

## ARTÍCULO ORIGINAL

## Enfermedad tipo influenza en el Hospital Pediátrico de Moa. Enero-agosto 2010

### Influenza-like Illness at the Pediatric Hospital of Moa. January to August 2010

Luis Angel Osorio Góngora<sup>1</sup> Noralis Concepción Rodríguez<sup>2</sup> Edelmis Pérez Salomón<sup>1</sup> Dianeyis Silot Oliveros<sup>1</sup> Ailen Rodríguez Díaz<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Hospital Pediátrico Pedro Soto Alba, Moa, Holguin, Cuba

<sup>2</sup> Policlínico Universitario Rolando Monterrey, Moa, Holguin, Cuba

<sup>3</sup> Hospital General Intermunicipal Guillermo Luis Fernández Baquero, Moa, Holguin, Cuba

#### Cómo citar este artículo:

#### Resumen

**Fundamento:** La enfermedad respiratoria producida por el virus de influenza A H1N1, constituyó la primera pandemia de influenza del siglo XXI, provocando gran morbilidad y miles de fallecidos, los daños no fueron mayores gracias a que el virus no mutó a formas más letales, no se desarrolló resistencia al Oseltamivir y la vacuna tuvo una buena compatibilidad con los virus circulantes.

**Objetivo:** Caracterizar los pacientes ingresados por enfermedad tipo influenza (ETI) en el Hospital Pediátrico Universitario de Moa.

**Métodos:** Se realizó un estudio de serie de casos, de 50 pacientes con diagnóstico de ETI, en el periodo comprendido entre el primero de enero y el 31 de agosto del año 2010. Las variables analizadas fueron: edad, sexo, tiempo de comienzo de los síntomas, factores de riesgo, síntomas y signos, comorbilidad asociada, signos radiológicos, evolución y confirmación del virus.

**Resultados:** Existió predominio en el sexo masculino y en el grupo de uno a cuatro años; la fiebre se observó en el 100% de los pacientes; el principal factor de riesgo fue la edad menor de dos años en 27 pacientes (54 %); 39 (78 %) presentaron comorbilidad y/o factores de riesgo, con mayor comorbilidad del asma bronquial en 11 pacientes (22 %).

**Conclusión:** La presencia de comorbilidad y/o factores de riesgo, así como el tiempo de comienzo de los síntomas, se relacionan de forma notable con la aparición de complicaciones en los pacientes con ETI.

**Palabras clave:** gripe humana, subtipo H1N1 del virus de la influenza a, comorbilidad, factores de riesgo, hospitales pediátricos

#### Abstract

**Background:** The respiratory illness due to the influenza A (H1N1) virus was the first influenza pandemic of the XXI century, causing high morbidity and mortality. The damage was not greater since the virus did not mutate into more lethal strains, no oseltamivir resistance was developed and there was a good match between the vaccine and the circulating viruses.

**Objective:** To characterize patients hospitalized for influenza-like illness (ILI) at the University Pediatric Hospital of Moa.

**Methods:** A case series study including 50 patients diagnosed with ILI was conducted from January 1st to August 31, 2010. The variables analyzed were age, sex, time of onset, risk factors, signs and symptoms, associated comorbidity, radiographic signs as well as virus evolution and confirmation.

**Results:** Predominance of the disease was found in males and in the group aged one to four years; fever was observed in 100% of patients; age under two years was the main risk factor in 27 patients (54 %); 39 patients (78 %) had comorbidity and/or risk factors, with greater comorbidity of bronchial asthma in 11 cases (22 %).

**Conclusion:** Presence of comorbidity and/or risk factors as well as time of onset are significantly related to the occurrence of complications in patients with ILI.

**Key words:** influenza, human, influenza a virus, H1N1 subtype, comorbidity, risk factors, hospitals, pediatric

**Aprobado:** 2013-03-25 08:05:32

**Correspondencia:** Luis Angel Osorio Góngora. Hospital Pediátrico Pedro Soto Alba. Moa [langel@moa.hlg.sld.cu](mailto:langel@moa.hlg.sld.cu)

## INTRODUCCIÓN

La influenza es uno de los problemas de salud más notorios. El virus H1N1 que provocó la gripe española de (1918-1919) circuló en cisnes y humanos mucho antes de que comenzara la pandemia, y no provino directamente de aves como se pensaba anteriormente. Más bien, probablemente fue generada por intercambios genéticos de virus de cisnes y humanos. Esto contrasta fuertemente con estudios previos que sugerían que el virus H1N1 de 1918 fue una mutación que saltó directamente de las aves a los humanos y acabó ocasionando la muerte a más de 40 millones de personas.<sup>1</sup>

Los dos primeros casos confirmados fueron dos niños residentes en los Estados Unidos que enfermaron el 28 y 30 de marzo, respectivamente.<sup>2</sup> El 11 de junio, considerando que la transmisión sostenida del virus se estaba produciendo en otras áreas del mundo, la OMS decidió pasar del nivel 5 al 6, declarando el comienzo de la primera pandemia de influenza del siglo XXI.<sup>3</sup>

En mayo del año 2009 aparecieron los primeros casos en Cuba, tres estudiantes de medicina mexicanos, en la provincia de Matanzas.<sup>4</sup>

En Holguín según informes del centro provincial de higiene y epidemiología, en enero-agosto de 2010, un total de 258 casos ingresaron en la sala de cuidados intensivos con el diagnóstico de insuficiencia respiratoria aguda grave (IRAG), falleciendo por esta causa 34 casos, para una tasa de letalidad por IRA de 13,2 %. En cuatro casos se confirmó Influenza A H1N1.

En el municipio de Moa no se ha realizado ningún estudio sobre el virus en la edad pediátrica, y en general se desconoce el comportamiento de dicha entidad en el territorio. El objetivo de este estudio es caracterizar la enfermedad tipo influenza (ETI) en el Hospital Pediátrico Universitario de Moa de enero a agosto de 2010.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio de serie de casos, de los 50 pacientes con diagnóstico de ETI ingresados en el Hospital Pediátrico Pedro Soto Alba de Moa en el periodo comprendido entre el primero de enero y el 31 de agosto del 2010. Los pacientes procedían de las áreas de salud y de los municipios vecinos (Sagua de Tánamo, Frank País y Baracoa) por ser el esta una institución

regional.

Las variables analizadas en el estudio fueron: edad, sexo, tiempo de comienzo de los síntomas antes del ingreso, factores de riesgo conocidos en pacientes con ETI, síntomas y signos, comorbilidad asociada, signos radiológicos, evolución, confirmación de virus A H1N1 por la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa reversa (RCP-TR).

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes con edad pediátrica que ingresaron con el diagnóstico de ETI en el servicio de afecciones respiratorias, dotado de 15 camas, desde el primero de enero al 31 de agosto del 2010, según el libro de registro de ingresos de esta sala.

Los datos fueron recogidos por el autor a partir del registro estadístico hospitalario, de las historias clínicas individuales y de un formulario para la investigación de casos sospechosos y confirmados de influenza A H1N1 pandémica.

A todos los pacientes se les realizó al ingreso y periódicamente, radiografías simples de tórax. Además, se le realizaron los exámenes complementarios indicados según la evaluación individual de cada caso.

La confirmación de la presencia del virus de influenza A H1N1 se determinó por la RCP-TR, indicada en todos los pacientes con el diagnóstico de ETI, la cual se realizó en el Instituto Pedro Kourí de Medicina Tropical de Ciudad Habana, institución de referencia nacional.

Se realizó el procesamiento estadístico para variables descriptivas empleando la frecuencia absoluta, porcentajes y razón. Se confeccionó una base de datos en Microsoft Excel.

## RESULTADOS

Con relación al sexo, prevaleció el sexo masculino: 29 niños (58 %) y 21 niñas (42 %). Referente a la edad hubo un predominio del grupo entre uno y cuatro años con 20 pacientes para un 40 %, seguido del de los menores de un año, con 15 pacientes para un 30 %.

Referente al tiempo de comienzo de los síntomas antes del ingreso, hubo un predominio entre tres y cinco días, con 16 pacientes (32 %).

Los síntomas y signos más frecuentes fueron: la fiebre en 50 (100 %), tos en 48 (96 %), la

rinorrea en 25 (50 %) y la disnea en 17(34 %).

En cuanto a los factores de riesgo asociados en pacientes con ETI, 40 niños presentaron factores de riesgo para un 80 %, y fue la edad menor de dos años el factor predominante, con 27 pacientes afectados (54 %), seguido de la prematuridad con 7(14 %) y el bajo peso con 6 (12 %).

De los 50 pacientes estudiados, 23 presentaron comorbilidad, lo que representa un 46 %. La enfermedad predominante fue el asma bronquial en 11 pacientes (22 %), de los cuales 7 (63,63 %), ingresaron en la unidad de cuidados intensivos; en segundo lugar estuvieron las enfermedades neurológicas con 5 pacientes para un 10 %.

En este trabajo, en cuanto a la evolución de los pacientes con ETI, se encontró que 39 pacientes mostraron comorbilidad y/o factores de riesgo, para un 78 %, de ellos 30 (60 %) presentaron complicaciones. El 22 % (11 pacientes) no presentó comorbilidad y/o factores de riesgo, y solo se complicaron 2 el 4 %. En total presentaron complicaciones 32 pacientes.

Entre las manifestaciones radiológicas en los pacientes con ETI, predominó la neumonía lobar en 15 pacientes para un 30 %, seguida de la neumonía a focos diseminados y la neumonía intersticial en 9 (18 %), respectivamente.

Solo en 5 pacientes (10 %) se logró la confirmación del diagnóstico del virus de influenza mediante la RCP-TR y en 45 (90 %) no se confirmó. Solo fallecieron dos pacientes para una letalidad en la serie de 2 %; en ninguno de los dos se había confirmado la presencia del virus de influenza A H1N1.

## DISCUSIÓN

En nuestro trabajo predominó el sexo masculino, así como la edad entre uno y cuatro años seguidos de los menores de un año, lo cual se corresponde con otros estudios. En el Servicio Infecciosos del Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza España se observa que hay un discreto predominio del sexo masculino.<sup>5</sup>

Un trabajo sobre la epidemia de influenza en el Hospital Nacional Alejandro Posadas de Argentina se halló que de los 49 niños ingresados 23 eran varones para un 46,94 %, prevaleciendo en los menores de un año con 26 (53,06 %).<sup>6</sup>

La mayor afección en el grupo de los menores de un año, puede explicarse por el poco desarrollo del sistema inmunológico, además de la existencia de factores predisponentes, enfermedades de base, así como medidas higiénicas sanitarias deficientes.

Referente al tiempo de comienzo de los síntomas antes del ingreso, hubo un predominio entre tres y cinco días. Este mismo intervalo es reportado por estudios realizados en Argentina<sup>6</sup> y la provincia de Cienfuegos<sup>7</sup> en Cuba, donde el tiempo de evolución previa a la internación, fue de tres a cinco días y de  $\pm 4,37$  días respectivamente.

No obstante, en este trabajo hubo poca diferencia de frecuencia con respecto al número de pacientes que ingresaron transcurridos uno a dos días de inicio de los síntomas (14 niños) y menos de un día (15 niños); de ello resultó que un 58 % de los niños con ETI fue ingresado en los primeros dos días de evolución del cuadro.

En esta investigación la fiebre, la tos, la rinorrea y la disnea fueron los síntomas más frecuentes, concordando con la literatura revisada. En Argentina, en 49 niños ingresados con el diagnóstico de ETI en el Hospital Nacional Alejandro Posadas, se encontró que el 75,51 % cursó con fiebre, el 71,42 % con disnea, y el 12,24 % con rinorrea.<sup>6</sup> Silvennoinen et al, realizaron en los Estados Unidos un estudio de cohortes de pacientes no seleccionados, menores de 13 años, que acudieron a la atención primaria por cualquier síntoma de infección respiratoria. Se le tomó muestra para cultivo del virus de la influenza y se constató que de los 353 con cultivo positivo que se incluyeron en el análisis, la fiebre estuvo presente en el 95 % del total de la muestra.<sup>8</sup>

Es notable que en esta investigación el 100 % de los pacientes presentara fiebre, que al comparar con otros estudios se observa el predominio de la fiebre pero no la aparición de dicho síntoma en la totalidad de los pacientes. Sin dudas, la fiebre es un síntoma que en cualquier circunstancia alarma a los padres y familiares, determinando la asistencia al servicio de urgencias; su presencia y magnitud influye en la decisión del ingreso hospitalario durante la evaluación por el pediatra consultante en cuerpo de guardia.

La tos fue el síntoma que siguió en orden de frecuencia. Una investigación publicada en la edición de agosto de la *American Journal of*

*Infection Control*, plantea que los individuos con infección leve por virus H1N1 pueden pasar inadvertidos si se emplean los criterios diagnósticos convencionales; y concluye que la tos u otros síntomas respiratorios resultan más precisos a la hora de determinar la infección por influenza que la existencia de fiebre.<sup>9</sup>

Los factores de riesgo asociados en pacientes con ETI más frecuentes, fueron la edad menor de dos años, la prematuridad y el bajo peso. En Argentina, en 49 niños con el diagnóstico de ETI se encontró que 30 (61,22 %) eran menores de dos años y 8 (16,32 %) habían sido prematuros.<sup>6</sup>

Tanto la OMS como la el Centro Europeo para la Prevención y Control e Enfermedades (ECDC), recomiendan considerar a los niños de este grupo como de alto riesgo.<sup>10</sup> La edad menor de dos años además de ser un factor de riesgo para complicaciones de la ETI, muestra una alta frecuencia de ingresos hospitalarios. Algunos pacientes presentaron los tres elementos de riesgo.

Más de la mitad de los pacientes que fallecen por gripe pandémica presentan al menos un factor de riesgo, por lo cual existe una relación directa entre estos factores y la enfermedad tipo influenza. Debe señalarse que estos elementos de riesgo que predisponen a desarrollar formas graves de influenza A H1N1 son similares a los de la gripe estacional,<sup>11</sup> lo cual hay que tener en cuenta a la hora de enfrentar los brotes de infecciones respiratoria que se presentan anualmente.

De los 50 pacientes que conformaron la serie, 23 presentaron comorbilidad, con predominio de los pacientes con asma bronquial, seguido de los pacientes con enfermedades neurológicas.

El Ministerio de Salud de Perú, en su informe sobre actualización epidemiológica de la Pandemia, de abril a diciembre del año 2009, reporta un total de 1 767 casos confirmados de ellos el 21 % eran asmáticos.<sup>12</sup>

Un estudio dirigido por investigadores del Hospital para Niños Enfermos (SickKids) en Toronto, Ontario ha encontrado que el asma es un factor de riesgo significativo para la enfermedad grave en los niños con H1N1, casi la mitad de todos los ingresos a la UCI por gripe H1N1 fueron niños con asma.<sup>13</sup>

Estos resultados pueden estar en relación con

que el asma bronquial es en nuestro municipio, al igual que en el resto del país y en el mundo, es la enfermedad crónica más frecuente, así como que nuestros niños están sometidos constantemente a factores ambientales que pueden precipitar la descompensación de dicha enfermedad, lo cual los predispone a padecer la enfermedad tipo influenza. Además, en esta entidad se ve afectada la función pulmonar normal y los mecanismos defensivos del aparato respiratorio, y cursa con inmunodepresión, lo cual favorece a que sean más proclives a desarrollar ETI. Todos los casos evolucionaron favorablemente.

Cinco casos presentaron enfermedades neurológicas. Se señala por investigadores de la Universidad de UTA que el mayor índice de complicaciones, ataques epilépticos y encefalopatías, se presentaron en pacientes con enfermedades neurológicas afectados por la pandemia.<sup>14</sup>

En un estudio realizado en Estados Unidos, de los primeros 36 niños fallecidos por el virus A H1N1 se constató que 22 (61,1%) presentaban trastornos neurológicos (parálisis cerebral, retraso del desarrollo psicomotor).<sup>15</sup>

En este trabajo tres pacientes eran epilépticos y todos presentaron complicaciones (neumonía derecha, neumonía con derrame, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), que requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Esto parece estar en relación con el tiempo transcurrido entre el comienzo de los síntomas y el ingreso, el cual fue de cinco días, demostrándose una vez más que el pesquaje tardío en pacientes con enfermedades asociadas es un factor importante en el desarrollo de complicaciones. Los otros dos pacientes, con diagnóstico de parálisis cerebral infantil, no presentaron complicaciones. El tiempo transcurrido entre el comienzo de los síntomas y el ingreso de estos pacientes, fue de menos de un día, lo cual reafirma lo antes expuesto.

En cuanto a la evolución de los pacientes con ETI, se encontró que 39 de ellos mostraron comorbilidad y/o factores de riesgo para un 78 %. En un estudio realizado en el Hospital Nacional Alejandro Posadas en Buenos Aires Argentina, en 49 pacientes el 69 % de los casos presentaron factores de riesgo y 26 (53,06) se complicaron con neumonía.<sup>6</sup>

En Estados Unidos desde el 30 de agosto hasta el



31 de octubre del año 2009, se constataron 85 muertes en la población infanto juvenil asociadas a gripe, comprobándose que 56 pacientes (72 %) tenían otras enfermedades y factores de riesgo asociados.<sup>16</sup>

En la investigación realizada, se encontró que de los 32 pacientes que presentaron complicaciones, 20(62,50 %) fueron ingresados con más de tres días desde el inicio de los síntomas. Si se considera que lo recomendado es comenzar el tratamiento con Oseltamivir en las primeras 48 horas, entonces este puede haber sido un elemento que influyó en el desarrollo de complicaciones, unido a los factores de riesgos asociados. Las principales complicaciones fueron las respiratorias: neumonías (15) y bronconeumonías (9) las cuales recibieron tratamiento adecuado en la unidad de cuidados intensivos; solo un paciente requirió ventilación.

Las series de casos publicadas hasta la fecha, refieren en su mayoría a la neumonía grave, las complicaciones derivadas de esta y el síndrome de disnea respiratoria aguda, como las causas de fallecimientos.<sup>17,18</sup>

De los 50 pacientes de esta investigación, fallecieron dos: uno fue un lactante de dos meses por insuficiencia respiratoria aguda; el otro, también lactante, de cuatro meses de edad, tenía antecedentes de una cardiopatía congénita (drenaje anómalo total de las venas pulmonares) y había operado al mes de edad, ingresó con una bronconeumonía, que paulatinamente fue empeorando el cuadro clínico y falleció por shock cardiogénico. Debe señalarse que en todos estos pacientes se manejó muy bien el criterio de hospitalización enfocando correctamente el riesgo en cada uno de ellos.

Entre las manifestaciones radiológicas en los pacientes con ETI predominó la neumonía lobar, neumonía a focos diseminados y la neumonía intersticial lo cual se corresponde con la bibliografía revisada.<sup>6</sup>

En Cienfuegos, Cuba, en 109 pacientes adultos ingresados existió radiopacidad parahiliar bilateral en 31 pacientes (28,4 %), radiopacidades difusas bilaterales en 16 (14,7%), radiopacidad localizada unilateral en 12 (11,0 %).<sup>7</sup> En este trabajo se encontró que de las 15 neumonías, dos presentaron derrame, 14 tenían factores de riesgo lo cual hace suponer la relación entre estos elementos y los signos radiológicos positivos; 13 fueron derechas, no

correspondiéndose con otros estudios, que no muestran un predominio significativo referente al lado afectado. Todas recibieron tratamiento en la unidad de cuidados intensivos.

Solo en cinco pacientes de la serie, se logró la confirmación del diagnóstico del virus de influenza. Para el diagnóstico de gripe por el nuevo virus Influenza A H1N1, la PCR en tiempo real es la única prueba que aporta suficiente sensibilidad y especificidad para el diagnóstico etiológico, especialmente en el inicio de un brote. La infección también puede ser confirmada por el aislamiento del virus de la gripe A (H1N1) en cultivo, siempre que existan las condiciones requeridas.<sup>3</sup>

Resumiendo las características más importantes de los cinco pacientes positivos al virus A H1N1, se aprecia que cuatro pacientes son del sexo masculino, con predominio de los mayores de 10 años (tres pacientes).

Referente al tiempo de comienzo de los síntomas (antes del ingreso), en tres pacientes fue de más de cuatro días, lo cual denota que hubo cierta demora en el pesquijaje, lo que también es reportado por otros estudios.<sup>6,7</sup>

En cuanto a los síntomas y signos, la fiebre y la tos se observaron en el 100 % de los pacientes; de los cinco pacientes uno era bajo peso, dos eran menores de dos años, y en dos se observó comorbilidad; el signo radiológico que predominó fue el infiltrado intersticial bilateral, presente en tres pacientes, resultado coincidente con el de otros reportes.<sup>6,11</sup>

Referente a la evolución, tres pacientes sufrieron complicaciones importantes, con ingresos en la sala de cuidados intensivos.

Un paciente con ataxia telangectasia, de 10 años de edad, sexo masculino, con antecedente de bajo peso al nacer, con un tiempo entre el comienzo de los síntomas y el ingreso de cuatro días, con fiebre, tos y disnea como síntomas y signos predominantes, presentó como complicación una bronconeumonía, evolucionando a un disnea, por lo cual hubo que ventilarlo. En este caso la comorbilidad y el factor de riesgo asociado, así como la demora en el ingreso y por tanto en el comienzo del tratamiento antiviral, fueron elementos predisponentes a la afección por el virus A H1N1.

Esto se corresponde con un nuevo estudio

publicado en el CMAJ (*Canadian Medical Association Journal*), sobre la gravedad de la influenza H1N1, según el cual la admisión en una unidad de cuidados intensivos se asoció con un mayor intervalo entre la aparición de los síntomas y el tratamiento con antivirales, además de la presencia de una enfermedad subyacente.<sup>19</sup>

Otro caso fue un niño con siclemia, de 10 meses de edad, residente en el municipio de Sagua de Tánamo, con un tiempo entre el comienzo de los síntomas y el ingreso de cuatro días, con fiebre y tos como síntomas y signos predominantes, y presentando como complicación la crisis de secuestro. Al igual que el paciente anterior existía comorbilidad y factor de riesgo asociado, así como demora en el ingreso, lo cual lo predispone a ser afectado por el virus de influenza. Se plantea que los niños con anemia falciforme son afectados de forma severa por la cepa del virus de la influenza A H1N1, lo que provoca más complicaciones y riesgo para la vida.<sup>20</sup>

Por último, un lactante de cuatro meses de edad, con un tiempo entre el comienzo de los síntomas y el ingreso de cinco días, con fiebre, tos y disnea como sintomatología predominante, presentó como complicación neumonía extensa del pulmón derecho. Llama la atención que este paciente tenía factores de riesgo, sintomatología florida y existía alerta epidemiológica, sin embargo ingresó cinco días después, lo cual hace que se retrase el tratamiento, siendo la causa, a nuestro juicio, de la complicación que presentó.

La influenza pandémica A H1N1 en los años 2009-10, propició una respuesta sólida y completa. Servirá de experiencia para futuras situaciones similares, en función de perfeccionarla la preparación en aquellas áreas que fueron más exitosas y de mejorar en aquellas que lo fueron menos.<sup>21</sup>

En el estudio realizado se evidencia que la ETI es más frecuente en varones pre-escolares, las manifestaciones clínico-radiológicas más importantes son la fiebre y la neumonía; es relevante la asociación de factores de riesgo conocidos y/o comorbilidad, y la aparición de complicaciones. Los casos positivos al virus influenza A H1N1 que evolucionaron desfavorablemente presentaron enfermedad crónica y/o factor de riesgo, e ingreso hospitalario tardío.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Smith GJ, Bahl J, Vijaykrishna D, Zhang J, Poon LL, Chen H. Dating the emergence of pandemic influenza viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 ; 106 (8): 11709-12.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Swine Influenza A (H1N1) Infection in Two Children—Southern California, March—April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009 ; 58 (15): 400-2.
3. Sociedad Argentina de Infectología; Sociedad Argentina de Pediatría. Documento sobre infección por virus de influenza a (h1n1) swl [Internet]. SADI: SAP; 2009. [ cited 13 Oct 2010 ] Available from : [http://www.sap.org.ar/Documento\\_GRIPEA\\_9\\_7\\_09.pdf](http://www.sap.org.ar/Documento_GRIPEA_9_7_09.pdf).
4. Reed G. Faceoff: Cuba vs H1N1 Influenza. *MEDICC Review* [revista en Internet]. 2010 [ cited 9 Sep 2010 ] ; 12 (1): [aprox. 14p]. Available from : <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?issue=11&id=126&a=vahtml>.
5. Martín Ruiz N, Galbe Sánchez-Ventura J, García Sánchez N, Ruiz Andrés MÁ. Estudio de la epidemia de gripe A nH1N1 de 2009-2010. Síntomas guía en Atención Primaria. Comparación clínica con los casos hospitalarios. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2011 ; 13 (52): 519-30.
6. Epidemia de influenza A (H1N1) en la Argentina: Experiencia del Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas. *Medicina (B. Aires)* [revista en Internet]. 2009 [ cited 7 Nov 2010 ] ; 69 (4): [aprox. 70p]. Available from : [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802009000500001&lng=pt](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802009000500001&lng=pt).
7. Quintero Méndez Y, Ulloa Capestani JL, Monzón Rodríguez R, García Valdés F, Álvarez Cepero RE, Geroy Gómez J, et al. Pacientes ingresados con formas graves de Enfermedad Tipo Influenza en una Unidad de Cuidados Intensivos, octubre a diciembre 2009. *Medisur* [revista en Internet]. 2010 [ cited 12 Nov 2010 ] ; 8 (1): [aprox. 14p]. Available from : <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/1109/58>.
8. Silvennoinen H, Peltola V, Lehtinen P, Vainionpaa R, Heikkinen T. Clinical presentation of influenza in unselected children treated as

- outpatients. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 ; 28 (5): 372-5.
9. Jeong I, Lee CH, Kim DK, Chung HS, Park SW. Mild form of 2009 H1N1 influenza infection detected by active surveillance: implications for infection control. *Am J Infect Control.* 2010 ; 38 (6): 482-5.
10. Organización Mundial de la Salud. Cuadro clínico de los casos graves de gripe pandémica. Gripe pandémica (H1N1) 2009. Nota informativa No. 13 [Internet]. Ginebra: OMS; 2009. [ cited 7 Nov 2010 ] Available from: [http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1\\_clinical\\_features\\_20091016/es/index.html](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_clinical_features_20091016/es/index.html).
11. Hutchins SS, Fiscella K, Levine RS, Ompad DC, Mc Donald M. Protection of racial/ethnic minority populations during an influenza pandemic. *Am J Public Health.* 2009 ; 99 Suppl 2: S261-70.
12. Madrigal Pana J. Conocimientos y hábitos para enfrentar la influenza AH1N1 en Costa Rica (Mayo del 2009) [Internet]. San José: Universidad de Costa Rica; 2009. [ cited 7 Nov 2010 ] Available from: [http://www.sais.ucr.ac.cr/pdf/Estudio\\_influenza.pdf](http://www.sais.ucr.ac.cr/pdf/Estudio_influenza.pdf).
13. Díaz Vélez C, Moreno de Zapata D, Alemán del Castillo AC, Salazar Msones BN. Perfil clínico y epidemiológico de la influenza A H1N1 en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. *Acta méd peruana [revista en Internet].* 2010 [ cited 3 Abr 2011 ] ; 27 (2): [aprox. 14p]. Available from: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1728-59172010000200002&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172010000200002&lng=es&nrm=iso).
14. O'Riordan S, Barton M, Yau Y, Read SE, Allen U, Tran D. Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. *CMAJ.* 2010 ; 182 (1): 39-44.
15. Ekstrand JJ, Herbener A, Rawlings J, Turney B, Ampofo K, Korgenski EK. Heightened neurologic complications in children with pandemic H1N1 influenza. *Ann Neurol.* 2010 ; 68 (5): 762-6.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for Pediatric Deaths associated with 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infection ---United States, April-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009 ; 58 (34): 941-7.
17. PTCB Certified Pharmacy Technicians Play A Critical Role In Immunization Campaigns [Internet]. Washington DC: PTCB; 2010. [ cited 10 Ene 2011 ] Available from: <http://ptcb.org/docs/press-releases/ptcb-certified-pharmacy-technicians-play-a-critical-role-in-immunization-campaigns.pdf?sfvrsn=8>.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Influenza Activity United States, august 30-October 31, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009 ; 58 (44): 1236-41.
19. Chowell G, Bertozzi SM, Colchero Ma, Lopez-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Hernandez M, et al. Severe Respiratory Disease Concurrent with the Circulation of H1N1 Influenza. *N Engl J Med.* 2009 ; 36 (7): 674-9.
20. Canadian Medical Association Journal. Disease Severity in h1n1 patients [Internet]. United Kingdom: MediLexicon, Intl; 2010. [ cited 16 Nov 2010 ] Available from: <http://www.medicalnewstoday.com/articles/176764.php>.
21. Strouse JJ, Reller ME, Bundy DG, Amoako M, Cancio M, Han RN, et al. Severe pandemic H1N1 and seasonal influenza in children and young adults with sickle cell disease. *Blood.* 2010 ; 116 (18): 3431-4.
22. International Federation of Pharmaceutical Manufac. Improving Responses To Future Influenza Pandemics [Internet]. United Kingdom: MediLexicon, Intl; 2010. [ cited 16 Nov 2010 ] Available from: <http://www.medicalnewstoday.com/releases/192898.php>.