

Conducta terapéutica en niños atendidos en urgencias durante la epidemia de influenza A H1N1

Mario Enrique Rendón-Macías,¹
 Fabiola Alejandra Hernández-Romano,^{1,2}
 José Iglesias-Leboreiro,^{2,3}
 Isabel Bernardez-Zapata³

RESUMEN

Objetivo: analizar la prescripción de antivirales y antibióticos en niños con infecciones respiratorias altas durante la epidemia de influenza A H1N1.

Métodos: estudio transversal en el que se analizó la prescripción de antivirales y antibióticos según la presencia de la tríada de sospecha de influenza y el costo por atención (medicamentos y estudio de pesquisa).

Resultados: 838 niños fueron atendidos por infección respiratoria alta; 40.3 % tuvo la tríada. A 733 se les realizó pesquisa; 155 resultaron positivos (120 con la tríada). Todos los positivos recibieron oseltamivir. En los cinco primeros meses de la epidemia, 60 a 85 % recibió antibióticos, 0 a 7 % un antiviral y 20 a 30 % sintomáticos; en los meses 6 a 8 (pico de la epidemia), 35 a 70 % recibió antibióticos, 20 a 25 % antivirales y 10 a 30 % sintomáticos; en los meses 9 a 11, 65 a 80 % antimicrobianos, 20 a 30 % antivirales y 0 a 10 % sintomáticos. El costo por atención se incremento 27 %.

Conclusiones: la prescripción farmacológica cambió durante la epidemia, con un incremento en el uso de antivirales, sobre todo en pacientes con alta sospecha y positivos a la prueba.

SUMMARY

Objective: to analyze the prescription of antiviral and antibiotic agents in children with upper airway infection (UAI) during Influenza H1N1 epidemic.

Methods: a cross-section study (01/04/2009 to 31/03/2010) was performed. We analyzed the antiviral and antibiotic agents' prescription and its relation with the presence of the triad of symptom of suspicion (migraine, fever and cough) and the cost for attention (medicines and screening test).

Results: 838 children were attendance for UAI, 40.3 % with the suspicion triad. In 733 patients, the screening test were done with 155 positive results (120 had the triad). All patient with a positive result received oseltamivir. During the first five months of the epidemic, the medical prescriptions were: antibiotics 60-85 %, 0-7 % anti-viral and 20-30 % symptomatic drug's. At the 6th at 8th months (peak of outbreak) antibiotics 35-70 %, anti-virals 20-25 % and 10-30 % symptomatic drug's. At final months (9th to 11th) antimicrobials 65-80 %, antivirals 20-30 % and symptomatic 0-10 %. The cost for URI attention increased a 27 %.

Conclusions: medical prescription changed during the epidemic, with an increased in the antivirals, especially for patients with high suspicion for influenza and positive screening test.

¹Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social
²División de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad La Salle
³Hospital Español de México

Distrito Federal, México

Comunicación con:
 Mario Enrique Rendón-Macías.
 Tel: (55) 5627 6900, extensión 22497.
 Correo electrónico:
 mario.rendon@imss.gob.mx

Palabras clave

subtipo H1N1 del virus de la influenza A
 agentes antivirales
 agentes antibacterianos
 prescripciones de medicamentos
 niño

Key words

influenza A virus, H1N1 subtype
 antiviral agents
 anti-bacterial agents
 drugs prescriptions
 child

Introducción

Las infecciones del tracto respiratorio alto son causa frecuente de consulta pediátrica.¹ A pesar de la alta frecuencia del origen viral de estas infecciones, se ha mostrado que hasta una cuarta parte de los niños recibe algún antibiótico;^{1,2} la principal razón es la posibilidad de sobreinfección bacteriana a cavidades específicas como oído y senos nasales o la progresión a enfermedades del tracto respiratorio bajo, como la neumonía.²

En particular, agentes infecciosos virales como la influenza se han asociado con mayor riesgo de complicaciones neumónicas, aunque no todas asociadas con sobreinfección bacteriana.¹ Esta complicación es más frecuente en los extremos de la vida y en pacientes con disminución o ausencia de sus mecanismos de defensa a la infección.

Por otro lado, el uso injustificado de antibióticos para el control de enfermedades virales es el principal factor que produce bacterias resistentes a los mis-

mos. Por lo anterior, existen guías de manejo ambulatorio de las enfermedades respiratorias altas, dirigidas a limitar la prescripción de los antibióticos a las condiciones clínicas donde existe alta probabilidad de origen bacteriano.^{2,3} Bajo estas guías, en algunos países se ha reducido el uso indiscriminado de antibióticos para cualquier infección respiratoria alta. Sin embargo, en centros de atención donde existe mayor presión social y alta frecuencia de demandas médicas por riesgos de complicaciones, el abuso continúa siendo un problema.¹

Aunque en la actualidad es una realidad la disponibilidad de pruebas rápidas para la detección de algunos agentes virales, su uso sigue siendo poco práctico, además, no son totalmente sensibles ni específicas, ante lo cual existe la posibilidad de resultados falsos positivos o falsos negativos. Por otro lado, incrementan el costo de la atención y parecen no reducir la sobreprescripción de antibióticos.^{4,5}

En general las infecciones virales causales de infecciones respiratorias altas autolimitadas requieren solo manejo sintomático.² Sin embargo, algunos virus como la influenza pueden condicionar enfermedades graves con alta letalidad.^{1,2} En estos casos los antivirales, particularmente los inhibidores de la neuraminidasa, han mostrado ser efectivos en su prevención y tratamiento.^{6,7} En contraste

con la resistencia bacteriana a los antibióticos, la resistencia viral a los inhibidores de la neuraminidasa es baja y su alta especificidad significa que no pueden ejercer presión de selección sobre cualquier otra especie.^{1,7}

La infección por los virus de la influenza típicamente ocurre en epidemias de invierno; cada año afecta entre 20 a 42 % de los niños en edad preescolar y escolar. Aunque la enfermedad suele ser autolimitada en niños mayores,^{1,2} en los menores de tres años las tasas de complicaciones son similares a las de los adultos mayores. Por esta razón, la vacunación anual es recomendable para niños de seis a 35 meses y a sus contactos.^{2,3}

Aunque las manifestaciones de la influenza pueden confundirse con cualquier enfermedad de la vía aérea superior, estudios epidemiológicos apoyan una mayor frecuencia de algunos síntomas asociados: cefalea, tos y fiebre.³ Otros datos más inespecíficos son la rinorrea, el vómito, la diarrea, el dolor abdominal, la fatiga y las mialgias. De ahí que ante un niño con estos síntomas el riesgo de padecer una influenza es mayor de 80 %, más durante la temporada de alta incidencia y durante un brote epidémico.^{2,4,5} En estas condiciones, la recomendación de la *American Academy of Pediatrics* es iniciar tratamiento antiviral sin la necesidad de un estudio confirmatorio o de pes-

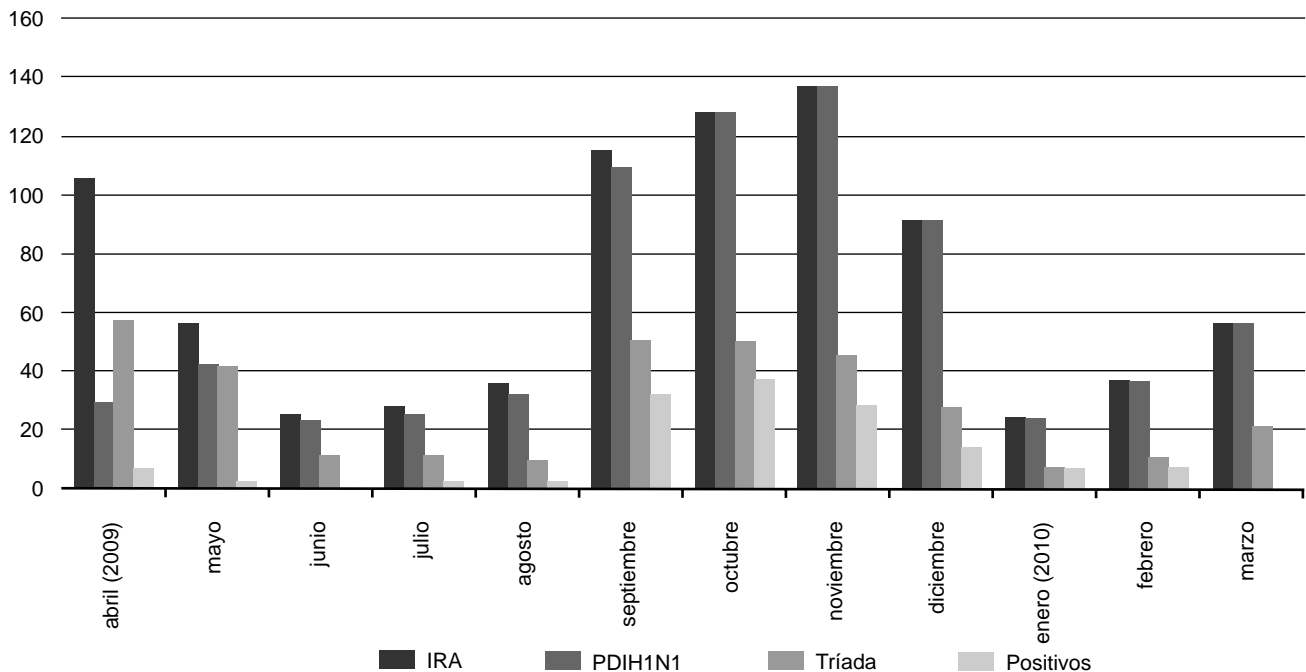


Figura 1. Comportamiento mensual de las infecciones respiratorias altas e infecciones por el virus de la influenza A H1N1, atendidas en el Servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital Español, 2009-2010. IRA= infección respiratoria alta, PDIH1N1= prueba de pesquisa para infección por virus influenza H1N1, Positivos = inmunofluorescencia positiva

kuisa de la existencia del virus influenza circulante, sea epidémico o estacional.^{3,6-9} Con ello, el costo de la atención se reduce y el riesgo de sobretratamiento es bajo. Esta indicación está más sustentada cuando el niño tiene un riesgo elevado de presentar complicaciones cardiopulmonares (asma, broncodisplasia, fibrosis quística, cardiopatía, etcétera), sin importar su estado de inmunidad. Existen condiciones donde el manejo incluso puede ser profiláctico, tal sucede con los niños con alto riesgo en quienes la vacunación está contraindicada, asistentes a fuentes de alto contagio (guarderías y hospitales) y expuestos a casos confirmados.³

En la actualidad, en México el único antiviral específico para el virus de la influenza disponible en el último año fue el oseltamivir, inhibidor de la neuraminidasa. Este medicamento se encuentra disponible en suspensión de 60 mg/5 mL para que se proporcionen 4 mg/kg en dos dosis por cinco días de tratamiento.^{7,10} Otros antivirales no específicos son la amantadina y la rimantadina. Esta última, aunque no autorizada por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos, ya ha sido probada en niños en cuanto a su eficacia y seguridad.^{11,12}

Durante el último año en México se presentó la epidemia de influenza por el virus A H1N1, una nueva variante mundial con alto riesgo de morbilidad y mortalidad. Aun cuando los últimos informes mostraron que la epidemia no fue tan letal como se esperaba, parte del control de la misma consistió en recomendar el tratamiento a los casos sospechosos y confirmados para contener los contagios.¹⁰ Ante esta postura, los centros de atención pediátrica fueron informados sobre las recomendaciones de diagnóstico y tratamiento, sin embargo, al momento no hay estudios que hayan evaluado el efecto de estas recomendaciones en la atención de los niños que acudieron a los servicios de urgencias.

El propósito de este trabajo fue analizar los casos de los niños llevados por infección respiratoria alta a un centro privado de atención en urgencias durante la epidemia de influenza en México, determinar cuántos tuvieron la tríada de mayor sospecha, a cuántos se les realizaron pruebas de pesquisa para virus H1N1 y la indicación de uso de antivirales o antibióticos. Nuestra hipótesis es que existió sobreindicación de antibióticos con baja prescripción de antivirales.

Métodos

Entre el 1 de abril de 2009 y el 31 de marzo de 2010 se revisaron todos los ingresos al servicio de urgencias pediátricas perteneciente al Hospital Es-

pañol de México. Se revisaron todas las consultas realizadas durante el periodo, tanto de los consultorios de atención ambulatoria como de niños que ameritaron estancia en la sala de urgencias.

Pacientes

Se incluyeron todos los pacientes menores de 17 años, de uno u otro sexo, con datos clínicos de infección de vías aéreas, con o sin fiebre. Se consideró una infección respiratoria alta cuando existía evidencia de rinorrea, tos, odinofagia, cefalea, conjuntivitis o inyección conjuntival, descarga retro-nasal, enrojecimiento faríngeo o secreciones en mucosas nasofaríngeas. Se exploró la presencia de mialgias, decaimiento, vómito, rechazo a alimento y cualquier síntoma o signo relacionado con alteraciones en la función respiratoria. Los pacientes con malformaciones o con padecimientos crónicos también fueron incluidos.

Mediciones

De la nota de atención se obtuvo la fecha de valoración, los síntomas motivo de consulta y los datos

Cuadro I
Característica de los pacientes atendidos por IRA entre el 1 de abril de 2009 y el 31 de marzo de 2010 (n = 838)

Dato	Frecuencia	%
Grupos de edad (años)		
< 1	122	14.5
1-4	412	49.1
5-10	211	25.1
11-17	93	11.0
Sexo		
Masculino	463	55.3
Femenino	375	44.7
Tríada sintomática		
Fiebre	756	90.2
Tos	581	69.3
Cefalea	225	26.8
Con los tres síntomas	338	40.3
Otros síntomas		
Rinorrea	467	55.7
Odinofagia	197	23.5
Vómito	81	9.6
Mialgias	55	6.5
Otalgia	15	1.5
Diarrea	34	4.0
Dolor abdominal	20	2.3

IRA = infección respiratoria alta

Rendón-Macías ME et al.
Terapéutica en influenza infantil

encontrados a la exploración. Se anotó el diagnóstico sindromático o nosológico emitido por el médico evaluador. Se determinó la realización de la prueba rápida de pesquisa para influenza H1N1 (Quickveu Influenza Test®, la cual tiene una sensibilidad de 77 % y una especificidad de 99 % para antígenos A y B) y su resultado. Así mismo se revisaron las indicaciones a los familiares, en particular la prescripción de antibióticos (clase, dosis y tiempo indicado), antivirales (nombre, dosis y tiempo) y medicamentos sintomáticos (antihistamínicos, antipiréticos, antitusígenos y soluciones hidratantes).

Para analizar los costos promedio se consideró el costo hora en urgencias y se asumió el tiempo de una hora. A la atención se agregó el costo de los medicamentos, estimando \$450.00 para la indica-

ción de un antibiótico (independientemente del medicamento) y para el antiviral de \$350.00 pesos. Para la prueba de pesquisa de influenza H1N1 se calculó un costo de \$400.00 pesos.

Análisis estadístico

Se obtuvieron frecuencias simples y relativas de las características clínicas de los niños atendidos. Se estimaron los porcentajes por mes de niños atendidos con la tríada de mayor sospecha de influenza. Se determinaron los porcentajes (y sus intervalos de confianza de 95 %) de pacientes que recibieron antiviral específico (oseltamivir), antivirales no específicos y antibióticos. Se analizaron las indicaciones por meses. Para definir las diferencias en los

Cuadro II

Característica de la atención a los pacientes con IRA entre el 1 abril de 2009 y el 31 de marzo de 2010

Dato	Pacientes con tríada alta sospecha		Pacientes sin tríada alta sospecha		p
	n	%	n	%	
Grupos de edad (años)					
< 1	16	4.7	106	21.2	< 0.001*
1-4	113	33.4	299	59.8	
5-10	131	38.7	80	16.0	
11-17	78	23.0	15	3.0	
Se realizó prueba de pesquisa					
Sí	279	82.4	454	90.8	< 0.001**
Negativo	159	59.6	419	89.8	< 0.001**
Positivo	120	44.9	35	7.5	
Se indicó oseltamivir					
Sí	124	36.6	38	7.6	< 0.001**
No	214	63.3	462	92.4	
Se indicó otro antiviral					
Sí	6	1.7	2	0.4	0.015**
No	332	98.3	498	99.6	
Se indicó antibiótico					
Sí	192	56.8	285	57.0	1.00**
No	146	43.1	215	43.0	
Se indicó antipirético					
Sí	334	98.8	496	99.2	0.72**
No	4	2.2	4	0.8	
Se indicó antitusígeno					
Sí	190	56.2	325	65.0	0.011**
No	148	43.8	175	35.0	
Se indicó antihistamínico					
Sí	75	22.1	150	30.0	0.013**
No	263	77.9	350	70.0	
Total	338		500		

IRA = infección respiratoria alta

* χ^2 lineal por lineal, prueba exacta de Fisher

porcentajes se utilizó χ^2 o prueba de Fisher, considerando un valor estadístico de $p < 0.05$.

Para estimar el promedio del costo se realizó la sumatoria del costo de cada uno de los pacientes considerando atención + antibiótico (si se indicó) + antiviral (si se indicó). El total por los niños atendidos en un mes se dividió entre el número de casos atendidos en el mes para obtener el promedio. No se consideró el incremento por inflación para la mejor comparación entre meses.

Resultados

Durante el periodo de estudio fueron atendidos 838 niños en el servicio de urgencias por presentar datos de infección respiratoria alta (figura 1). Se observaron dos picos importantes de mayor afluencia: en abril de 2009 y entre el 1 de septiembre y el 31 de diciembre de 2009. El porcentaje de niños con la tríada de alta sospecha de influenza se mantuvo entre 35 y 55 % durante todo el año. A partir del 29 de abril se inició la alerta epidemiológica nacional

del brote de influenza y, por tanto, el inicio de las pruebas rápidas para la detección del virus. En la misma figura 1 se muestra el incremento en la realización de la prueba rápida de detección a lo largo de la epidemia; a partir de octubre todos los pacientes fueron estudiados con esta prueba. Por otro lado, los resultados positivos fueron más evidentes a partir de septiembre y en una proporción semejante al número de pacientes con la tríada clásica.

Al analizar las características de los pacientes atendidos (cuadro I) predominaron los niños entre uno y cuatro años, seguidos de los escolares, sin diferencias entre sexos, aunque hubo un discreto predominio de los pacientes masculinos (la diferencia fue menor de 5 %). En relación con la sintomatología motivo de ingreso, hubo alta frecuencia de asistencia por fiebre, como síntoma principal, tos y cefalea. Entre los síntomas más comunes diferentes a la tríada se encontró la rinorrea (55 % de los niños), sobre todo en los preescolares. La odinofagia fue más común en los escolares y en general se presentó en la cuarta parte de los niños revisados.

Rendón-Macías ME et al.
Terapéutica en influenza infantil

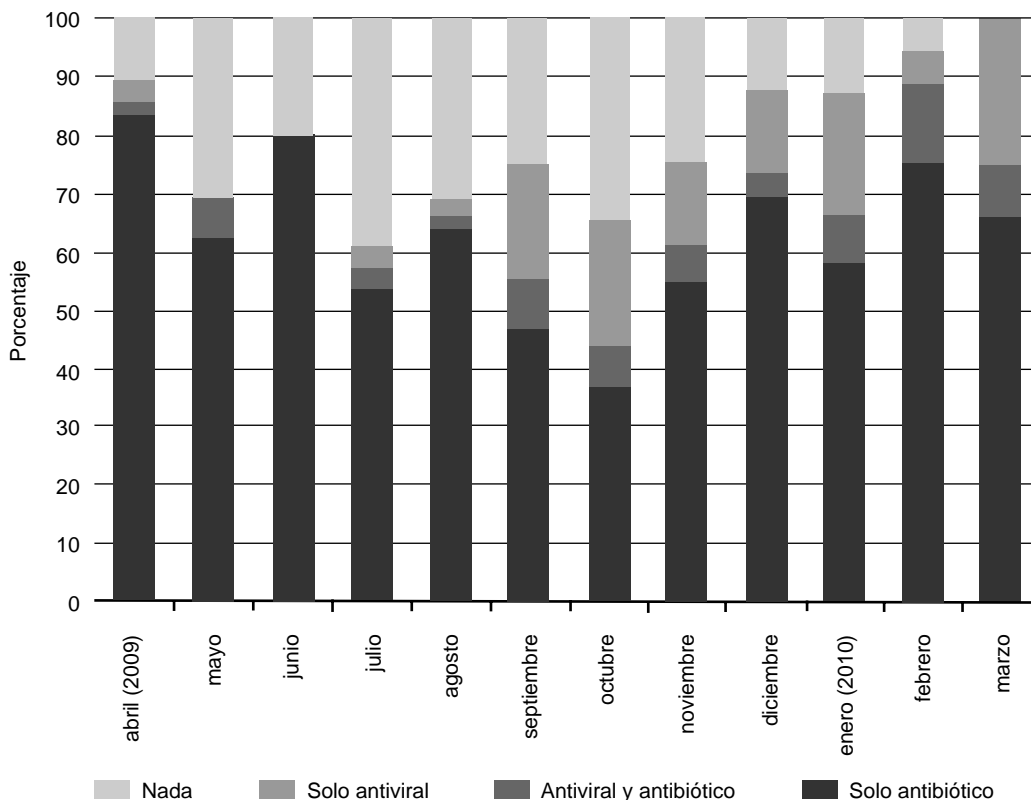


Figura 2. Proporción de pacientes que recibieron antibiótico, antiviral, ambos o ninguno durante la epidemia de influenza A H1N1 en México

Con el objetivo de establecer las diferencias entre los pacientes con la tríada clásica ($n = 338$ o 40 %) y aquellos con menor riesgo ($n = 500$ o 60 %), en el cuadro II se presentan las comparaciones en cuanto a la estrategia diagnóstica y el tratamiento recibido. Los grupos etarios difirieron según alta o baja sospecha de influenza. En el primer grupo poco más de 50 % fue escolar o adolescente, a diferencia de un predominio de preescolares en aquellos con baja sospecha.

Se realizó la prueba de pesquisa para influenza H1N1 a 733 pacientes, de los cuales 155 tuvieron resultados positivos: 120 (44.9 %) en los de alta sospecha y 35 (7.5 %) sin la tríada. Todos los niños con pruebas positivas recibieron oseltamivir. Además de los pacientes positivos, a siete con la tríada de alta sospecha y prueba de pesquisa negativa también se les prescribió oseltamivir. En poco menos de 60 % de ambos grupos además se prescribió un antibiótico, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Casi todos los pacientes recibieron un antipirético (cuadro II), ya que la fiebre fue el dato por el cual los menores fueron llevados al servicio de urgencias. En cuanto al uso de otros medicamentos, los antitusígenos fueron poco más prescritos a los niños sin la tríada clásica (diferencia estadísticamente significativa), así mismo los antihistamínicos en poco menos de una tercera parte e igualmente con predominio en los pacientes sin la tríada clásica.

En la figura 2 se observa el comportamiento médico en cuanto a la prescripción de antivirales y antibióticos en el transcurso del año a partir del inicio de la epidemia de influenza. En los primeros meses de la epidemia (abril-agosto) se prescribía antibióticos con mayor proporción (70 a 80 %), con un uso de antivirales en menos de 7 % y una tercera parte sin ninguno de los dos. Para septiembre y octubre la prescripción de antibióticos descendió a menos de 50 %, con un incremento de 20 a 25 % para la indicación de un antiviral. En este tiempo, la proporción de niños manejados solamente con medicamentos sintomáticos se mantuvo entre 30 y 35 %. Entre noviembre y febrero de 2010, el uso de antibióticos nuevamente se incrementó a 70 %; llama la atención que entre 10 y 15 % se haya indicado en conjunto con un antiviral. Por otro lado, se continuó prescribiendo antivirales a 20 a 25 % de los niños ingresados a urgencias. El hallazgo más significativo fue el descenso paulatino en el manejo exclusivo con sintomáticos. Para marzo de 2010 ningún paciente fue tratado solo con sintomáticos, todos recibieron antibiótico, antiviral o ambos.

En la figura 3 se presenta el efecto de la epidemia sobre el costo promedio de la atención de un niño con una infección respiratoria alta. Al inicio de la epidemia, el costo por atención era de aproximadamente \$1600.00 pesos; en la mayoría esto equivalía al costo de la atención más la indicación de un antibiótico. En el transcurso de la epidemia el costo se incrementó 24 %, es decir, alrededor de \$400.00 pesos más por la incorporación de la prueba de detección, aun cuando al final de la epidemia el costo final se equilibró entre el pago de un antiviral o un antibiótico. En la minoría de las ocasiones el costo fue mayor por la indicación de ambos.

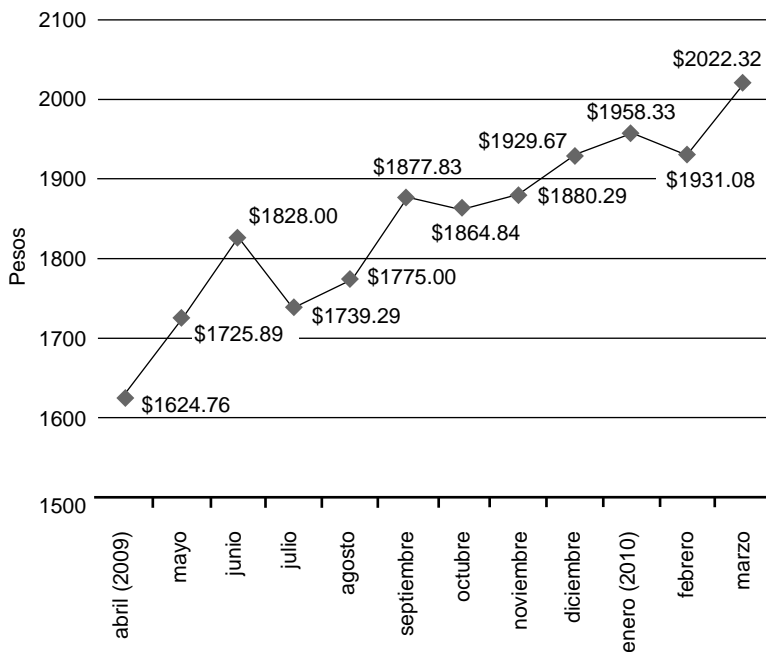


Figura 3. Costo promedio por atención de un niño con infección respiratoria alta en urgencias según meses del año de la epidemia de influenza H1N1

Discusión

Las epidemias generan cambios rápidos y adaptativos para su control. Muchos son decididos en periodos muy cortos y basados en la información que se va gestando con los hallazgos de los estudios previos o intercurrentes. Este trabajo es un análisis de la prescripción farmacológica en nuestro servicio de urgencias durante la epidemia de influenza, el efecto de ésta sobre la forma de estudiar a los pacientes y el cambio en las conductas terapéuticas.

Durante los primeros meses de iniciada la alerta epidemiológica se pudo observar el comportamiento habitual en el diagnóstico y manejo de los pacientes: en general no se realizaron estudios de pesquisa y predominó la indicación de antibióti-

cos en 60 % de los niños y el resto se maneja con tratamientos sintomáticos, tal como se recomienda en las diferentes guías nacionales e internacionales.^{4,10,13} En general, el manejo de antibióticos se dirige a infecciones faringoamigdalinas asociadas con odinofagia, fiebre y tos.¹³ El uso de antivirales no se justifica por la alta prevalencia del virus no influenza con pronóstico benigno.

Ante la alerta epidemiológica, dos recomendaciones fueron emitidas: identificar a los sujetos con alto riesgo de influenza y, sobre todo, aquellos con riesgo de enfermedad grave. En este sentido se consideró como alto riesgo de influenza aquellos con fiebre, cefalea y tos. Como se mostró en los resultados, esta sintomatología la presentó alrededor de 50 % de los niños en todo el periodo de estudio, es decir, aunque los casos aumentaron entre septiembre y diciembre, la proporción prácticamente se mantuvo constante. Lo anterior hizo pensar que no todos los pacientes tuvieron influenza. Estudios recientes han apoyado que los pacientes con riesgo de influenza fueron predominantemente los adultos o los niños menores de un año.^{14,15} Podemos afirmar que los pacientes con alta sospecha en nuestro hospital fueron los escolares y los adolescentes (cuadro I), si bien mostraron padecimientos no graves.

La segunda recomendación fue el estudio de los pacientes para la detección epidemiológica de los casos. Ésta se logró paulatinamente con la incorporación de la prueba rápida, la cual fue realizada solo en algunos casos al inicio de periodo de estudio, sin embargo, a partir de mayo se efectuó a todos los niños. Esta prueba, como se ha referido en investigaciones previas, tiene aceptable sensibilidad pero baja especificidad.⁵ Aproximadamente 70 % de los resultados fueron negativos, con mayor proporción de positividad en los pacientes con alto riesgo, pero solo alcanzó 45 %, por ello su indicación ha sido cuestionada para decidir el inicio de un antiviral.³ Sin embargo, sí genera la indicación de un antiviral en quienes tienen un resultado positivo. Esta decisión pudiera justificarse si el paciente se encuentra en una condición de riesgo por su edad o por enfermedad concomitante, en convivencia con sujetos de riesgo o para el control de la epidemia;^{3,10} es indudable que puede generar sobretratamiento, sin embargo, los médicos actuaron conforme a las recomendaciones de las autoridades sanitarias.

Lo más trascendente fue el cambio de una conducta menos agresiva al inicio, cuando se evaluaron solo los datos clínicos, a otra más activa con la realización de pesquisas a todo niño con infección respiratoria alta y con la indicación de un antiviral

o un antibiótico, que se tradujo en un incremento en el costo de atención, que si bien en promedio fue de 24 % más implicó un porcentaje por arriba de la inflación. Hasta el final de la epidemia no surgió una guía sobre la mejor evidencia y conducta; incorporar un antiviral fue una medida precautoria ante posibles episodios graves.

Los médicos suelen decidir sus estrategias de diagnóstico y tratamiento por diferentes razones. La ideal es bajo el razonamiento y buen juicio socioeconómico del médico, sin embargo, ante una sociedad cada vez más demandante y la presión social, no es raro optar por estrategias más agresivas con la finalidad de prevenir complicaciones. Durante la epidemia se tomaron decisiones terapéuticas más radicales ante la falta de información de las autoridades de salud.

Los resultados de este estudio no pueden ser extrapolados a los hospitales públicos, donde los estudios y tratamientos son más restrictivos, sin embargo, debido a la confluencia de pacientes atendidos por diferentes grupos médicos y médicos particulares, es posible que la situación descrita estuviera generalizada. La experiencia obtenida con esta revisión permitirá evaluar acciones ante futuras epidemias.

Referencias

1. Low D. Reducing antibiotic use in influenza: challenges and rewards. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(4):298-306.
2. Rothberg MB, Fisher D, Kelly B, Rose DN. Management of influenza symptoms in healthy children: cost-effectiveness of rapid testing and antiviral therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159(11):1055-1062. Disponible en <http://archpedi.ama-assn.org/cgi/reprint/159/11/1055>
3. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Antiviral therapy and prophylaxis for influenza in children. *Pediatrics* 2007;119(4):852-860. Disponible en <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/119/4/852>
4. Friedman MJ, Attia MW. Clinical predictors of influenza in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(4):391-394. Disponible en <http://archpedi.ama-assn.org/cgi/reprint/158/4/391>
5. Jennings LC, Skopnik H, Burckhardt I, Hribar I, Del Piero L, Deichmann KA. Effect of rapid influenza testing on the clinical management of paediatric influenza. *Influenza Other Respir Viruses* 2009;3(3):91-98.
6. Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, Klasner AE, Kimberlin DW. Impact of the rapid diagnosis of in-

- fluenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics* 2003;112(2):363-367. Disponible en <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/112/2/363>
7. Mitamura K, Sugaya N. Diagnosis and treatment of influenza—clinical investigation on viral shedding in children with influenza. *Uirusi* 2006;56(1):109-116.
 8. Uyeki TM. Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful test and antiviral treatment for influenza. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(2):164-177.
 9. Pierron S, Haas H, Berlioz M, Ollier L, Albertini M. Impact of rapid influenza test during influenza epidemic in all febrile children less than 6 years old in a pediatric emergency department. *Arch Pediatr* 2008;15(8):1283-1288.
 10. Instituto Mexicano del seguro Social. Guía de práctica clínica, prevención, diagnóstico y tratamiento de la influenza A H1N1. México: Instituto Mexicano del seguro Social; 2009. Disponible en http://www.imss.gob.mx/NR/rdonlyres/037AA1E9-530E-4E8B-882F-F8B6EA1D3233/0/GPC_InfluenzaA_H1N117092009.pdf
 11. Shun-Shin M, Thompson W, Heneghan C, Perera R, Harnden A, Mant D. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3172. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2724601/pdf/bmj.b3172.pdf>
 12. Balfour HH Jr, Englund J. Antiviral drugs in pediatrics. *Am J Dis Child* 1989;143(11):1307-1316.
 13. Jofré L. Tratamiento y profilaxis de influenza estacional en niños. *Neumol Pediatr* 2009;4(1):29-34. Disponible en <http://www.neumologia-pediatrica.cl/pdf/200941/200941.pdf#page=35>
 14. Echeverría-Zuno S, Mejía-Aranguré J, Mar-Obeso J, Grajales-Muñoz C, Robles-Pérez E, González-León M, et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *Lancet* 2009;374:2072-2079.
 15. Laguna-Torres VA, Benavides JG. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico. *Lancet* 2009;374(9707):2072-2079.