



ORIGINAL

Características clínicas de pacientes con infección por Influenza A (H1N1) 2009 y patología crítica

J.L. Pérez Navero^{a,*}, J. Rumbao Aguirre^b, A. Correas Sánchez^a,
N. Saldaña García^b, M.C. Muñoz-Villanueva^c e I. Ibarra de la Rosa^a

^a *Intensivos Pediátricos, Unidad de Gestión Clínica de Pediatría y sus Especialidades, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España*

^b *Enfermedades Infecciosas, Unidad de Gestión Clínica de Pediatría y sus Especialidades, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España*

^c *Unidad de Gestión Clínica de Pediatría y sus Especialidades, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España*

Recibido el 9 de junio de 2010; aceptado el 16 de septiembre de 2010

Disponible en Internet el 31 de diciembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Virus Influenza A (H1N1) 2009;
Cuidados intensivos pediátricos;
Síndrome de distrés respiratorio agudo;
Miocarditis fulminante

Resumen

Objetivos: Estudio retrospectivo observacional en niños ingresados con sospecha clínica de infección por el virus Influenza A (H1N1) 2009 entre los meses de octubre de 2009 y febrero de 2010, haciendo especial énfasis en los que requirieron tratamiento intensivo.

Material y métodos: Se analizaron factores de riesgo, síntomas, evolución, complicaciones, mortalidad, tiempo de negativización de RT-PCR Influenza A (H1N1) 2009, estancia media y duración del tratamiento con Oseltamivir, comparando pacientes críticos (grupo I) con el resto de hospitalizados (grupo II).

Resultados: Ingresaron 38 niños con una edad media de $5,3 \pm 4,6$ años. Seis precisaron cuidados intensivos, presentando el 83,3% factores de riesgo de complicaciones para virus Influenza A (H1N1) 2009 frente al 62,5% en el grupo II. El síntoma predominante fue la fiebre $>38^\circ\text{C}$ (92,1%); la sintomatología respiratoria fue significativamente más frecuente en el grupo I (83,3% vs. 21,9%; $p < 0,01$). Dos de los pacientes críticos precisaron ventilación mecánica por síndrome de distrés respiratorio agudo; un paciente con insuficiencia respiratoria crónica reagudizada respondió favorablemente a oxigenoterapia de alto flujo. Un paciente precisó oxigenación de membrana extracorpórea por shock cardiogénico secundario a miocarditis fulminante, evolucionando a fallo multiorgánico y muerte cerebral. Se mantuvo oseltamivir 8,6 días en el grupo I y 4,5 días en el grupo II ($p < 0,05$), comprobándose un tiempo medio de negativización de la RT-PCR de 7 ± 2 días en el conjunto de la serie. La estancia media fue significativamente mayor en el grupo I ($p < 0,001$). Dos pacientes ingresados en UCIP fallecieron.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ucip.hrs.sspa@juntadeandalucia.es (J.L. Pérez Navero).

KEYWORDS

Influenza A (H1N1);
Paediatric intensive
care;
Acute respiratory
distress syndrome;
Fulminant
myocarditis

Conclusiones: La presencia de factores de riesgo aumenta la probabilidad de evolución desfavorable, con una mortalidad significativa en los pacientes que precisaron cuidados intensivos. La monitorización de la RT-PCR podría ayudar a establecer la duración de las medidas de aislamiento.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Clinical characteristics of patients with infection due to Influenza A (H1N1) 2009 and critical pathology

Abstract

Objective: Retrospective, observational study in children hospitalized due to Influenza A (H1N1) between October 2009 and February 2010, emphasizing on those who required intensive therapy. **Material and methods:** Risk factors, symptoms, course, complications, mortality, time of disappearance of RT-PCR Influenza A (H1N1), average length of stay and duration of treatment with oseltamivir, were studied, comparing critically ill patients (group I) with the rest of hospitalized patients (group II).

Results: A total of 38 children, with a mean age of 5.03 ± 4.6 years were admitted during the study period. Six patients required intensive care, 83.3% had risk factors for influenza A (H1N1) compared with 62.5% in group II. Fever $> 38^\circ\text{C}$ was the predominant symptom (92.1%). Respiratory symptoms were significantly more frequent in group I (83.3% vs. 33.6; $P < .01$). Two critically ill patients required mechanical ventilation due to ARDS (acute respiratory distress syndrome). One patient with exacerbation of chronic respiratory failure responded favourably to high-flow oxygen. One patient developed fulminant myocarditis and required ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) because of secondary cardiogenic shock, which developed into multiple organ dysfunction and brain death. Oseltamivir therapy was given for an average of 8.6 days in group I and 4.5 days in group II ($P < .05$), checking the negativity of RT-PCR Influenza A (H1N1) in 7 ± 2 days. The average stay was significantly higher in group I. Two patients admitted to PICU died.

Conclusions: The presence of risk factors increases the likelihood of unfavourable outcome: high mortality among patients requiring intensive care. Monitoring of RT-PCR Influenza A (H1N1) could help establish the duration of isolation measures.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Durante la reciente pandemia producida por el nuevo virus Influenza A (H1N1) 2009 se ha observado una incidencia elevada de hospitalizaciones en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP)¹. Dado que existen algunas controversias²⁻⁴ con respecto al manejo de estos pacientes en lo referente al diagnóstico, tratamiento y medidas de aislamiento a adoptar, consideramos de interés mostrar nuestra experiencia. El objetivo de nuestro estudio es describir la casuística de los pacientes con diagnóstico de infección por virus Influenza A (H1N1) 2009 recogida en nuestro hospital.

Material y métodos

Estudio descriptivo y analítico observacional, retrospectivo de los pacientes críticos con sospecha clínica de infección por virus Influenza A (H1N1) 2009 (grupo I), en relación con los ingresados por esta patología en plantas de hospitalización (grupo II), durante el periodo comprendido entre el 1 de octubre de 2009 hasta el 1 de febrero de 2010. El diagnóstico fue confirmado mediante RT-PCR (PCR en tiempo real)

en muestras obtenidas en lavado nasofaríngeo y/o lavado broncoalveolar, utilizando el equipo comercial Proflu® (Gen-Probe Prodesse, Inc, Waukesha, WI, USA), considerando un resultado positivo cuando el *crossing point* superó 30 U de fluorescencia entre los ciclos 15 y 38 de la PCR.

Se analizaron datos demográficos (edad, sexo), la presencia de factores de riesgo³ (tabla 1), la presentación clínica, el tiempo desde el inicio del cuadro hasta el ingreso hospitalario, la duración del tratamiento y la estancia hospitalaria, así como el tiempo hasta la negativización de la RT-PCR, realizando prueba de control sobre el 5-7 día de evolución en los pacientes críticos y ocasionalmente en el resto, en función de su evolución.

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa SPSS versión 18.0.0 para Windows. Los resultados se presentaron, para variables cuantitativas, como media \pm desviación estándar y ocasionalmente como mediana \pm rango intercuartílico (IDQ); los resultados para variables cualitativas se expresan como recuentos y porcentajes. La comparación de medias entre ambos grupos (ingresados en planta frente a ingresados en UCIP) se realizó mediante la U de Mann-Whitney, calculando los estadísticos chi-cuadrado o Fisher en las tablas de contingencia para la comparación de porcentajes.

Tabla 1 Factores de riesgo para desarrollar Gripe A complicada**Respiratorios**

Fibrosis quística, asma moderada-grave, displasia broncopulmonar, neuropatías u otras enfermedades pulmonares crónicas con hipoxia

Cardiológicos

Cardiopatías con posible descompensación

Metabólicos

Diabetes mellitus, obesidad mórbida, academias orgánicas, insuficiencia suprarrenal

Inmunológicos

Procesos oncológicos, trasplantes, drepanocitosis, infecciones por VIH, tratamiento crónico con corticoides sistémicos, asplenia (anatómica o funcional), inmunodeficiencias primarias o secundarias

Neurológicos

Encefalopatía moderada-grave, parálisis cerebral, enfermedad neuromuscular, lesión medular

Miscelánea

Hemoglobinopatías y anemias moderadas-graves, tratamiento crónico con ácido acetilsalicílico, insuficiencia renal crónica moderada-grave, hepatopatía crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, grandes prematuros en el primer año de vida, adolescentes embarazadas o cualquier proceso que altere la función respiratoria, que incremente el riesgo de aspiración o disminuya la eliminación de secreciones del árbol respiratorio

Fuente: Protocolo de manejo de la Insuficiencia Respiratoria Aguda Grave en pacientes con Neumonía Viral Primaria por el nuevo virus de la Gripe A (H1N1) en UCI³.

Resultados

Durante este periodo se diagnosticaron 38 casos de infección por Influenza A (H1N1) 2009. De estos, el 15,8% (6 niños) precisaron ingreso en UCIP.

Globalmente, factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones por el virus pandémico estaban presentes en el 65,8% (25/38) de los niños ingresados, principalmente por patología neurológica y respiratoria crónica. El síntoma clínico más prevalente fue la presencia de fiebre, en un 92,1% de los casos, además de sintomatología gripal (malestar general, mialgia, cefalea) en el 73,7% de la serie y clínica respiratoria (dificultad respiratoria, tos, aumento de secreciones respiratorias) en el 31,6%. En las tablas 2 y 3 se indican los datos clínicos-evolutivos más relevantes de los pacientes ingresados en planta y en UCIP. La presencia de factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones por el virus pandémico se detectó en el 62,5% de los pacientes ingresados en planta, frente al 83,3% de enfermos que precisaron ingreso en UCIP; esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, sí fueron significativas las diferencias observadas entre ambos grupos

en relación con la clínica predominante, la presencia de síntomas generales o de patología respiratoria y la aparición de complicaciones (tabla 2).

La mediana de tiempo tras el inicio de la clínica hasta el ingreso hospitalario fue de 2 días (IDQ 2). Todos los pacientes críticos ingresaron directamente en UCIP salvo un caso procedente de planta de hospitalización. Recibieron tratamiento con oseltamivir 36 de los 38 pacientes (94,7%). En dos pacientes no se indicó el antiviral: en uno por ser un recién nacido y en otro por presentar insuficiencia renal grave en el contexto de un síndrome hemolítico-urémico familiar. Se realizaron estudios de control de RT-PCR virus Influenza A (H1N1) en 7 pacientes (5 pacientes ingresados en UCIP y 2 de los ingresados en planta), con un tiempo medio de negativización de 7 ± 2 días. La duración media del tratamiento con oseltamivir en los pacientes de UCIP fue de 8,6 días, frente a los 4,5 días de los que ingresaron en la planta de hospitalización ($p < 0,05$). Ello fue debido fundamentalmente a la gravedad de la clínica en los pacientes de UCIP y a la persistencia en éstos de la positividad de la prueba de RT-PCR.

La estancia media de los pacientes ingresados en planta de hospitalización fue de $6 \pm 3,4$ días, frente a $22 \pm 9,5$

Tabla 2 Datos demográficos y clínicos de los pacientes con Influenza A (H1N1) ingresados en plantas de hospitalización y en UCIP

	Ingreso en planta (32 pacientes)	Ingreso en UCIP (6 pacientes)	p*
Género masculino	19 (59,4%)	3 (50%)	0,682
Factores de riesgo presentes	20 (62,5%)	5 (83,3%)	0,643
Fiebre	31 (96,9%)	4 (66,7%)	0,059
Síntomas generales	26 (81,3%)	2 (33,3%)	0,031
Síntomas respiratorios	7 (21,9%)	5 (83,3%)	0,008
Síntomas gastrointestinales	5 (15,6%)	2 (33,3%)	0,302
Síntomas neurológicos	1 (3,1%)	0 (0%)	1,000
Complicaciones	11 (34,4%)	6 (100%)	0,004
Evolución clínica desfavorable	1 (3,1%)	2 (33,3%)	0,059

* p = nivel de significación.

Tabla 3 Datos demográficos y pruebas complementarias de los pacientes con Influenza A (H1N1) ingresados en plantas de hospitalización y en UCIP

UCIP	N	Media	DS	Valor p*
<i>Edad (años)</i>				
No	32	4,5	4,3	0,207
Sí	6	7,6	5,7	
<i>Tiempo (días)</i>				
No	30	2,0	1,7	0,795
Sí	6	2,2	1,4	
<i>Hb (g/dl)</i>				
No	27	12,1	2,1	0,173
Sí	6	10,7	2,6	
<i>Leucocitos (10³/μl)</i>				
No	27	11431,8	14711,1	0,513
Sí	6	14271,7	10306,1	
<i>Neutrofilos totales (10³/μl)</i>				
No	27	5034,4	2845,2	0,235
Sí	6	9703,3	8419,0	
<i>Linfocitos totales (10³/μl)</i>				
No	27	2480	1695,7	0,575
Sí	6	3161,7	2608,4	
<i>AST (U/L)</i>				
No	14	59,2	55,0	0,610
Sí	5	197,6	305,2	
<i>ALT(U/L)</i>				
No	12	30,9	18,9	0,751
Sí	5	55,4	71,2	
<i>Plaquetas (10³/μl)</i>				
No	27	254781	137134	0,263
Sí	6	252333	295822	
<i>Proteína C reactiva (mg/L)</i>				
No	20	29,5	60,2	0,154
Sí	5	47,6	57,2	
<i>Actividad protombina (%)</i>				
No	7	89,0	11,8	0,199
Sí	6	72,5	29,5	
<i>Procalcitonina (ng/L)</i>				
No	9	0,4	0,8	0,352
Sí	4	2,7	4,7	
<i>Negativización RT-PCRc (días)</i>				
No	2	5,5	2,1	0,064
Sí	5	8,2	1,1	
<i>Tratamiento con oseltamivir (días)</i>				
No	30	4,8	0,9	0,002
Sí	6	8,7	5,3	
<i>Estancia (días)</i>				
No	31	6,4	3,4	0,001
Sí	6	22,5	9,5	

* p: nivel de significación.

días (máximo 33 días) de los pacientes ingresados en UCIP ($p < 0,001$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los datos analíticos que pudieran predecir el ingreso en UCIP (tabla 3).

En la tabla 4 se recogen las características clínicas y evolutivas de los pacientes críticos ingresados en UCIP con diagnóstico de infección por virus influenza A (H1N1) 2009, así como la necesidad de soporte intensivo.

Tres pacientes desarrollaron síndrome de distrés respiratorio agudo, precisando ventilación mecánica invasiva dos de ellos (en uno fue necesario indicar ventilación oscilatoria de alta frecuencia, falleciendo finalmente), el tercero se trató con alto flujo de oxígeno. En un paciente, con encefalopatía hipóxico-isquémica previa, fue necesaria la práctica de traqueotomía para el destete de la ventilación mecánica. Un cuarto paciente, con neumopatía crónica y bronquiectasias tras corrección de atresia esofágica, sufrió una grave reagudización de su insuficiencia respiratoria, y fue tratado con éxito con oxigenoterapia de alto flujo (flujos de O₂ >20 lpm).

Un paciente de 7 años desarrolló una miocarditis fulminante como forma de presentación de Influenza A (H1N1) 2009, con shock cardiogénico refractario a inotrópicos y vasodilatadores, indicándose oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO) veno-arterial. Finalmente evolucionó a disfunción multiorgánica y muerte cerebral.

Por último, la paciente con síndrome hemolítico-urémico familiar tuvo una insuficiencia respiratoria leve, que mejoró con oxigenoterapia de alto flujo. Se detectó coinfección en 39,5% de la serie, con hemocultivos positivos en el 13,2% (Estafilococos coagulasa negativos, que se objetivaron simultáneamente tanto en hemocultivos obtenidos por punción directa como por catéter), virus respiratorios distintos de Influenza A (H1N1) 2009 en el 10,5%, y otras infecciones en el 15,8% (neumonía por neumococo, aspergilosis pulmonar, infección urinaria por *E. coli*). Dos de los pacientes ingresados en UCIP desarrollaron neumonía nosocomial asociada a ventilación mecánica.

En relación con los paciente ingresados en planta de hospitalización con diagnóstico de infección por Influenza A (H1N1) 2009, la complicación más prevalente fue neumonía en 8 casos (25%) seguido de miositis y gastroenteritis aguda en dos casos.

En todos los casos se siguieron las recomendaciones de aislamiento del Ministerio de Sanidad³, sin evidenciarse diseminación de la infección al resto de pacientes ingresados en UCIP ni entre el personal sanitario.

Discusión

Tras el inicio en abril de 2009 de la pandemia por el virus influenza A H1N1, con más repercusión en la población pediátrica y adultos jóvenes que la gripe estacional habitual¹⁻⁷, resulta de interés el análisis de las características clínicas y evolutivas de los pacientes pediátricos críticos, ya que esta patología podría tener una morbimortalidad elevada.

En nuestra serie no hubo diferencias significativas con respecto a la edad, el sexo ni el tiempo de evolución del cuadro hasta la consulta al hospital, entre los grupos de

Tabla 4 Datos clínicos y evolutivos de los pacientes ingresados en UCIP

	Mujer (8 años)	Varón (35 meses)	Varón (17 años)	Varón (7 años)	Mujer (10 años)	Mujer (8 meses)
Antecedentes personales	Síndrome de Angelman Trastorno de la deglución Neuropatía crónica	Encefalopatía grave por meningitis neonatal Epilepsia	Atresia esofágica. RGE y neuropatía crónica Bronquiectasias	No	Síndrome hemolítico urémico familiar	Encefalopatía hipóxico- isquémica neonatal
SDRA Soporte respiratorio	Al ingreso VMC (21 días) Alto flujo O ₂ 6 días	Al ingreso VAFO (20 días)	En la evolución Alto flujo O ₂ (23 días)	No VMC (5 días)	No Alto flujo O ₂ (3 días)	No VMC (45 días) VNI: BIPAP CPAP, alto flujo O ₂ Traqueotomía
Disfunción hemodinámica	Leve/moderada (volumen y dopamina)	Moderada/ severa (volumen, dopamina y adrenalina)	No	Shock cardiogénico refractario por miocarditis fulminante (dopamina, adrenalina, noradrenalina levosimendan y ECMO)	No	No
Disfunción metabólico-renal	No	Diabetes insípida	No	Insuficiencia renal HDFVVC	Sí (HDFVVC)	No
Disfunción hematológica	Plaquetopenia Leucopenia	No	Leucopenia. Trombocitopenia	Coagulopatía	Anemia Plaquetopenia	No
Complicaciones	SDRA severo Neumonía nosocomial (Enterococo)	SDRA severo Bajo gasto cardiaco	Neumonía. SDRA	FMO Muerte encefálica	Derrame pleural Neumonía Crisis hemolítica	Neumonía nosocomial (<i>Pseudomonas</i> , <i>Klebsiella</i>) Gastrostomía
Evolución	Alta a planta	Exitus	Alta a planta	Exitus	Alta a planta	Alta a planta

BIPAP: ventilación con presión controlada combinada con respiración espontánea; CPAP: presión positiva continua en vía aérea; ECMO: oxigenación de membrana extracorpórea; FMO: fallo multiorgánico; HDFVVC: hemodiafiltración veno-venosa continua; VNI: Ventilación no invasiva.

RGE: reflujo gastroesofágico; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; VAFO: ventilación oscilatoria de alta frecuencia; VMC: ventilación mecánica convencional.

pacientes que ingresaron en plantas de hospitalización y los que lo hicieron en UCIP. El porcentaje de pacientes que recibieron soporte intensivo respecto al total de ingresados en el hospital con diagnóstico de infección por virus influenza A (H1N1) 2009 es similar al de otras series publicadas^{5,6}.

De acuerdo con las experiencias publicadas⁶⁻⁹, la mayoría de los pacientes graves de nuestra serie presentaban factores de riesgo de mala evolución, siendo el más destacable la patología respiratoria previa. No obstante, es de señalar el caso de un paciente que desarrolló miocarditis fulminante sin factores de riesgo previo. Como se ha descrito por otros autores¹⁰⁻¹², en situaciones de miocarditis fulminante con shock cardiogénico refractario a aminas, es importante indicar ECMO precoz¹³⁻¹⁵.

La duración del tratamiento con oseltamivir en los pacientes críticos es controvertida. Si bien se asume una duración mínima de 5 días, pudiéndose ampliar a 14 en el caso de neumonía con mala evolución, en el paciente pediátrico no está aún bien establecido^{3,4,16}. La excreción prolongada del virus Influenza A no es rara, siendo más frecuente en los sujetos con enfermedad de base y complicaciones¹⁷. Aunque la monitorización del ARN viral para establecer la duración del tratamiento es discutible, el criterio fundamental para mantener el tratamiento con Oseltamivir debe ser clínico. Es interesante indicar que en nuestra serie la media de días para la negativización de la RT-PCR se situó en torno a los 7-8 días. Consideramos este hecho importante por la repercusión en la duración de las medidas de aislamiento a adoptar^{3,4}.

Aunque en nuestra experiencia (limitada a 2 pacientes en la serie) la oxigenoterapia de alto flujo fue una alternativa eficaz a la ventilación no invasiva y no se observaron casos secundarios de diseminación, su uso debería restringirse a aquellos casos en los que su empleo se considere estrictamente necesario y siempre extremando las medidas de precaución para evitar la transmisión nosocomial de los virus influenza^{3,16}.

La mortalidad observada en esta serie entre los niños ingresados en UCIP a causa de infección por virus Influenza A (H1N1)2009 fue elevada (33,3%), especialmente si consideramos que a pesar de la complejidad de los pacientes habitualmente ingresados en nuestra UCIP (que asiste a postoperatorio de cirugía cardiovascular neonatal, pacientes onco-hematológicos y trasplantes de órganos sólidos) la mortalidad habitual esta situada en 7,2%. No obstante, este resultado debe valorarse con precaución debido a que el número de niños hospitalizados en UCIP fue pequeño. Es muy conveniente la creación de un registro nacional de fallecidos por virus Influenza A (H1N1)2009 para corroborar los datos obtenidos en nuestra casuística.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Libster R, Bugna J, Coviello S, Hijano DR, Dunaiewsky M, Reynoso N, et al. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. *N Engl J Med*. 2010;7:45-55.
2. Jain R, Goldman RD. Novel influenza A (H1N1): clinical presentation, diagnosis, and management. *Pediatr Emerg Care*. 2009;25:791-6.
3. Protocolo de manejo de la Insuficiencia Respiratoria Aguda Grave en pacientes con Neumonía Viral Primaria por el nuevo virus de la Gripe A (H1N1) en UCI. Ministerio de Sanidad y Política Social. Agosto 2009.
4. Marés J, Rodrigo C, Moreno Pérez D, Cilleruelo MJ, Barrio F, Buñuel JC, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la gripe en Pediatría (2009-2010). *An Pediatr (Barc)*. 2010;72, 144.e1-e12.
5. Eiros JM, Pérez-Rubio A, Castrodeza J. Gripe 2009-2010 en pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:448-9.
6. Caprotta G, González Crotti P, Primucci Y, Alesio H, Esen A. Influenza A H1N1 respiratory infection in an intensive care unit in Argentina. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:62-6.
7. Halasa NB. Update on the 2009 pandemic influenza A H1N1 in children. *Curr Opin Pediatr*. 2010;22:83-7.
8. Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, López-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Hernández M, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med*. 2009;13:674-9.
9. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. *JAMA*. 2009;302:1872-9.
10. Bocchini Jr JA, Bernstein HH, Bradley JS, Brady MT, Byington CL, Fisher MC, et al. Policy statement-recommendations for the prevention and treatment of influenza in children, 2009-2010. *Pediatrics*. 2009;124:1216-26.
11. Baruteau AE, Boimond N, Ramful D. Myocarditis associated with 2009 influenza A (H1N1) virus in children. *Cardiol Young*. 2010;20:351-2.
12. Al-Amoodi M, Rao K, Rao S, Brewer JH, Magalski A, Chhatrwalla AK. Fulminant myocarditis due to H1N1 influenza. *Circ Heart Fail*. 2010;1:e7-9.
13. Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, et al. Influenza Investigators. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*. 2009;302: 1888-95.
14. Bratinsák A, El-Said HG, Bradley JS, Shayan K, Grossfeld PD, Cannavino CR. Fulminant myocarditis associated with pandemic H1N1 influenza A virus in children. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:928-9.
15. Preparación y respuesta ante la pandemia de gripe Versión 11 Adaptación a la situación epidemiológica y clínica. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. 28 de noviembre de 2009.
16. Sato M, Hosoya M, Kato K, Suzuki H. Viral shedding in children with influenza virus infections treated with neuraminidase inhibitors. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;10:931-2.