <sup>37</sup>

## ***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

Por lo anterior la prevención de la enfermedad cobra vital importancia, ya que no obstante las temporadas de influenza varían en severidad, siguen muriendo niños por influenza cada año. Los menores de 6 meses no pueden ser vacunados y la manera de protegerlos es asegurarse de que las personas que los rodean reciban la vacuna. Los niños de 6 meses hasta 8 años deben ser vacunados anualmente. Es muy importante recordar que los niños con problemas de salud crónicos, tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones graves relacionadas con la influenza, por lo que la vacunación en esta parte de la población se convierte en elemento indispensable para su protección.<sup>32</sup>

La mortalidad infantil por influenza continúa siendo un problema de salud pública, ya que siguen muriendo niños cada año. Desde 2003-2004 a 2011-2012, las muertes de niños informadas por CDC oscilan entre 46 y 153 por año. Durante la pandemia 2009, se informaron a los CDC 348 muertes pediátricas desde el 15 de abril de 2009 hasta el 2 de octubre de 2010, en Estados Unidos. El CDC reporta nuevos fallecimientos pediátricos en la temporada 2012-13, lo que coloca hasta febrero de 2013, 78 muertes infantiles en Estados Unidos. Las nuevas cifras de muertes pediátricas se aproximan a las registradas en la temporada 2010-2011 cuando 122 niños fallecieron en todo el país, la temporada 2011-12 fue inusualmente baja, registrando solamente 34 muertes infantiles. Durante la pandemia de la gripe A H1N1 del 2009-10, el número de niños que fallecieron en todo el país fue de 282 en Estados Unidos.<sup>14</sup>

Afortunadamente existen los antivirales adecuados para atacar la enfermedad. En niños el oseltamivir está indicado a partir del año de edad y el zanamivir en mayores de 7 años, en las dosis correspondientes a la edad.<sup>35</sup>

Los niños manejados ambulatoriamente deben tener indicación de antiviral de acuerdo a la evaluación clínica y seguimiento del caso.<sup>34</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

---

El presente estudio se enfoca a la población infantil con influenza H1N1 confirmada por PCR o con sospecha que cumpla con los criterios de IRAG y de ETI, en el Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”, desde enero de 2014 hasta octubre de 2017. Donde al igual que en todo el país ante la alta variabilidad antigénica del virus y por consiguiente el constante riesgo a presentarse una nueva epidemia es muy importante conocer la morbilidad de la enfermedad, su presentación en la población pediátrica por ser un grupo muy vulnerable, con especial inmunidad que condiciona un periodo mayor de excreción del virus, constituyéndose el niño en un vector de contagiosidad muy importante, su asociación con otras patologías que determinan la evolución y la muerte de los pacientes, así como los tipos de virus de influenza que han circulado durante los últimos años a partir de la pandemia del 2009.

Tomando en cuenta el impacto económico, social y en el área de la salud que la enfermedad tuvo durante la pandemia (2009), afectando seriamente la actividad del país, innovando programas, creando unidades de salud monitoras de la enfermedad y realizando múltiples actividades enfocadas al manejo de la contingencia, se desprende entonces la necesidad de un mejor conocimiento de la influenza en los niños, contribuyendo de esta manera a la cimentación de programas futuros y estrategias sin apresuramientos para enfrentar una posible nueva epidemia de influenza.

### **PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.**

1. ¿Cuál es el comportamiento clínico y epidemiológico de la infección por influenza A H1N1 en niños internados en el Hospital Infantil de Morelia?
2. ¿Cuántos son los casos sospechosos y confirmados de influenza A H1N1 por año estudiado?
3. ¿Cuál es la distribución por sexo, grupo etario, semana epidemiológica, año y lugar de residencia de influenza A H1N1?
4. ¿Cuáles son los principales síntomas y su distribución por grupo etario?

***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

5. ¿Cuántos días de evolución tienen los pacientes cuando llegan a nuestro hospital?,  
¿Cuál es el tiempo de estancia hospitalaria?
6. ¿Cuáles son las comorbilidades asociadas y estado de vacunación?
7. ¿Cuál es la tasa de letalidad por año, grupo etario, días de evolución y comorbilidades?

## JUSTIFICACIÓN

---

Los niños se consideran un grupo de la población con gran riesgo de contagio, altamente vulnerables durante la etapa de lactantes y con alto riesgo de morir cuando presentan una condición patológica subyacente que condiciona una evolución tórpida en el paciente con influenza.

La pediatría, requiere el reforzamiento en la prevención de las enfermedades infectocontagiosas, es este el caso de la influenza. Lográndose esto a través del conocimiento del comportamiento de la enfermedad a través del tiempo, su aparición cíclica, los cambios en la virulencia y aparición de nuevos virus, así como la detección temprana cuando la infección ya está presente, a través del conocimiento y difusión de la sintomatología y epidemiología de la enfermedad. Siendo este uno de los caminos que llevan a la prevención y al control de nuevos brotes de influenza en el futuro.

Contar con un panorama de la morbilidad y mortalidad en la población infantil a causa de la influenza, es contar con una fuente de información para la formulación de estrategias de salud pública y medicina preventiva en el área pediátrica.

La posibilidad de la aparición de una nueva epidemia de influenza, requiere de un permanente conocimiento de la morbilidad y mortalidad de la enfermedad en la población infantil por ocupar un porcentaje alto y características biológicas especiales. De esto se desprende el conocimiento de las necesidades que requiere enfrentar una epidemia, como son los insumos, los recursos humanos, materiales, espacios hospitalarios, medicamentos, métodos de diagnóstico y vacunas.

Los niños como parte importante de la sociedad, se desarrollan primordialmente en el área escolar, lo cual se ve seriamente afectado por la suspensión de clases que se hace necesaria en el afán de evitar contagios masivos y esto impacta en la formación educativa de los niños.

También se ven afectadas las partes recreativa y deportiva, indispensables en el crecimiento y desarrollo de la población infantil, que de igual manera deben suspenderse en caso de sufrir la enfermedad y mayormente en caso de epidemia.

## HIPOTESIS

---

En los niños del Estado de Michoacán, durante los años del 2009 y hasta el año 2017, se presentó una alta morbilidad por influenza, con una mortalidad baja, en relación a la morbilidad y mortalidad de la población general, perteneciendo los decesos en su mayoría, al grupo de lactantes ya que el grupo etario con mayor morbilidad, pero presenta mayor letalidad en etapas posteriores de la vida.

## **OBJETIVOS**

---

### **OBJETIVO GENERAL**

Analizar el perfil clínico-epidemiológico de influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia en el periodo de enero de 2014 a octubre de 2017.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Determinar los casos sospechosos de influenza AH1N1 y los confirmados por reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (PCR-rTR) por año estudiado.
2. Identificar la distribución de los casos confirmados de influenza A H1N1 por sexo, grupo etario, semana epidemiológica.
3. Identificar los principales síntomas y su distribución por grupo etario.
4. Describir los días de evolución previo al internamiento, y el tiempo de estancia hospitalaria.
5. Determinar comorbilidades y estado de vacunación.
6. Evaluar la tasa de letalidad por año, grupo etario, días de evolución y comorbilidades.

## MATERIAL Y METODOS

---

**Tipo de estudio:** Es un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo.

**Población y muestra:** Se consideraron todos los pacientes de 0 a 17 años, que presentaron enfermedad tipo influenza (ETI) e infección respiratoria aguda grave (IRAG) ingresados en el Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” de enero 2014 a octubre 2017. La población diana fueron aquellos pacientes en los que se confirmó la presencia del virus de influenza A H1N, por PCR-rRT..

**Criterios de inclusión:** Se incluyeron en el estudio todo paciente que cumplieran con registro adecuado de:

- Criterios enfermedad tipo influenza e infección respiratoria aguda grave.
- Edad. (0 a 17 años).
- Lapso de enero 2014 a octubre 2017.

**Criterios de exclusión:**

- Ninguno

### Descripción de variables

VARIABLE	DEFINICION	TIPO	MEDICION									
EDAD	TIEMPO DE VIDA A PARTIR DEL NACIMIENTO	CUANTITATIVA DISCONTINUA	RECIEN NACIDO:0-27 DIAS. LACTANTE 28 DIAS A 23 MESES. PREESCOLAR: 2 A 5 AÑOS ESCOLAR 6 A 11 AÑOS ADOLESCENTE DE 12 A 17 AÑOS									
MANIFESTACIONES CLINICAS	CONJUNTO DE SINTOMAS QUE PRESENTA UN INDIVIDUO	CUALITATIVA NOMINAL	<table border="1"> <tr><td>TOS</td></tr> <tr><td>FIEBRE</td></tr> <tr><td>DISNEA</td></tr> <tr><td>RINORREA</td></tr> <tr><td>INICIO SÚBITO</td></tr> <tr><td>ATAQUE AL ESTADO GENERAL</td></tr> <tr><td>POLIPNEA</td></tr> <tr><td>IRRITABILIDAD</td></tr> <tr><td>VÓMITO</td></tr> </table>	TOS	FIEBRE	DISNEA	RINORREA	INICIO SÚBITO	ATAQUE AL ESTADO GENERAL	POLIPNEA	IRRITABILIDAD	VÓMITO
TOS												
FIEBRE												
DISNEA												
RINORREA												
INICIO SÚBITO												
ATAQUE AL ESTADO GENERAL												
POLIPNEA												
IRRITABILIDAD												
VÓMITO												

**Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

			CEFALEA ODINOFAGIA CONJUNTIVITIS CIANOSIS ESCALOFRIOS DOLOR ABDOMINAL MIALGIAS DOLOR TORÁCICO DIARREA
COMORBILIDAD	ENFERMEDAD QUE PRESENTA UN SUJETO, ANTES DE ENFERMAR DE LA PATOLOGIA ESTUDIDA Y QUE PERSISTE DURANTE ESTA	CUALITATIVA NOMINAL	ASMA BRONQUIAL, OBESIDAD, DESNUTRICION, DISPLASIA BRONCOPULMONAR, CARDIOPATIA CONGENITA
MORBILIDAD	PORCENTAJE DE UNA POBLACIÓN DETERMINADA QUE PADECE UNA ENFERMEDAD ESPECÍFICA EN UN PERIODO DETERMINADO	CUANTITATIVA DISCRETA	CASO SOSPECHOSO Y CONFIRMADO DE INFLUENZA
MORTALIDAD	MUERTES OCURRIDAS POR UNA ENFERMEDAD ESPECÍFICA, DURANTE UN PERIODO DADO, EN UNA POBLACIÓN DETERMINADA.	CUANTITATIVA DISCRETA	DEFUNCIÓN
LETALIDAD	PROPORCION DE PERSONAS QUE MUEREN POR UNA ENFERMEDAD ENTRE LOS AFECTADOS POR LA MISMA EN UN PERIODO Y AREA DETERMINADOS	CUANTITATIVA DISCRETA	DEFUNCIÓN
VACUNACION	INMUNIZACIÓN ACTIVA	CUALITATIVA	VACUNADO NO VACUNADO
CASO SOSPECHOSO	TODO CASO O DEFUNCIÓN QUE	CUALITATIVA	ENFERMEDAD TIPO INFLUENZA INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA GRAVE

**Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

---

	CUMPLA CON LOS CRITERIOS DE ENFERMEDAD TIPO INFLUENZA (ETI) O INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA GRAVE (IRAG).		
CASO CONFIRMADO	CUALQUIER INDIVIDUO QUE CUMPLA CON EL CRITERIO DE CASO SOSPECHOSO DE INFLUENZA Y QUE SE TENGA UNA MUESTRA CON RESULTADO POSITIVO A CUALQUIER VIRUS DE INFLUENZA.	CUALITATIVA	CONFIRMADO NO CONFIRMADO

**DEFINICIONES OPERATIVAS**

El manejo de definiciones operacionales dentro de un sistema de vigilancia epidemiológica, coadyuva a realizar una medición estandarizada de las características que deben cumplir los pacientes ingresados a dicho sistema. Estas se encuentran descritas en el Manual de Vigilancia Epidemiológica de la Influenza:

## **Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

---

- **Caso sospechoso de influenza:** se considera caso sospechoso de influenza a todo caso o defunción que cumpla con los criterios de Enfermedad Tipo Influenza (ETI) o Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG).
- **Enfermedad Tipo Influenza (ETI):** persona de cualquier edad que presente o refiera haber tenido fiebre mayor o igual a 38°C, tos y cefalea; acompañadas de uno o más de los siguientes signos o síntomas: rinorrea, coriza, artralgias, mialgias, postración, odinofagia, dolor torácico, dolor abdominal, congestión nasal o diarrea.

Importante:

- En menores de cinco años de edad, se considera como un signo cardinal la irritabilidad, en sustitución de la cefalea. - En mayores de 65 años o en pacientes inmunocomprometidos, no se requerirá la fiebre como síntoma cardinal
- **Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG):** persona de cualquier edad que presente dificultad al respirar, con 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.
  - Tiene como objetivo incluir las neumonías relacionadas a infección por influenza y las influencias exacerbadas por enfermedades crónicas.
  - En paciente inmunocomprometidos o con manejo terapéutico con antipiréticos no se presentará el pico febril descrito en la definición operacional.
  - Así mismo en pacientes con apoyo respiratorio automatizado no se requerirá la tos como signo indispensable para su ingreso como sospechoso a influenza.
- **Caso confirmado de influenza:** cualquier individuo que cumpla con el criterio de caso sospechoso de influenza y que se tenga una muestra con resultado positivo a cualquier virus de influenza. El resultado debe ser otorgado por un laboratorio certificado por la RNLSP.
- **Caso de influenza confirmado por asociación epidemiológica:** aquel paciente sintomático que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso de influenza (ETI o IRAG) y que haya estado en contacto con un caso confirmado en un periodo de hasta por 7 días, posterior al inicio de los síntomas del caso confirmado a influenza.

## ***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

- **Caso descartado de influenza:** se considera caso descartado de influenza, al que tenga muestra con resultado negativo a ese virus otorgado por un laboratorio certificado por la RNLSP.
- **Defunción por neumonía grave con sospecha de influenza:** Toda defunción que cumpla con los criterios de IRAG según se define en el párrafo anterior y que no se tenga resultado confirmatorio de influenza.
- **Defunción por influenza:** en virtud a la dificultad para determinar si un caso con resultado positivo a influenza falleció como consecuencia a la infección o por alguna otra enfermedad preexistente, se hace necesario establecer un criterio metodológico para determinar el origen de la causa de ésta, con el fin de contabilizar únicamente las muertes causadas por la infección de influenza.

Por lo anterior se definirá como defunción POR influenza a:

- Todo paciente fallecido que haya cumplido con la definición operacional de ETI/IRAG y que cuente con resultado positivo a influenza por laboratorio avalado por la RNLSP y que en su certificado de defunción contenga como causa básica el diagnóstico de Influenza o neumonía.
- Defunción CON influenza: Todo paciente fallecido que haya cumplido con la definición operacional de ETI/IRAG y que cuente con resultado positivo emitido por uno de los laboratorios avalado por la RNLSP; y que en su certificado de defunción contenga como causa básica un diagnóstico diferente a influenza o neumonía.

### **RECOLECCIÓN DE DATOS**

Los datos se obtuvieron a través de la base de registros del departamento de epidemiología del Hospital Infantil de Morelia, quienes son los encargados de realizar la toma de muestra (exudado faríngeo o nasofaríngeo) de los casos sospechosos de influenza (ETI/IRAG), para posteriormente notificar al laboratorio estatal de salud pública quienes son los encargados de:

## ***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

Realizar el diagnóstico de influenza A (H1N1) pdm09, AH3 estacional e influenza B por RT-PCR en tiempo real de acuerdo con la plataforma estandarizada (Protocolo del CDC, Atlanta, GA). Estándar del servicio, 72 horas (3 días hábiles).

Realizar la identificación de linajes de influenza B (Victoria y Yamagata) por RT-PCR en tiempo real. (Realizar captura en la plataforma después de la identificación de linajes).

Realizar la vigilancia de otros virus respiratorios no influenza por RT-PCR en tiempo real (técnica del CDC, Atlanta, GA) a los casos negativos a influenza de casos graves, inmunocomprometidos y defunciones.

Realizar el diagnóstico diferencial para otros virus respiratorios mediante inmunofluorescencia indirecta a los casos negativos a influenza de casos graves, inmunocomprometidos y defunciones (Light Diagnostic (Viral Screen catalogo No. 5007, Adenovirus catalogo No. 5000, Parainfluenza 1 catalogo No. 5003, Parainfluenza 2 catalogo No. 5004, Parainfluenza 3 catalogo No. 5005, VSR catalogo No. 5006) Chemicon). Nota: es obligatorio mientras tanto no se implemente el RT-PCR en tiempo real.

Realizar la captura de resultados de las muestras para diagnóstico en la plataforma del SISVEFLU con un estándar de servicio 72 horas en días hábiles. En caso de procesar muestras que no estén registradas en plataforma, notificarlas al InDRE semanalmente.

Capacitar al personal de las USMI que llevará a cabo la toma, envío y manejo de la muestra anualmente o cada que se incremente el índice de rechazo en una USMI.

Enviar semanalmente al InDRE el 100% de las muestras positivas a influenza A no subtipificables sin importar el valor de Cq; así como de las muestras positivas a influenza A (H1N1)pdm09, influenza A estacional subtipo H3 e influenza B que tengan valor de Cq menor o igual a 32 para aislamiento viral. Las muestras positivas que se envían para referencia deben mantenerse en congelación desde que se reciben en el laboratorio y hacer el envío lo más pronto posible (no más de una semana) en hielo seco si los laboratorios tienen la posibilidad de hacerlo, si no es posible, realizar el envío con suficientes refrigerantes para evitar ciclos de congelación y descongelación. Dichas muestras (1.5-2.0 ml) deberán ser enviadas al InDRE junto con el formato de envío (Anexo IV) en el cual se incluirán los valores

## ***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

de Cq de cada uno de los marcadores. En caso de que los laboratorios de la red no puedan realizar el llenado del formato de envío (Anexo IV), imprimir la cintilla de la plataforma de influenza que arroja al momento de reportar el resultado, debido a que esta cintilla incluye el nombre del paciente, edad, estatus, técnica utilizada, resultado y Cq. Colocar observaciones, si las hay.

Enviar semanalmente al InDRE el 10% de muestras negativas de casos graves, inmunocomprometidos y defunciones para control de calidad. Dichas muestras (1.5-2.0 ml) deberán mantenerse en congelación desde que se reciben en el laboratorio y hacer el envío lo más pronto posible (no más de una semana) en hielo seco si los laboratorios tienen la posibilidad de hacerlo, si no es posible, realizar el envío con suficientes refrigerantes para evitar ciclos de congelación y descongelación. Las muestras deben ser enviadas al InDRE junto con el formato de envío (Anexo V) en el cual se incluirán los valores de Cq de RP. En caso de que los laboratorios de la red no puedan realizar el llenado del formato de envío, imprimir la cintilla de la plataforma de influenza que arroja al momento de reportar el resultado, debido a que esta cintilla incluye el nombre del paciente, edad, estatus, técnica utilizada, resultado y Cq. Colocar observaciones, si las hay.

Enviar semanalmente al InDRE las muestras positivas a otros virus respiratorios no influenza que tengan valor de Cq menor o igual a 32 para aislamiento viral. Las muestras positivas que se envían para referencia deben mantenerse en congelación después de que han sido procesadas en el laboratorio y hacer el envío lo más pronto posible (no más de una semana) en hielo seco si los laboratorios tienen la posibilidad de hacerlo, si no es posible, realizar el envío con suficientes refrigerantes para evitar ciclos de congelación y descongelación. Dichas muestras (1.5-2.0 ml) deberán ser enviadas al InDRE junto con el formato de envío en el cual se incluirán los valores de Cq de cada uno de los marcadores. En caso de que los laboratorios de la red no puedan realizar el llenado del formato de envío, imprimir la cintilla de la plataforma de influenza que arroja al momento de reportar el resultado, debido a que esta cintilla incluye el nombre del paciente, edad, estatus, técnica utilizada, resultado y Cq. Colocar observaciones, si las hay. Enviar semanalmente al correo [laboratoriovirusrespiratorios@yahoo.com.mx](mailto:laboratoriovirusrespiratorios@yahoo.com.mx) el informe semanal. Muestras recibidas para diagnóstico de influenza.

***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

Enviar semanalmente al correo [laboratoriovirusrespiratorios@yahoo.com.mx](mailto:laboratoriovirusrespiratorios@yahoo.com.mx) el informe de los indicadores de servicio.

Realizar el diagnóstico diferencial para otros virus respiratorios mediante inmunofluorescencia indirecta y reportar los resultados en la plataforma SINAVE hasta la implementación de la técnica de RT-PCR en tiempo real para los virus respiratorios no influenza (Protocolo del CDC, Atlanta, GA). En el caso de los laboratorios que ya implementaron el RT-PCR en tiempo real para otros virus respiratorios deberán enviar las muestras positivas para corroborar el resultado y estar en posibilidad de la liberación del diagnóstico.

## RESULTADOS

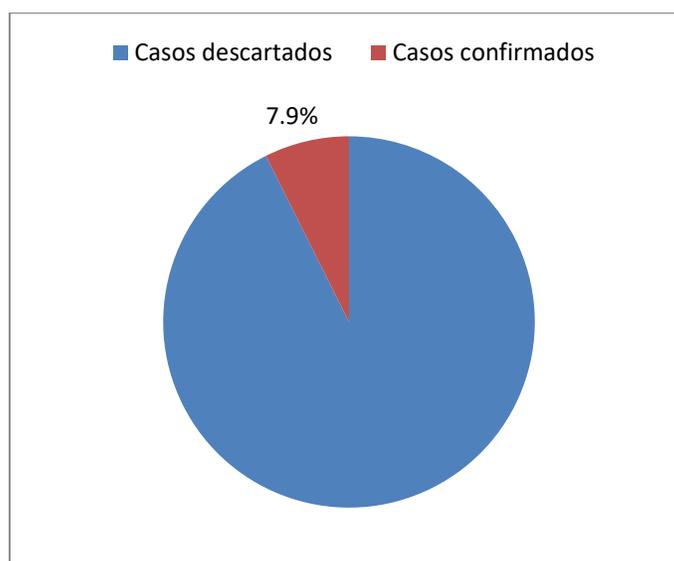
Se estudiaron 577 casos sospechosos de influenza de Enero 2014 a Octubre 2017, de los cuales 46 fueron positivos para Influenza A H1N1, con un porcentaje de positividad total de 7.9% durante el periodo estudiado, encontrando una mayor positividad de casos en los años 2014 y 2017, con 12.9% y 12.8% respectivamente, y ausencia de casos confirmados en el año 2015 como se observa en la Tabla y figura 1.

**TABLA 1. Porcentaje de positividad anual para Influenza A H1N1 en el periodo 2014-Octubre 2017.**

AÑO	CASOS SOSPECHOSOS		CASOS CONFIRMADOS INFLUENZA A H1N1	
	n	%	n	%
<b>2014</b>	216	37.5	28	12.9
<b>2015</b>	162	28.0	0	0
<b>2016</b>	98	17	5	5.1
<b>2017*</b>	101	17.5	13	12.8
<b>TOTAL</b>	577	100	46	7.9

\*Octubre 2017

**FIGURA 1. Porcentaje de positividad para Influenza A H1N1 en el periodo 2014-Octubre 2017.**



## **Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

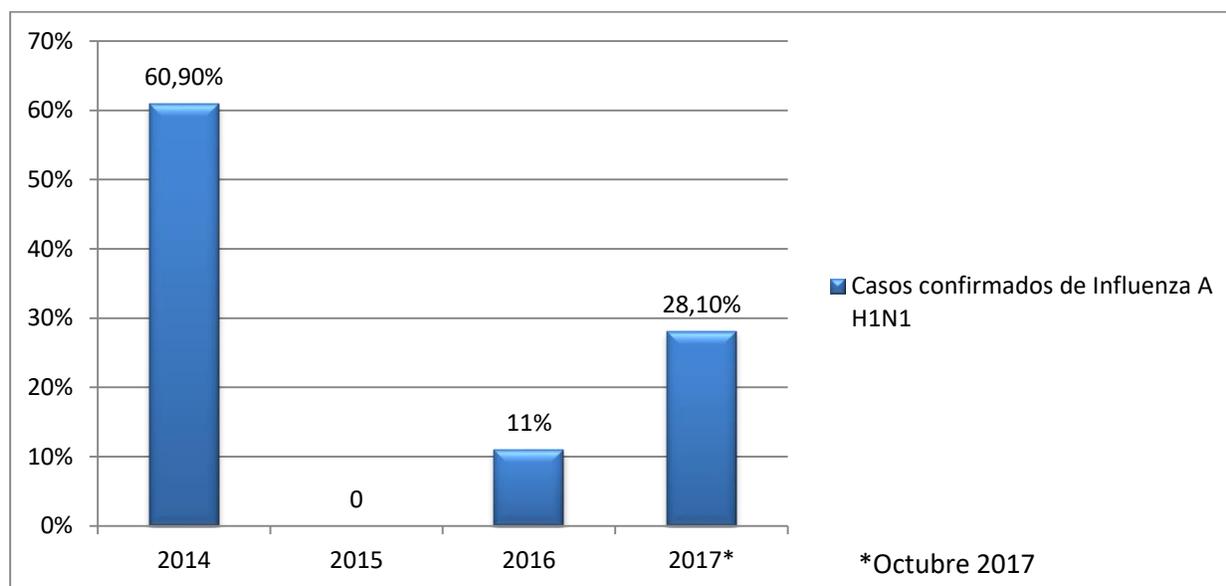
El año con mayor morbilidad por Influenza A H1N1 fue el 2014, con un 60.9%, y una menor morbilidad en 2016 con 11%, sin reportarse casos confirmados durante el 2015. La mayor letalidad se encontró en 2017 con 38.4%, y la menor en 2014 con 7.1%, como se muestra en la Tabla 2 y Figura 2 y 3.

**TABLA 2. Número de casos sospechosos y confirmados de Influenza por año estudiado.**

AÑO	CASOS SOSPECHOSOS		CASOS CONFIRMADOS INFLUENZA A H1N1		LETALIDAD POR INFLUENZA A H1N1	
	n	%	n	%	n	%
<b>2014</b>	216	37.5	28	60.9	2	7.1
<b>2015</b>	162	28.0	0	0	0	0
<b>2016</b>	98	17	5	11	1	20
<b>2017*</b>	101	17.5	13	28.1	5	38.4
<b>TOTAL</b>	577	100	46	100	8	17.3

\*Octubre 2017.

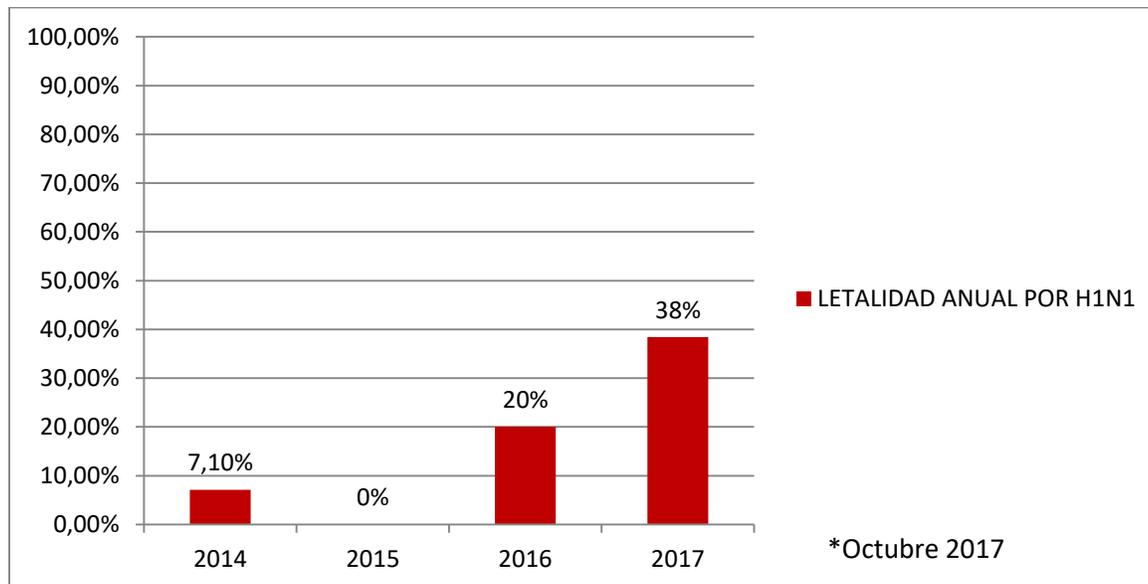
**FIGURA 2. Distribución del número de casos confirmados de Influenza A H1N1 por año estudiado.**



**Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

---

**FIGURA 3. Letalidad por Influenza A H1N1 por año estudiado.**



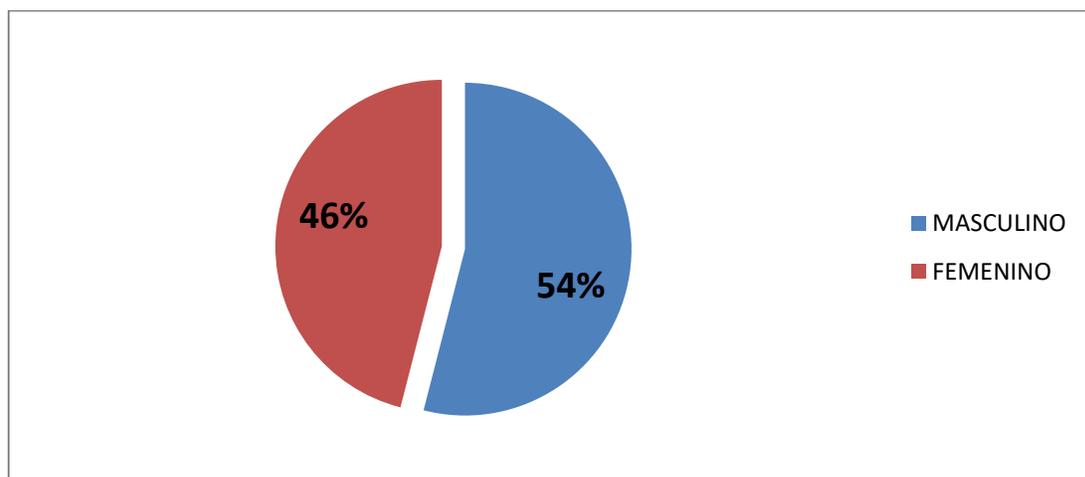
De los 46 casos confirmados de Influenza A H1N1 estudiados durante el periodo 2014- Octubre 2017, 25 (54%) correspondieron al sexo masculino y 21 (46%) al sexo femenino como se muestra en la Tabla 3 y Figura 4.

**TABLA 3. Distribución de los casos confirmados de influenza A H1N1 por sexo en el periodo 2014- Octubre 2017.**

SEXO	n	%
MASCULINO	25	54
FEMENINO	21	46
TOTAL	46	100

**Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

**FIGURA 4. Distribución de los casos confirmados de influenza A H1N1 por sexo en el periodo 2014- Octubre 2017.**



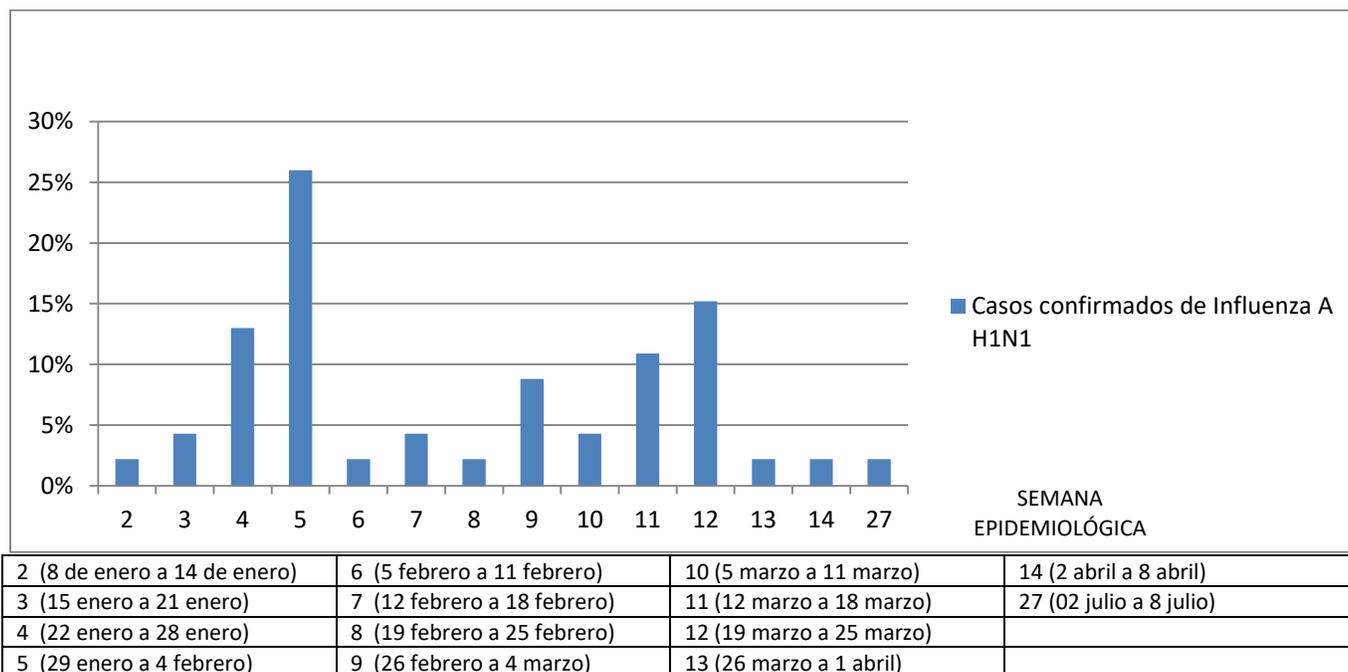
La distribución de los casos confirmados de Influenza A H1N1 por semana epidemiológica se registró entre la semanas 2 y 14 (8 enero a 8 abril), con un solo caso en la semana 27 (2 de julio a 8 de julio), encontrándose la mayor incidencia durante la semana 5 (29 enero a 4 febrero) en un 26% de los casos como se observa en la Tabla 4 y Figura 5.

**TABLA 4. Distribución de casos confirmados de Influenza A H1N1 por semana epidemiológica en el periodo 2014- Octubre 2017.**

SEMANA EPIDEMIOLOGICA	CASOS CONFIRMADOS DE H1N1	
	n	%
2 (8 de enero a 14 de enero)	1	2.2
3 (15 enero a 21 enero)	2	4.3
4 (22 enero a 28 enero)	6	13.0
5 (29 enero a 4 febrero)	12	26.0
6 (5 febrero a 11 febrero)	1	2.2
7 (12 febrero a 18 febrero)	2	4.3
8 (19 febrero a 25 febrero)	1	2.2
9 (26 febrero a 4 marzo)	4	8.8
10 (5 marzo a 11 marzo)	2	4.3
11 (12 marzo a 18 marzo)	5	10.9
12 (19 marzo a 25 marzo)	7	15.2
13 (26 marzo a 1 abril)	1	2.2
14 (2 abril a 8 abril)	1	2.2
27 (02 julio a 8 julio)	1	2.2
TOTAL	46	100

## **Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

**FIGURA 5. Distribución de casos confirmados de Influenza A H1N1 por semana epidemiológica en el periodo 2014-Octubre 2017.**



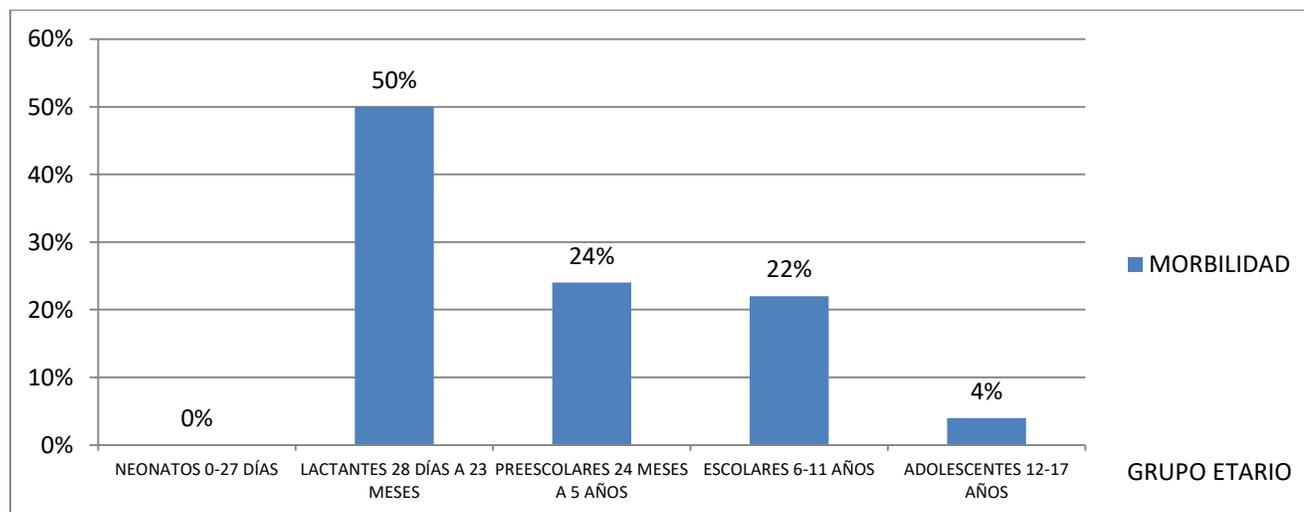
El grupo etario con mayor morbilidad durante el periodo 2014-Octubre 2017 fue el de Lactantes (28 días a 23 meses) con un 50% de todos los casos (23/46 casos), con la letalidad más baja con un 13.1% (3/23 casos). La tasa de letalidad más alta se presentó en el grupo Adolescentes (12 a 17 años) con un 50% (1/2casos). No reportaron casos confirmados de Influenza A H1N1 en el grupo Neonatos (0 a 27 días) como se observa en la Tabla 5 y Figuras 6 y 7.

**Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

**TABLA 5. Morbilidad y letalidad por Influenza A H1N1 por grupo etario en el periodo 2014- Octubre 2017.**

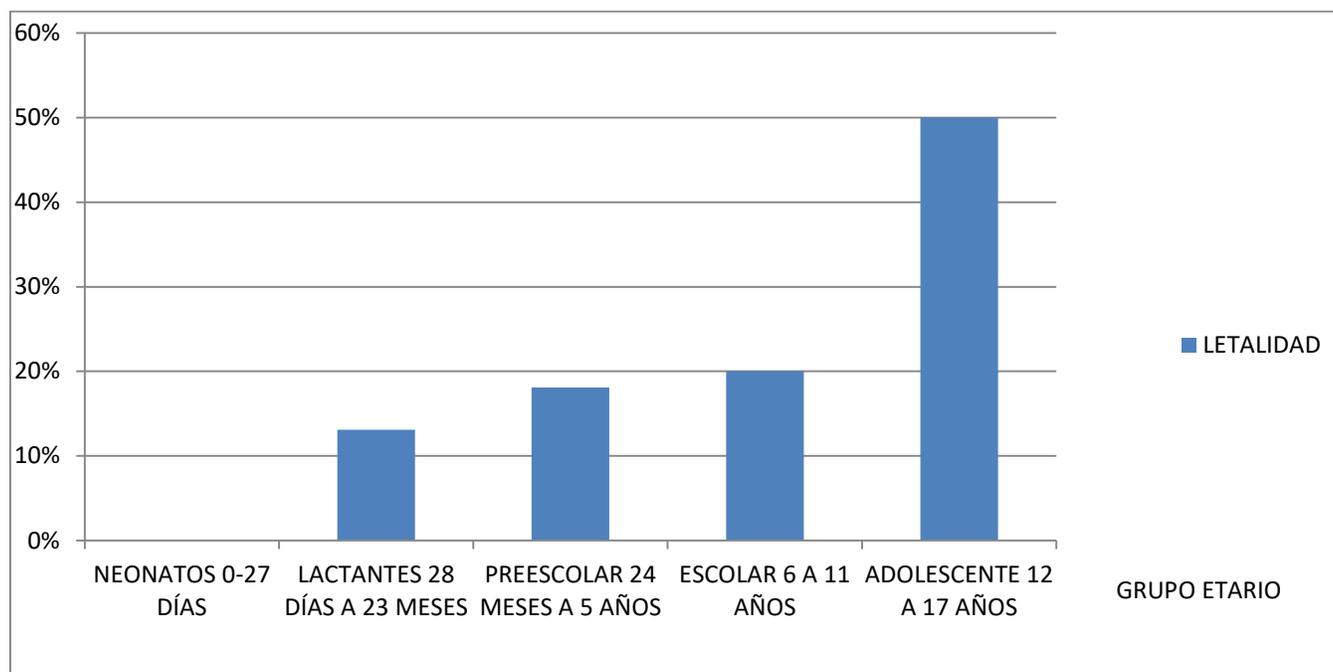
GRUPO ETARIO	MORBILIDAD		LETALIDAD	
	n	%	n	%
NEONATOS 0-27 DÍAS	0	0	0	0
LACTANTES 28 DÍAS- 23 MESES	23	50	3	13.1
PREESCOLAR 24 MESES A- 5 AÑOS	11	24	2	18.1
ESCOLAR 6-11 AÑOS	10	22	2	20
ADOLESCENTE 12-17 AÑOS	2	4	1	50
TOTAL	46	100	8	17.3

**FIGURA 6. Morbilidad por Influenza A H1N1 por grupo etario en el periodo 2014-Octubre 2017.**



**Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

**FIGURA 7. Letalidad por Influenza A H1N1 por grupo etario en el periodo 2014-Octubre 2017.**



Durante el periodo 2014-Octubre 2017 se registró un total de 8 defunciones por Influenza A H1N1 con un 17.3% (8/46 casos), encontrando una mayor mortalidad en el año 2017, en un 62.5% (5/8casos) y una menor letalidad en el 2015 como se observa en la Tabla 6.

**TABLA 6. Mortalidad por Influenza A H1N1 por año estudiado.**

AÑO	DEFUNCIONES POR INFLUENZA A H1N1	
	n	%
2014	2	25
2015	0	0
2016	1	12.5
2017	5	62.5
TOTAL	8	100

**Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

---

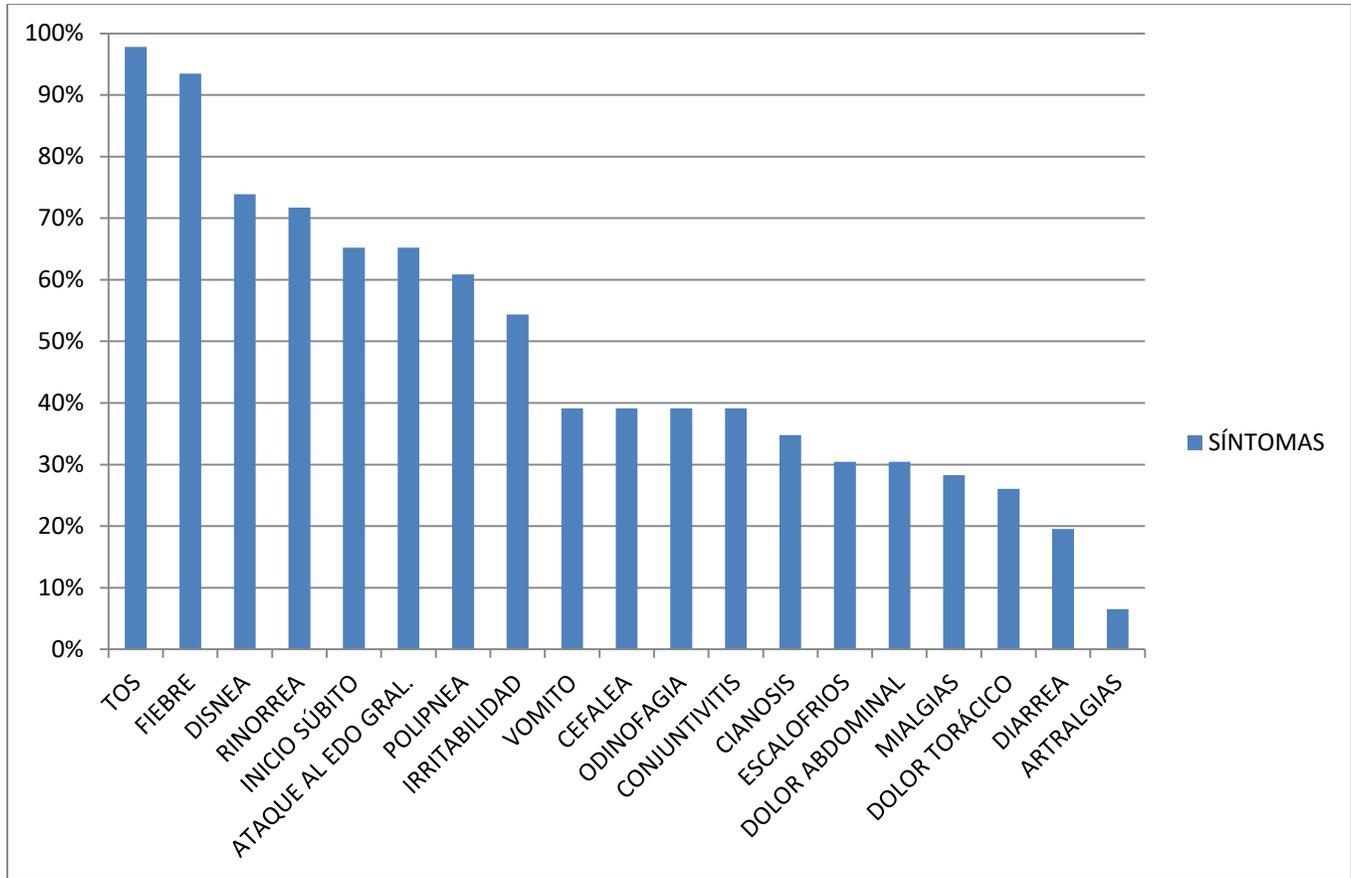
El síntoma encontrado con mayor frecuencia en los pacientes confirmados con Influenza A H1N1 fue la tos encontrándose en un 97.82% de los casos, seguido de fiebre (93.47%), disnea (73.91), rinorrea (71.73%), inicio súbito (65.21%), ataque al estado general (65.21%), polipnea (60.86%) e irritabilidad (54.34%) siendo éstos los síntomas referidos en más de la mitad de los pacientes. Los síntomas menos frecuentes fueron artralgias (6.52%), diarrea (19.56%) y dolor torácico (26.08%) como se observa en la Tabla 7 y figura 8.

**TABLA 7. Síntomas clínicos de los pacientes con diagnóstico confirmado de influenza A H1N1 en el periodo 2014-Octubre 2017.**

SÍNTOMA	PRESENCIA		AUSENCIA	
	n	%	n	%
TOS	45	97.82	1	2.18
FIEBRE	43	93.47	3	6.53
DISNEA	34	73.91	12	26.09
RINORREA	33	71.73	13	28.27
INICIO SÚBITO	30	65.21	16	34.79
ATAQUE AL ESTADO GENERAL	30	65.21	16	34.79
POLIPNEA	28	60.86	18	39.14
IRRITABILIDAD	25	54.34	21	45.66
VÓMITO	18	39.13	28	60.87
CEFALEA	18	39.13	28	60.87
ODINOFAGIA	18	39.13	28	60.87
CONJUNTIVITIS	18	39.13	28	60.87
CIANOSIS	16	34.78	30	65.22
ESCALOFRIOS	14	30.43	32	69.57
DOLOR ABDOMINAL	14	30.43	32	69.57
MIALGIAS	13	28.26	33	71.74
DOLOR TORÁCICO	12	26.08	34	73.92
DIARREA	9	19.56	37	80.44
ARTRALGIAS	3	6.52	43	93.48

**Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

**FIGURA 8. Frecuencia de los síntomas clínicos en los pacientes con diagnóstico confirmado de influenza A H1N1 en el periodo 2014-Octubre 2017.**



Los principales síntomas por grupo etario estudiado durante el periodo 2014- octubre 2017 fueron en Lactantes tos (91%), fiebre (86%), disnea (73%), rinorrea (69%) y polipnea (69%). En preescolares tos (100%), fiebre (100%), disnea (90%), rinorrea (81%) y polipnea (72%). En escolares fiebre (100%), tos (90%), ataque al estado general (90%), rinorrea (70%) y disnea (60%). Y en Adolescentes tos (100%), fiebre (100%), cefalea (100%), dolor torácico (100%) y mialgias (100%) como se observa en la Tabla 8 y figura 9.

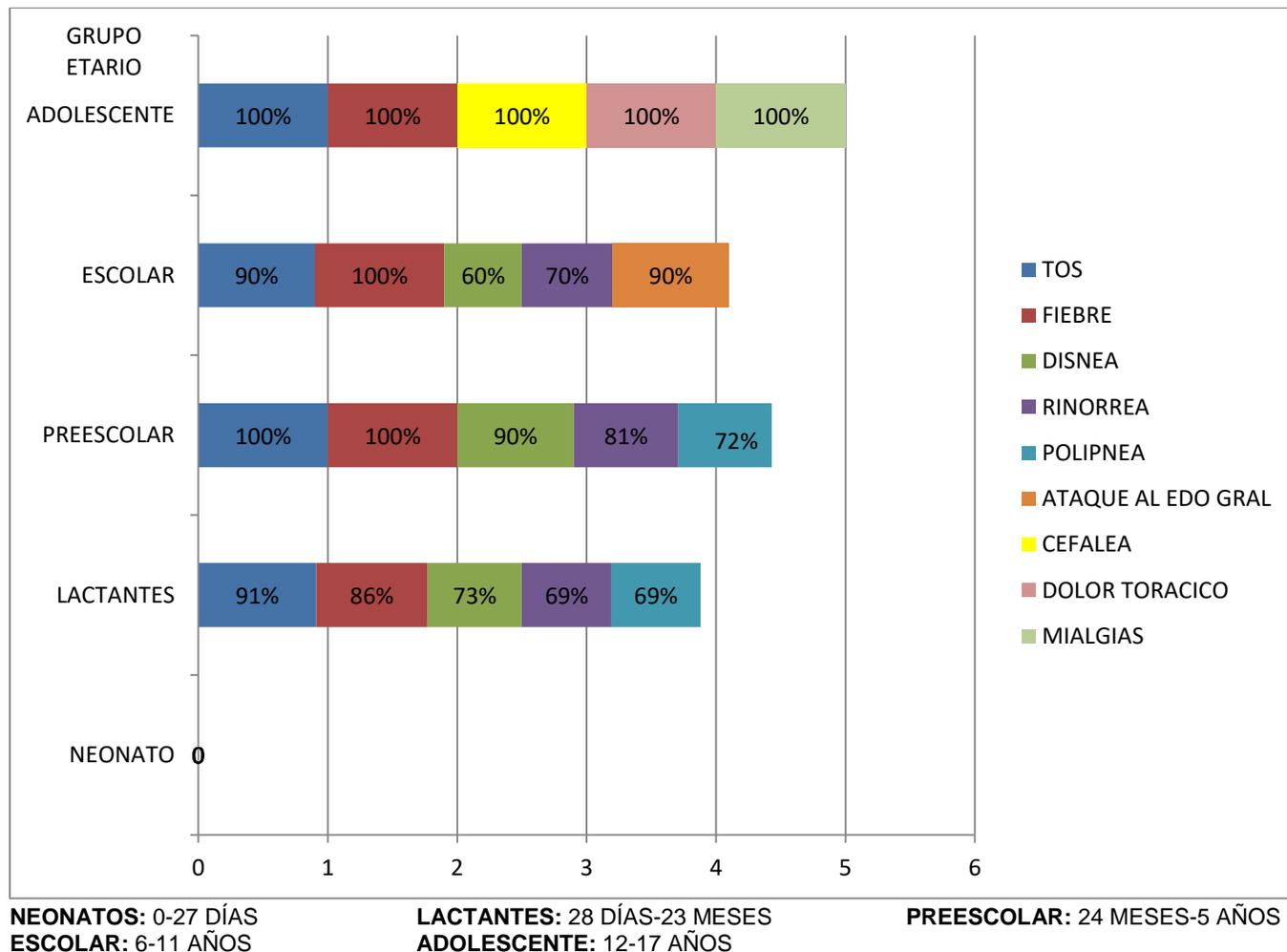
**Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

**TABLA 8. Distribución de síntomas clínicos por grupo etario durante el periodo 2014-Octubre 2017.**

SÍNTOMA	GRUPOS ETARIOS									
	NEONATOS 0-27 DÍAS		LACTANTES 28 DÍAS- 23 DÍAS		PREESCOLAR 24 MESES A- 5 AÑOS		ESCOLAR 6- 11 AÑOS		ADOLESCENTE 12- 17 AÑOS	
	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
TOS	0	0	<b>21</b>	<b>91.30</b>	<b>11</b>	<b>100</b>	<b>9</b>	<b>90</b>	<b>2</b>	100
FIEBRE	0	0	<b>20</b>	<b>86.95</b>	<b>11</b>	<b>100</b>	<b>10</b>	<b>100</b>	<b>2</b>	100
DISNEA	0	0	<b>17</b>	<b>73.91</b>	<b>10</b>	<b>90.90</b>	<b>6</b>	60	<b>1</b>	50
RINORREA	0	0	<b>16</b>	<b>69.56</b>	<b>9</b>	<b>81.81</b>	<b>7</b>	70	<b>1</b>	50
INICIO SÚBITO	0	0	15	65.21	8	72.72	5	50	<b>2</b>	100
ATAQUE AL ESTADO GENERAL	0	0	11	47.82	8	72.72	<b>9</b>	90	<b>2</b>	100
POLIPNEA	0	0	<b>16</b>	<b>69.56</b>	8	72.72	4	40	0	0
IRRITABILIDAD	0	0	16	69.56	8	72.72	1	10	0	0
VÓMITO	0	0	12	52.17	2	18.18	3	30	1	50
CEFALEA	0	0	6	26.08	6	54.54	4	40	<b>2</b>	100
ODINOFAGIA	0	0	9	39.13	6	54.54	3	30	0	0
CONJUNTIVITIS	0	0	12	52.17	3	27.27	3	30	0	0
CIANOSIS	0	0	10	43.47	2	18.18	4	40	0	0
ESCALOFRIOS	0	0	6	26.08	4	36.36	4	40	0	0
DOLOR ABDOMINAL	0	0	7	30.43	5	45.45	2	20	0	0
MIALGIAS	0	0	5	21.73	4	36.36	2	20	<b>2</b>	100
DOLOR TORÁCICO	0	0	5	21.73	2	18.18	3	30	<b>2</b>	100
DIARREA	0	0	6	26.08	2	18.18	1	10	0	0
ARTRALGIAS	0	0	0	0	1	9.09	2	20	0	0

**Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

**FIGURA 9. Distribución de los 5 principales síntomas clínicos por grupo etario durante el periodo 2014-October 2017.**



**Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

---

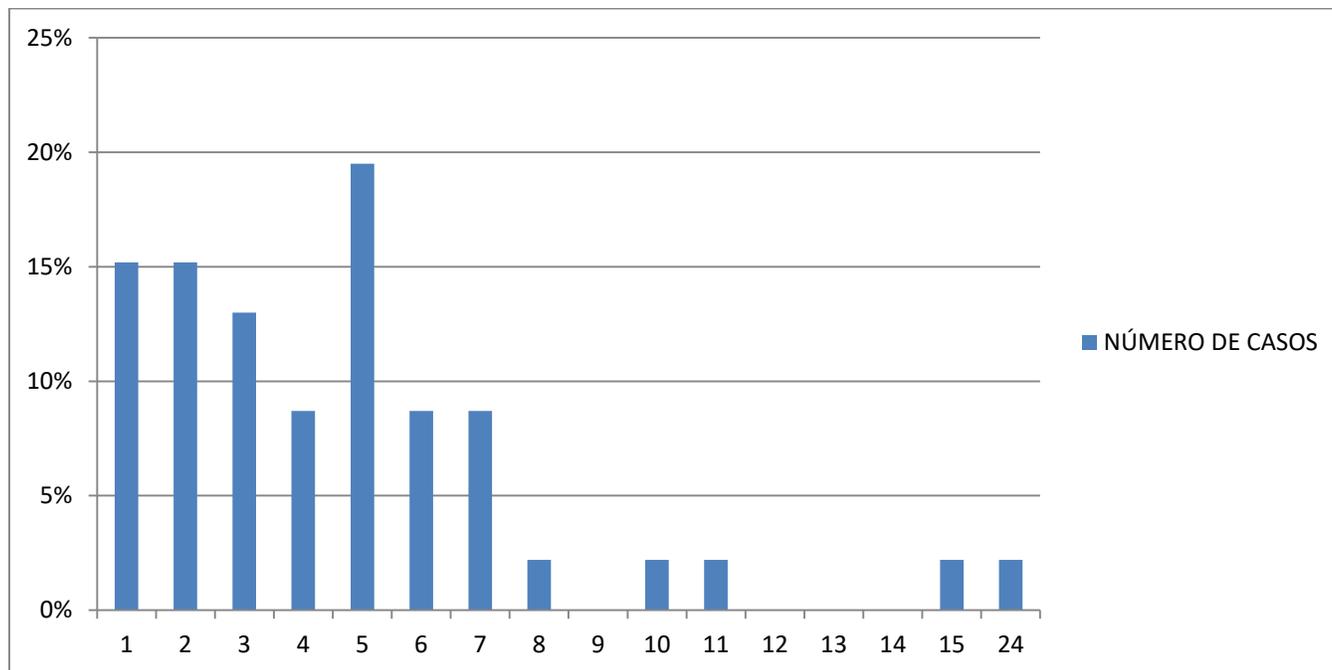
Se analizó el inicio de la sintomatología previo a la hospitalización de los pacientes confirmados con Influenza A H1N1, encontrando que la mayoría se hospitalizó dentro de los primeros 7 días de iniciado el cuadro (89%), con una mayor frecuencia de pacientes hospitalizados al 5° día de inicio de los síntomas clínicos (19.5%). Se registró una letalidad del 100% en los pacientes ingresados al 8°, 15° y 24° días de iniciado el cuadro clínico. Los pacientes ingresados dentro de los primeros 4 días de evolución, presentaron 0% letalidad como se observa en la tabla 9 y Figura 10 y 11.

**TABLA 9. Días de evolución de los síntomas clínicos previo a la hospitalización en casos confirmados de Influenza A H1N1 y su letalidad asociada en el periodo 2014-Octubre 2017.**

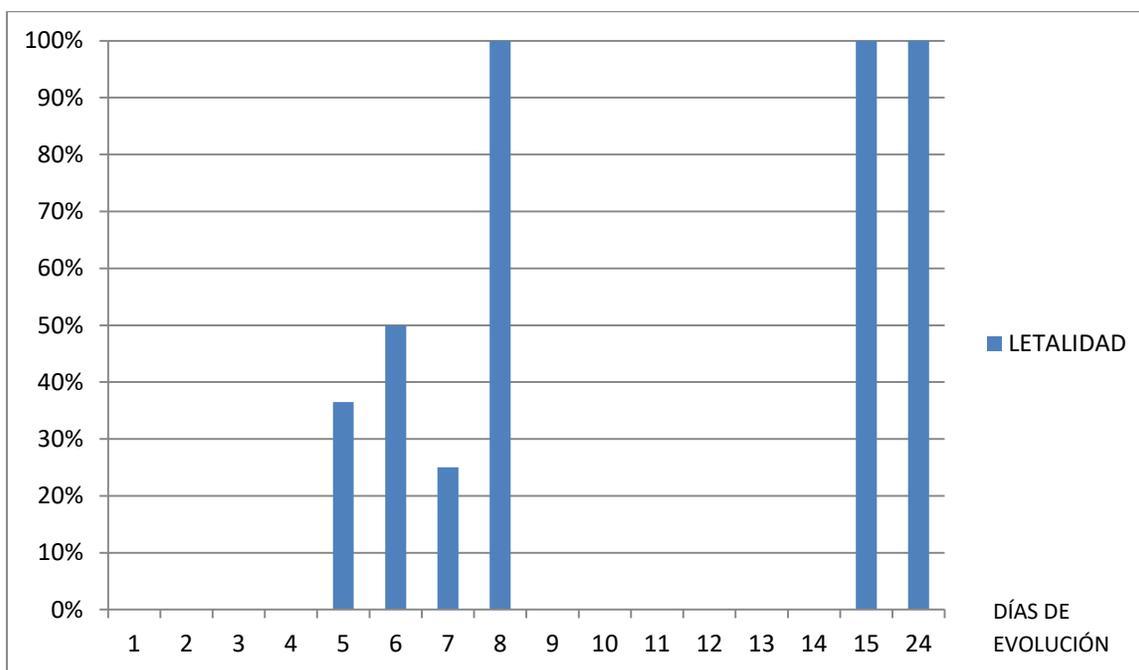
DIAS DE EVOLUCIÓN	n	%	LETALIDAD	
			n	%
1°	7	15.2	0	0
2°	7	15.2	0	0
3°	6	13.0	0	0
4°	4	8.7	0	0
5°	9	19.5	2	36.5
6°	4	8.7	2	50
7°	4	8.7	1	25
8°	1	2.2	1	100
9°	0	0	0	0
10°	1	2.2	0	0
11°	1	2.2	0	0
12°	0	0	0	0
13°	0	0	0	0
14°	0	0	0	0
15°	1	2.2	1	100
24°	1	2.2	1	100
TOTAL	46	100	8	

**Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

**FIGURA 10. Días de evolución de los síntomas clínicos previo a la hospitalización en casos confirmados de Influenza A H1N1 en el periodo 2014-Octubre 2017.**



**FIGURA 11. Letalidad asociada a los días de evolución de los síntomas clínicos previo a la hospitalización en casos confirmados de Influenza A H1N1 en el periodo 2014-Octubre 2017.**



**Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

---

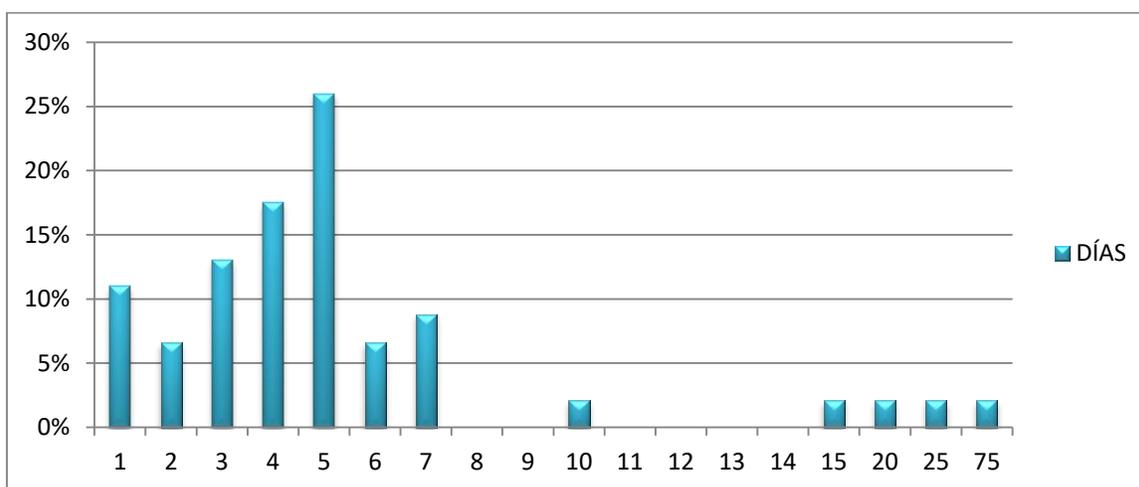
La media de hospitalización fue de 6.7 días, con una moda de 5 días de internamiento (26%), el tiempo mínimo de hospitalización fue 1 día y el máximo 75 días, como se muestra en la tabla 10 y figura 12.

**TABLA 10. Días de internamiento en los pacientes confirmados de Influenza A H1N1 en el periodo 2014-Octubre2017.**

<b>DÍAS DE INTERNAMIENTO</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>1</b>	5	11
<b>2</b>	3	6.6
<b>3</b>	6	13.0
<b>4</b>	8	17.5
<b>5</b>	12	26.0
<b>6</b>	3	6.6
<b>7</b>	4	8.8
<b>8</b>	0	0
<b>9</b>	0	0
<b>10</b>	1	2.1
<b>11</b>	0	0
<b>12</b>	0	0
<b>13</b>	0	0
<b>14</b>	0	0
<b>15</b>	1	2.1
<b>20</b>	1	2.1
<b>25</b>	1	2.1
<b>75</b>	1	2.1
<b>TOTAL</b>	46	100

**Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

**FIGURA 12. Días de internamiento en los pacientes confirmados de Influenza A H1N1 en el periodo 2014-2017.**



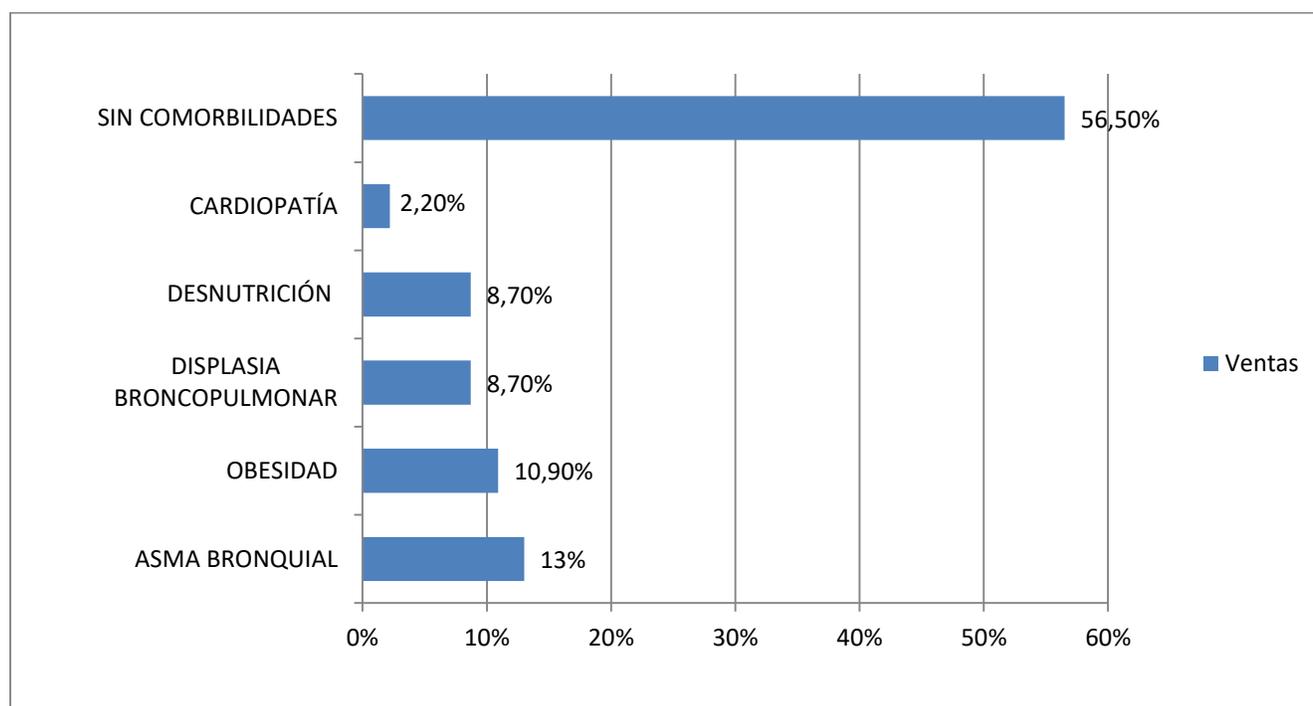
Se encontró que 20 de los 46 pacientes (43.5%) con diagnóstico confirmado de influenza A H1N1 en el periodo de 2014 a Octubre 2017 presentaron comorbilidades, de estas la más frecuente fue el asma bronquial presente en 13% de los casos (6/46 pacientes), de los cuales 1 falleció, mostrando una letalidad del 16.7%. la segunda más frecuente fue la obesidad, presente en 5 pacientes (10.9%), con una letalidad del 20% (1/5 casos). La mayor letalidad se encontró en los pacientes con diagnóstico de displasia broncopulmonar, con un 25% (1/4 pacientes). Otras comorbilidades encontradas fueron la desnutrición y cardiopatías congénitas como se observa en la Tabla 11 y figura 13.

**TABLA 11. Comorbilidades en pacientes confirmados con Influenza A H1N1 y su letalidad asociada en el periodo 2014-Octubre 2017.**

COMORBILIDADES	MORBILIDAD		LETALIDAD	
	n	%	n	%
ASMA BRONQUIAL	6	13	1	16.7
OBESIDAD	5	10.9	1	20
DISPLASIA BRONCOPULMONAR	4	8.7	1	25
DESNUTRICIÓN	4	8.7	0	0
CARDIOPATÍA CONGÉNITA	1	2.2	0	0
TOTAL	20/46	43.5/100	3/8	37.5

**Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

**FIGURA 13. Comorbilidades en pacientes confirmados con Influenza A H1N1 en el periodo 2014- Octubre 2017.**



El 78.3% de los casos confirmados con Influenza A H1N1 no fueron inmunizados con la vacuna contra la Influenza A H1N1 en el año correspondiente, presentándose en este grupo el 100% de las defunciones como se muestra en la Tabla 12 y figura 14.

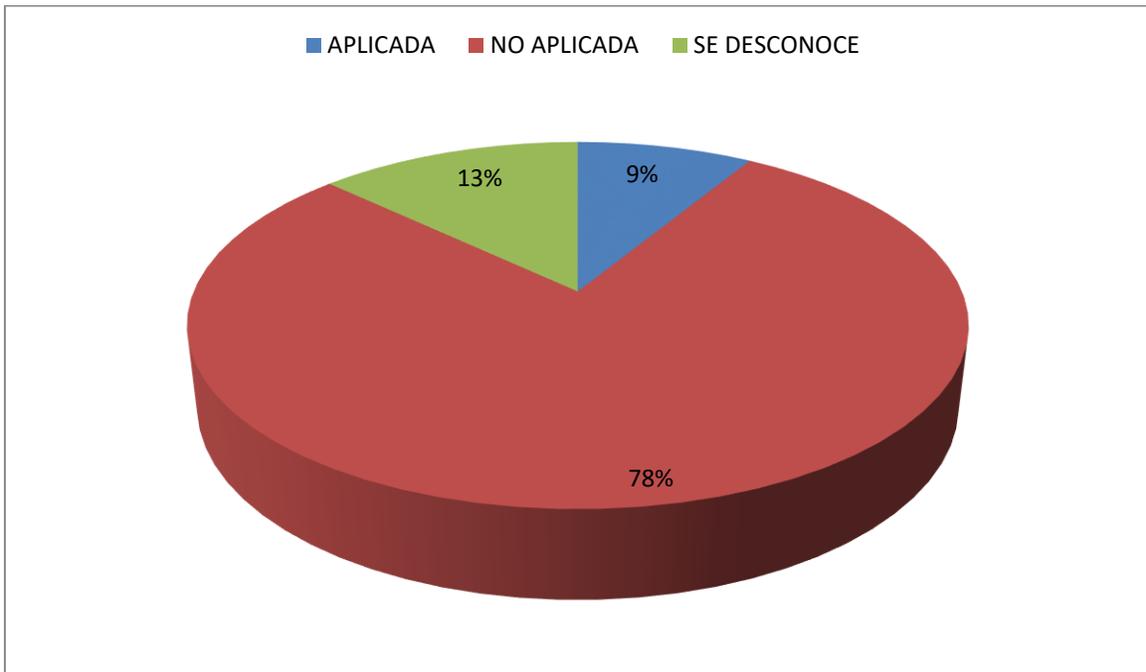
**TABLA 12. Estado de vacunación de los casos confirmados de Influenza A H1N1 y su letalidad asociada en el periodo 2014-2017.**

VACUNA INFLUENZA H1N1	n	%	LETALIDAD	
			n	%
INMUNIZADO	4	8.7	0	0
NO INMUNIZADO	36	78.3	8	22.2
SE DESCONOCE	6	13	0	0
TOTAL	46	100	8	17.3

**Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

---

**FIGURA 14. Estado de vacunación de los casos confirmados de Influenza A H1N1 en el periodo 2014-2017.**



## DISCUSIÓN

---

Este es el primer estudio realizado en nuestro hospital con el fin de analizar de manera retrospectiva el comportamiento clínico y epidemiológico de la influenza A H1N1 posterior a la pandemia del 2009. La pandemia de influenza A H1N1 generó gran difusión mediática en el país y en el ámbito internacional.

En México, desde el anuncio de los primeros casos de influenza A causados por una nueva cepa potencialmente muy letal, se generaron acciones rápidas de confirmación del virus y de prevención.

A inicios del año 2014 la Asociación Panamericana de la Salud, emitió alerta epidemiológica por el incremento de circulación del virus de Influenza en América, reportándose en Canadá 18 mil casos sospechosos, 1250 requirieron hospitalización y el 88% se debió a Influenza H1N1, el 73% de estos no estaban vacunados. En México se notificaron un total de 6627 casos sospechosos de influenza de los cuales el 79% fueron confirmados como Influenza A H1N1, el 68% de los fallecidos presentaba alguna comorbilidad y el 90% no habían sido vacunados. Al igual que los resultados obtenidos en nuestro estudio, donde el año 2014 fue donde se encontró mayor número de casos sospechosos con un 12.9% de casos confirmados de Influenza A H1N1, este valor es mucho menor al reportado a nivel nacional en ese periodo, probablemente por la realización de pruebas rápidas a todo aquel paciente con cuadro de vías respiratorias, orden emitida a nivel nacional en caso de alerta epidemiológica, por lo que la positividad depende del cumplimiento de las definiciones de casos para la toma de muestras. En relación al estado de inmunización el valor encontrado fue similar al referido en dicho texto, con un 78.3% de casos confirmados con Influenza A H1N1 no inmunizados.<sup>85</sup>

Se revisaron los datos publicados en la Dirección General de Epidemiología a través de los Informes Semanales para la Vigilancia Epidemiológica de Influenza 2014-2017 en donde se divide la información por "Temporada de influenza estacional" de la semana 40 a la 20 del siguiente año por lo que los periodos revisados fueron 2013-2014 con un total de 1853 casos confirmados de influenza, de los cuales 1371 fueron por H1N1, con una tasa de letalidad de

## ***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

14.3%, afectándose mayormente al grupo pediátrico de 5-9 años. En 2014-2015 fueron 2521 casos, 4 por H1N1, sin defunciones, con más afección en el grupo de 1 a 4 años. En 2015-2016, un total de 979 casos de influenza, solo 1 por H1N1 sin reportarse defunciones por éste virus. En 2016-2017, 2818 casos, 945 por H1N1 con una tasa de letalidad del 7.1%, con mayor afección del grupo pediátrico de 1 a 4 años. En 2017-al momento, se ha reportado 745 casos, 7 por H1N1, sin defunciones al momento. En todos los periodos estudiados la mayor frecuencia de casos se encuentra en las primeras 8 semanas epidemiológicas, con predominio de la semana 3-5 con mayor afección de los niños menores de 4 años, al igual que los resultados encontrados en nuestro estudio donde la semana epidemiológica con mayor número de casos fue la 5, con predominancia del 50% de los casos en el grupo etario lactantes, de 28 días a 23 meses. De igual manera, el incremento de casos en el año 2014, así como la disminución dramática en el año 2015 y 2016 coincide con nuestros datos. El incremento de casos encontrados en el año 2017 en nuestros registros fueron concordantes con el periodo 2016-2017 en el cual se presentó nuevamente un incremento drástico del virus H1N1 circulante corroborándose que todos nuestros pacientes del año 2017 fueron ingresados antes de la semana epidemiológica 20, por lo que pertenecen a este periodo. Los índices de letalidad registrados anuales fueron similares a los obtenidos en nuestra investigación, con una media de 17.3% sin embargo varían año con año. <sup>86</sup>

La CDC publicó en 2017 los últimos registros de Estados Unidos del 2016 reportando un total de casos sospechosos de 5365, de los cuales solo 71 fueron H1N1, con un índice de positividad de 1.3%, mayor a lo encontrado en nuestros registros, el cual fue de 0.5% en ese año, en contraste con el 2015 se analizaron en Estados Unidos 80 345 casos sospechosos, con solo 28 por H1N1, con un índice de positividad de 0.02%, similar a nuestros resultados, donde no se registraron casos de H1N1. <sup>87</sup>

La Guía de la Asociación Americana de Pediatría para la Prevención y control de Influenza en niños 2017-2018 reporta una tase de hospitalización en niños de 0-4 años por Influenza A H1N1 de 41-47 por cada 100 000 habitantes, en el periodo estudiado, 2014-2017, sin presentarse hospitalizaciones durante el año 2015, esto último encontrado también en nuestro estudio. También se refiere que un 59% de las defunciones presentaban al menos una

## ***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

comorbilidad, cifra más elevada que la nuestra, donde el 37.5% de las defunciones presentaron una comorbilidad, las más frecuentes referidas en dicha guía fueron asma, trastornos neurológicos y obesidad, similar a nuestro resultado donde asma, obesidad y displasia broncopulmonar fueron las encontradas y asociadas a mortalidad.<sup>88</sup>

En el año 2018, el Ministerio de Salud Pública de Ecuador presentó su análisis de datos desde 2012 hasta la semana epidemiológica 6 de 2018, reportando un mayor porcentaje de positividad en la semana 21, sin embargo es notable el incremento en 2013 y 2016 de los casos de H1N1 con un porcentaje de positividad de hasta el 20% y una tasa de letalidad de 9 y 13%, respectivamente, contrastando el año 2015 con un porcentaje menor del 5%, con solo una defunción por H1N1 en el país, con una letalidad del 1%, datos que coinciden estadísticamente con los nuestros, donde encontramos que en el año 2015 no hay evidencia de actividad significativa del virus de Influenza H1N1, sin embargo en 2016 comienza nuevamente a incrementar su aparición. (FUENTE ECUADOR) Las semanas epidemiológicas con mayor porcentaje de positividad tienen que ver con el periodo estacional del virus de Influenza, cambiando según la región, en Argentina la semana 21, Brasil la 13, Cuba 48. Canadá 52-10, Estados Unidos 1-3, México 5-10, igual a lo encontrado en nuestros resultados, donde la semana 5 es la que presenta mayor número de casos confirmados.<sup>89</sup>

**Lister et al** publicó en 2009 un artículo acerca de las características clínicas de influenza AH1N1 en niños en el Reino Unido donde se encontró que el 56% eran hombres con una edad media de 5.7 años, encontrando como síntomas más frecuentes fiebre (81%), tos (73%) y rinorrea (61%). El 40% de los pacientes presentó al menos una comorbilidad las cuales fueron asma, enfermedad pulmonar crónica, desnutrición, enfermedad neuromuscular, inmundeficiencia, prematurez, neumonías de repetición, enfermedades metabólicas y endocrinológicas. Con una media de hospitalización de 24 hrs.<sup>90, 91</sup>

Similar a lo encontrado en nuestro estudio, donde la infección se presentó en un 54% en el sexo masculino, edad media de presentación de 3.3 años, menor que lo referido en el anterior artículo, los síntomas más frecuentes encontrados fueron tos (97%), fiebre (93%) y disnea (73%) y rinorrea (71%), de igual forma el 43.5% de nuestros pacientes presentó al menos una comorbilidad las cuales fueron asma, obesidad, displasia broncopulmonar, desnutrición, y

## **Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

---

cardiopatías congénitas, siendo constante la patología pulmonar crónica, la desnutrición y el asma.

El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) en 2010 realizó un estudio en niños con influenza A H1N1 en donde reporta una edad media de 6.1 años, identificando como factor que contribuyó a la muerte el retraso del diagnóstico dos de los pacientes muertos (3), uno de nueve y otro de 13 años, eran previamente sanos y sin antecedentes patológicos de importancia, mismo factor que encontramos en nuestro estudio ya que dos de nuestros pacientes fallecidos no tenían comorbilidades solo un mayor tiempo de evolución de los síntomas clínicos previo a la hospitalización, uno 15 días y el otro 24 días, de 4 años y 9 meses respectivamente. <sup>92</sup>

En artículo publicado en el año 2013, de estudio realizado en Hospital Español de la Ciudad de México de niños con influenza AH1N1, se reportó que la mitad de los pacientes fue atendida durante los meses de septiembre y octubre. En cuanto a los pacientes hospitalizados hubo una frecuencia poco mayor de varones (27 hombres y 23 mujeres/ 54 Y 46%). El grupo de edad predominante fue el de los preescolares de tres a cinco años. El paciente de menor edad tenía un mes de vida y cinco niños tuvieron menos de un año de edad. La sintomatología principal fue la fiebre acompañada de rinorrea y tos. La estancia hospitalaria de la mayoría de los pacientes hospitalizados fue de tres a cuatro días en promedio y se continuó con el tratamiento de forma ambulatoria. <sup>93</sup>

En nuestro estudio no tuvimos pacientes atendidos en septiembre y octubre, encontrándose todos en los meses de enero a julio. En cuanto a la distribución por sexo se obtuvo un resultado exactamente igual, con un porcentaje de frecuencia en varones de 54% y en mujeres de 46%, difiriendo en cuanto al grupo etario más afectado, siendo los lactantes los más afectados, sin tener neonatos positivos para influenza AH1N, los principales síntomas son los mismos, y la estancia hospitalaria fue de 3 a 5 días en más de la mitad de los pacientes atendidos.

**Gentile et al** en estudio realizado en Argentina en 2011 en el cual se realizó PCR para pH1N1 en el 47,8% (1131/2367) de los casos sospechosos seleccionados obteniendo un porcentaje de positividad de 65,5% (741/1131).

## **Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017**

---

El 57,2% de ellos (424/741) era de sexo masculino. La media de edad fue 3.1 años, 337 (45,5%) eran <12 meses, 456 (61,5%) <24 meses y 557 (75,2%) <48 meses, siendo así el grupo de lactantes el más afectado. El 45,1% (334/741) presentó enfermedad subyacente; las más frecuentes fueron enfermedad respiratoria crónica (39%), inmunosupresión (17%) y enfermedades neurológicas (15%). En relación a los signos y síntomas presentados por el total de los casos estudiados, el tiempo de evolución al ingreso fue de 3 días (IIC 1-5 días) y los síntomas más frecuentes fueron fiebre, tos, dificultad respiratoria, taquipnea y rinorrea en el 88,7%, 86,8%, 70,6%, 68,0% y 66,1% de los casos respectivamente, y la mediana de duración de estos síntomas fue de 3 días. La presencia de enfermedad subyacente se asoció a mayor letalidad, correspondiendo a la enfermedad neurológica el mayor riesgo, seguido de la enfermedad genética, la desnutrición y la prematurez. El intervalo entre el comienzo de los síntomas y la internación y/o el inicio del tratamiento antiviral no presentó asociación significativa con la mortalidad. <sup>94</sup>

Nuestro porcentaje de positividad fue muy bajo comparado con este estudio alcanzado solo el 7.9%, la enfermedad tiene predilección por el sexo masculino y la media de edad es muy similar (3.3 años), el grupo más afectado también fue lactantes, el porcentaje de pacientes con comorbilidades es muy parecido, teniendo nosotros un 43.5% de pacientes con comorbilidades, siendo de estas el asma bronquial la más frecuentemente encontrada, al igual que en el estudio anteriormente citado; los síntomas más frecuentes son los mismos y constantes en la mayoría de los estudios, en nuestro hospital los pacientes se internaron, con más días de evolución de los síntomas (5 días).

No se encontró diferencias significativas en cuanto a los síntomas por grupo etario en nuestro estudio, la sintomatología principal reportada en todos los grupos etarios son la fiebre acompañada de rinorrea, tos y disnea. En estudio realizado en Hospital privado de la Cd. De México se reporta vómito y evacuaciones diarreicas en menores de dos años. <sup>93</sup>

## CONCLUSIONES

---

1. Se encontró un porcentaje de positividad de 7.9% de la población estudiada. Encontrando un mayor número de casos sospechosos de influenza durante el año 2014 con un índice de positividad de 12.9% siendo el más alto durante el periodo estudiado. Durante el año 2015 se reportaron 162 casos sospechosos de los cuales ninguno fue positivo para Influenza A H1N1.
2. El sexo más afectado fue el masculino, encontrando predilección por el grupo etario Lactantes, en la mitad de los casos. La semana epidemiológica con mayor número de casos confirmados fue la 5°.
3. Los síntomas más comunes identificados fueron tos, fiebre, disnea y rinorrea en todos los grupos etarios, sin embargo, la distribución por grupo etario reportó que pacientes escolares y adolescentes el ataque al estado general es un síntoma común referido. En grupo de adolescentes, todos presentaron tos, fiebre, ataque al estado general, cefalea, mialgias y dolor torácico.
4. La mayoría de los pacientes presentaron síntomas al menos 7 días previos a la hospitalización, siendo 5 días lo más frecuente. La mayor parte de los pacientes tuvieron una estancia hospitalaria de 7 días o menos, siendo 5 días lo más frecuente.
5. Casi la mitad de los pacientes confirmados presentaban al menos una comorbilidad, de las cuales asma y obesidad fueron las más frecuentes. Otras comorbilidades encontradas fueron displasia broncopulmonar, desnutrición y cardiopatía congénita, en

## ***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

menor proporción. El 100% de los pacientes fallecidos no habían recibido inmunización contra la influenza.

6. Durante el año 2017 se presentó la mayor tasa de letalidad. El mayor número de fallecidos se encontró en el grupo de lactantes, sin embargo, del grupo de adolescentes falleció la mitad. La mayor letalidad se encontró entre el 5° y 8° día de evolución de los síntomas previos a la hospitalización. Todos los pacientes con más de 2 semanas de evolución de los síntomas fallecieron. Las comorbilidades asociadas a letalidad fueron asma, obesidad y displasia broncopulmonar.

## RECOMENDACIONES

---

Se recomienda la inmunización anual durante las campañas de Vacunación Contra la Influenza Estacional en México, de Octubre a Marzo, la cual va dirigida a niños de 6 a 59 meses, y a mayores de 6 años solo en caso de comorbilidades, sin embargo, ante la falta de interés de los tutores o bien la desinformación por parte del personal de salud, encontramos que dos pacientes mayores de 6 años con comorbilidad asociadas no fueron inmunizados y fallecieron, así también uno no presentaba comorbilidades por lo que no se encontraba dentro de los grupos de riesgo, sin embargo el paciente falleció, por lo que recomendamos la inmunización a todos los niños menores de 18 años con o sin comorbilidades, como recomienda la COFEPRIS en su ficha técnica y la CDC en su última actualización en 2017.

Realizar fuertes campañas de concientización a toda la población para mejorar la cobertura vacunal, el alertar a los tutores sobre el riesgo de enfermedad grave y la muerte en niños con comorbilidades, la vacunación de todos los cuidadores de niños principalmente en guarderías, así como fomentar la atención especializada oportuna de niños con síntomas sugestivos de influenza durante la “temporada de influenza estacional”, identificando tos, fiebre, rinorrea y disnea como los síntomas constantes en todos los grupos etarios, con la finalidad de prestar atención en las primeras 72 horas de iniciado el cuadro, con la consecuente reducción de la mortalidad así como días de estancia intrahospitalaria, con una reducción en los costos de atención.

Se recomienda continuar con la vacunación de todas las mujeres embarazadas, ya que como confirma la CDC, esto le confiere inmunidad pasiva al recién nacido por el paso a través de la placenta de anticuerpos, apoyado por nuestros resultados donde no se reportaron casos en neonatos y solo 2 casos en pacientes menores de 6 meses.

## BIBLIOGRAFIA

---

1. Committee on Immunization Practices (ACIP). Morb Mortal Wkly Rep MMWR 1999; 48 ( No. RR-4).
2. Glezen W. Emerging infections: Pandemic influenza. Epidemiol Rev 1996; 18: 1-13.
3. Treanor J J. Influenza virus. In Mandell Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): 5<sup>th</sup> ed. New York, Churchill Livingstone, 2000, p 1823.
4. Simonsen L, Schonberger L, Stroup D, Arden N, Cox N. The impact of influenza on mortality in the USA. In Brown LE, Hampson AW, Webster RG, eds. Options for the control of influenza III. Amsterdam: Elsevier Science BV 1996: 26-33.
5. Lui K-J, Kendal A. Impact of influenza on mortality in the United States from October 1972 to May 1985. Am J Public Health 1987; 77: 712-6.
6. Serwint J, Miller R. Why diagnose influenza infections in hospitalized pediatric patients. Pediatr Infect Dis J 1993; 12: 200-4.
7. Hall C. Nosocomial viral respiratory infections: perennial weeds on pediatric wards. Am J Med 1981; 70: 670-6.
8. Muñoz F M, Campbell J, Atmar R et al. Influenza A virus outbreak in neonatal intensive care unit. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 811-5.
9. Fox T, Cooney M, Hall C, Foy H. Influenza virus infections in Seattle families, 1975-1979. II. Pattern of infection in invaded households and relation of age and prior antibody to occurrence of infection and related illness. Am J Epidemiol 1982; 116: 228-42.
10. Barnett E. Influenza immunization for children. N Engl J Med 1998, 338; 20: 1459-61.

***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

11. Carrat F, Tachet A, Rouzioux C, Housset B, Valleron A-J. Evaluation of clinical case definitions of Influenza: Detailed investigation of patients during the 1995-1996 epidemic in France. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 283-90.
12. Simonsen L, Fukuda K, Lawrence B, Schonberger, Cox N. The impact of Influenza epidemics on hospitalizations. *J Infect Dis* 2000; 181: 831-7.
13. Cox N, Brammer L, Regnery H. Global influenza surveillance for pandemic or epidemics variants. *Eur J Epidemiol* 1994; 10: 467-70.
14. Belshe R, Meldeman P, Treanor J et al. The efficacy of live attenuated, cold adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998; 338: 1405-12.
15. Clements D, Langdon L, Bland C, Walter E. Influenza A vaccine decreases the incidence of otitis media in 6-30 month-old children in day care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 1113-7.
16. Ayora-Talavera G. Influenza: Historia de una enfermedad. *Rev Biomed* 1999; 10: 57-61. Disponible en: <http://www.uady.mx/~biomedic/rb991017.html>.
17. Guan Y, Chen H, Li K, et al. A model to control the epidemic of H5N1 influenza at the source. *BMC Infect Dis* 2007; 13: 132.
18. National Institutes of Health. National Institutes of Allergy and Infectious Diseases. Timeline of human flu pandemics. Disponible en: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/>.
19. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, et al. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992; 56: 152-79.
20. WHO Guidelines for Humanitarian Agencies. Pandemic influenza: preparedness and mitigation in refugee and displaced populations. Second edition, 2008. WHO/HSE/EPR/DSE/2008.3. Disponible en: [http://www.who.int/csr/disease/swineflu/assess/disease\\_swineflu\\_assess\\_20090511/es/index.html](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/assess/disease_swineflu_assess_20090511/es/index.html).

***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

21. Allen JE, Gardner SN, Vitalis EA, et al. Conserved amino acid markers from past influenza pandemic strains. *BMC Microbiol* 2009; 77.
22. Barker J, Stevens D, Bloomfield SF. Spread and prevention of some common viral infections in community facilities and domestic homes. *J App Microbiol* 2001; 91: 7-21.
23. Bermejo-Martin JF, Ortiz de Lejarazu R, Pumarola T, et al. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Crit Care* 2009, 13: R201 doi:10.1186/cc8208 (en prensa)
24. Bonvehí PE. Initial characteristics of the novel A (H1N1) pandemic in Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 2009; 69: 478-82.
25. Carballal G, Oubiña JR. *Virología Médica*. Capítulo 5: Patogenia de las infecciones virales. Mathet V, Oubiña JR; Capítulo 14: Orthomyxovirus. Savy V, Baumeister EG. 4ta. edición. Editorial Corpus. En prensa, 2010.
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Serum cross-reactive antibody response to a novel Influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 521-4.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: novel Influenza A (H1N1) virus infection - Mexico, March-May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 585-9.
28. Comisión para la contingencia de influenza A (H1N1), Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas. Epidemia de influenza A (H1N1) en la Argentina. Experiencia del Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas. *Medicina (Buenos Aires)* 2009; 69: 393-423.
29. Chen GW, Shih SR. Genomic signatures of Influenza A pandemic (H1N1) 2009 virus. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1897-903.
30. Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Eng J Med* 2009; 361: 674-9.

***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

31. Depoortere E, Lenglet A, Kreidl P, et al. Influenza A (H1N1) in the southern hemisphere - lessons to learn for Europe? *Euro Surveill* 2009; 14 pii:19246.
32. Fereidouni SR, Beern M, Vahlenkamp T, et al. Differentiation of two distinct clusters among currently circulating influenza A (H1N1)v viruses, March-September 2009. *Euro Surveill* 2009; 14 pii: 19409. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19409>.
33. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, et al. Pandemic potential of a strain of Influenza A (H1N1): early findings. *Science* 2009; 324: 1557-61.
34. Gallaher WR. Towards a sane and rational approach to management of influenza H1N1 2009. *Virol J* 2009; 6: 51.
35. Holmes EC. Comparative genomics of viral emergence. *Proc Natl Acad Sci USA*; 2009 Oct 26. [Epub ahead of print].
36. Ito Y, Shinya K, Kiso M et al. In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 2009; 460: 1021-5. - Elke Lange E, Kalthoff D, Blohm U, et al. Pathogenesis and transmission of the novel swineorigin influenza virus A/H1N1 after experimental infection of pigs. *J Gen Virol* 2009; 90: 2119-23.
37. Ge X, Tan V, Bollyvky PL, et al. Assessment of seasonal influenza A specific CD4 T cell responses to 2009 pandemic H1N1 swine-origin Influenza A virus. 2010 Jan 13. [Epub ahead of print]. En prensa.
38. Giamarellos-Bourboulis EJ, Raftogiannis M, Antonopoulou A, et al. Effect of the novel Influenza A (H1N1) virus in the human immune system. *PLoS One* 2009; 4: e8393.
39. González R, Zala C. Respiratory disease in adults during pandemic (H1N1) 2009 outbreak, Argentina. *Emerg Infect Dis* 2009; 14: 2060-1. - Igarashi M, Ito K, Yoshida R, et al. Predicting the antigenic structure of the pandemic (H1N1) 2009 influenza virus hemagglutinin. *PLoS One* 2010; 5: e8553. doi:10.1371/journal.pone.0008553

***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

40. Layne SP, Monto AS, Taubenberger JK. Pandemic influenza: an inconvenient mutation. *Science* 2009; 323: 1560-1.
41. Le Goffic R, Balloy V, Lagranderie M, et al. Detrimental contribution of the toll-like receptor (Tlr) 3 to influenza A virus-induced acute pneumonia. *PLoS Pathog* 2006; 2: e53.
42. Libster R, Bugna J, Coviello S, et al. Pediatric hospitalization associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. *N Engl J Med* 2010; 362: 45-55.
43. Mauad T, Haijar LA, Callegari GD, et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 72-9.
44. Maines TR, Jayaraman A, Belser JA, et al. Transmission and pathogenesis of swine-origin 2009 A (H1N1) Influenza viruses in ferrets and mice. *Science* 2009; 325: 484-7.
45. Mammalian Influenza Group. EU project consortium - VLA Weybridge. Pig infection studies with influenza A (H1N1) associated with global epidemic in humans. Preliminary Summary - Update 1, May 29, 2009.
46. Michaelis M, Doerr HW, Cinatl Jr J. Review. Novel swine-origin Influenza A virus in humans; another pandemic knocking at the door. *Med Microbiol Immunol* 2009; 198:175-83.
47. Ministerio de Economía y Producción. INTI-Instituto Nacional de Tecnología Industrial. Proyecto pruebas de desempeño de productos. Informe de análisis de aguas lavandinas. Disponible en: [http://www.inti.gov.ar/productos/pdf/informe\\_lavandinas.pdf](http://www.inti.gov.ar/productos/pdf/informe_lavandinas.pdf) y en: <http://www.inti.gob.ar/sabercomo/sc69/inti2.php>
48. Ministerio de Salud de la República Argentina. Informe semana epidemiológica N° 49. Fecha del informe: 18/12/09.
49. Miotto O, Heiny A, Tan TW, et al. Identification of human-to-human transmissibility factors in PB2 proteins of influenza A by large-scale mutual information analysis. *BMC Bioinformatics* 2008; 9: S18.

***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

50. Nikole M. Scalers, MD, MS y B. Sheriff del Mossad, MD, The lirsi pandemic of ihc 21st century: a review of the 2009 pandemic variant influenza A (IIINI) vims Postgrad Med. 2009 Sep;121(5): 3-7.
51. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.BMJ. agosto de 2009.
52. Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza: Secretaria de Salud. México, ISBN. Secretaría de Salud. : <http://www.salud.gob.mx>; consultado junio 2009.
53. Kasowsky Erick J ; Garten Rebecca J. Influenza pandemic, epidemiologic and virologic. Diversity: Reminding our selves of the possibilities. Influenza Division, National Center for Diseases Control and prevention, Atlanta Georgia, 2010ETATS-UNIS.
54. CDC. Diagnóstico influenza 2011-2012. Información para médicos clínicos sobre infecciones en seres humanos con el virus H3N2.[cdc.gov/enes/flu/swineflu/H3N2-clinican.htm](http://www.cdc.gov/enes/flu/swineflu/H3N2-clinican.htm)
55. Center of Diseases Control and Prevention. Temporada de Influenza 2011 – 2012CDC. <http://www.cdc.gov/H1N1flu/temporada.htm>
56. Reporta: Sistema Ciudadano de Monitoreo de Enfermedades Respiratorias. Agosto 24, 2012. UNAM. <http://reporta.org.mx/blog/?p=113>
57. Secretaría de Salud:: México-Influenza. 24 enero 2012.Portal.salud.gob.mx-inicios influenza.
58. V.H. Borja Aburto, C. Muñoz, M. González. Estimación de la incidencia de influenza pandémica AH1N1 2009 en derechohabientes del IMSS. Gaceta Médica de México 2011; 147:303-10
59. Sistema Ciudadano de Monitoreo de Enfermedades Respiratorias 2012. Influenza. <http://reporta.c3.org.mx/blog>

***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

60. Brady M.T, Chairperson C.L, Byington, Davis H.D. Recommendations for prevention and control of influenza in children 2012-2013. Committee on infectious diseases, American Academy of Pediatrics: *Pediatr* 2012.
61. Secretaría de Salud. Estadísticas de influenza 2012. Portal, salud.gob.mx/secretaría de salud. Marzo 2012
62. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Guía para el diagnóstico y manejo clínico de casos de influenza 2012. <http://www.minsal.gob.cl//portalurl/item/bbb1fd555fca>
63. Zamorano Juanita, Budnik. Manifestaciones clínicas de la infección por virus de influenza en niños inmunocompetentes. *Neumología pediátrica*: 4(1):14-18-2009
64. Comisión para la contingencia de influenza A (H1N1), Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas. Epidemia de influenza A (H1N1) en la Argentina. Experiencia del Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas. *Medicina (Buenos Aires)* 2009; 69: 393-423.
65. Dawood F S, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1 N1) in humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 2605-15.
66. Jamieson D J, Honein M A, Rasmussen S A, et al. H1N1 2009 Influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009 doi 10.1016/S0140-6736(09)61304-0.
67. Perez Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de León S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine origin influenza A (H1 N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361: 1-10.
68. Treanor J J. Influenza virus. En: Mandell G L, Bennett J E, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Sixth edition, Elsevier, 2007, p. 2061-85.
69. Zala C, González R. Respiratory disease in adults during pandemic (H1N1) 2009 outbreak, Argentina. [Letter]. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1060-1.

***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

70. Bath N, Wrigth J G, Broder K R, et al. Influenza associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *N Engl J Med* 2005; 353: 2559-67.
71. Brundage J F, Shanks G D. Deaths from bacterial pneumonia during 1918-19 influenza pandemic. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1193-9.
72. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 1071-4.
73. Grabouska K, Hogberg L, Penttinen P, et al. Occurrence of invasive pneumococcal disease and number of excess cases due to influenza. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 1-9.
74. Gupta R K, George R, Nguyen-Van-Tam J S. Bacterial pneumonia and pandemic planning. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1187-92.
75. Morens D M, Taubenberger J K, Fauci A S. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008, 198: 962-70.
76. Viboud, C, Grais R F, Lafont B A P, et al. Multinational impact of the 1968 Hong Kong influenza pandemic: evidence for a smoldering pandemic. *J Infect Dis* 2005; 192: 233-6.
77. Izurrieta MD, MPH, H. Thompson. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *The New England Journal of medicine*. 2000; 342:232-239.
78. CDC Complicaciones, influenza de temporada. 22 de diciembre del 2012.[cdc.gov/enes/flu/Project/infantcare.htm](http://cdc.gov/enes/flu/Project/infantcare.htm)
79. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al. Seasonal influenza in adults and children - diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America . *Clin Infect Dis* 2009; 48:1003-32.

***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

80. Beigel J, Bray M. Current and future antiviral therapy of severe seasonal and avian influenza. *Antiviral Research* 2008; 78: 91-102.
81. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Novel influenza A (H1N1) virus infection in three pregnant women. United States, April-May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 497-500.
82. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Neurologic complications associated with the novel influenza A (H1N1) virus infection in children Dallas, Texas, May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 773-8. - Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Update drug susceptibility of swine origin Influenza A (H1N1) viruses. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 433-5.
83. Chemaly RF, Torres HA, Aguilera EA, et al. Neuraminidase inhibitors improve outcome of patients with leukemia and influenza: an observational study. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 964-7.
84. Update on influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines. *MMRW Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 1100-1.
85. Organización Panamericana de la Salud/Alerta epidemiológica: inicio de mayor circulación de influenza en America del Sur y el Caribe; marzo de 2014.
86. SINAVE/DGE/SSA/Sistema de Vigilancia Epidemiologica de Influenza/Sistema de notificación semanal de casos nuevos. 2017.
87. Center of disease control and prevention; actualización: actividad de la influenza/Estados Unidos. Noviembre 2017.
88. AAP COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2017–2018. *Pediatrics*. 2017;140(4):e20172550
89. Dirección General de Vigilancia Epidemiología/Ministerio de Salud Pública de Ecuador. Febrero de 2018.

***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---

90. Hackett S, Hill L, Patel J, Ratnaraja N, Ifeyinwa A, Farooqi M, Nusgen U, Debenhan P, Gandhi B, Makwana N, Smit E, Welch S. Clinical characteristics of paediatric H1N1 admissions in Birmingham, UK. *Lancet* 2009;374:605.
91. Lister P, Reynolds F, Parslow R, Chan A, Cooper M, Plunkett A, Riphagen S. Swine-origin influenza virus H1N1, seasonal influenza virus, and critical illness in children. *Lancet* 2009;374:605-6.
92. Garrido C, Cano C, Salcedo M, Del Razo R, Alejandre A. Influenza A H1N1 (swine flu) en niños estudiados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. *Acta Pediatr Mex* 2010;31(4):162-167.
93. Iglesias J, Rendón M, Marín M, Bernárdez I, López C. Hospitalización pediátrica por influenza A H1N1 El ámbito de la atención privada durante la pandemia en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013;51(2):130-5.
94. Gentile A, Bakir J, Russ C, Ruvinsky S, Ensinck G, Falaschi A, Cané A, Lución F, Bruno M, Moreno R, Bidone N. Estudio de las enfermedades respiratorias por virus Influenza A H1N1 (pH1N1) en niños internados durante el año de la pandemia. Experiencia de 34 centros en la Argentina. *Arch. argent. pediatr.* vol.109 no.3 Buenos Aires mayo/jun. 2011.

***Comportamiento Clínico-Epidemiológico de Influenza A H1N1 en niños internados en Hospital Infantil de Morelia de Enero 2014 a Octubre 2017***

---