

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.
PLAN ÚNICO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”
ESPECIALIDAD EN INFECTOLOGÍA
UNIDAD 405



PROTOCOLO DE TESIS:

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DEL BROTE DE INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA
TIPO INFLUENZA DURANTE EL PERIODO INVERNAL 2013 – 2014 POR EL
SERVICIO DE INFECTOLOGIA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.**

Que presenta: **Mario Fernando Yáñez Cabrera**, residente del 2º año de la especialidad en **INFECTOLOGÍA** para obtener el título de **ESPECIALISTA** en Infectología.

Autor/Alumno

Mario Fernando Yáñez Cabrera

Residente de 2º año de la especialidad de Infectología, Facultad de Medicina, UNAM. Servicio de Infectología, Unidad 405. Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” S.S.A.

Tutor(es):

Dra. Graciela Solache Alcaraz

Médico adscrito al servicio de Infectología, Unidad 405. Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” S.S.A.

Dr. César Rivera Benítez

Jefe del servicio de Infectología, Unidad 405. Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” S.S.A.

Estudio Observacional descriptivo retrolectivo de reporte de casos durante el periodo invernal comprendido entre Noviembre 2013 a Febrero 2014 en el servicio de Infectología del Hospital General de México.

Ciudad Universitaria, México Distrito Federal a 21 Julio de 2014.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.

PLAN ÚNICO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

UNIDAD 405 INFECTOLOGÍA

DR. CÉSAR ATHIÉ GUTIÉRREZ

DIRECTOR GENERAL DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

DR. FELIPE F. SANDOVAL MAGALLANES

DIRECTOR GENERAL ADJUNTO MÉDICO DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

DR. JOSÉ FRANCISCO GONZÁLEZ MARTÍNEZ

DIRECTOR DE EDUCACIÓN Y CAPACITACIÓN EN SALUD DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

DRA. MARÍA DEL CARMEN CEDILLO PÉREZ

JEFA DEL DEPARTAMENTO DE POSGRADO DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

DR. CÉSAR RIVERA BENÍTEZ

JEFE DE DEL SERVICIO, UNIDAD 405 INFECTOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO Y
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGÍA, UNAM.

DRA. GRACIELA SOLACHE ALCARAZ

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA, UNIDAD 405 HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO Y ASESOR DE TESIS.

DR. MARIO FERNANDO YÁÑEZ CABRERA

ALUMNO DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN INFECTOLOGÍA. FACULTAD DE MEDICINA,
UNAM.

Agradecimientos

A mi familia...

A la Universidad Nacional Autónoma de México...

Al Hospital General de México y sus valiosos pacientes...

A mis compañeros...

A mis maestros...

Índice

Introducción.....	1
Marco Teórico.....	5
Justificación.....	7
Pregunta de investigación.....	8
Hipótesis y Objetivos.....	8
Material y Métodos.....	9
Resultados.....	15
Análisis y conclusiones.....	17
Bibliografía.....	19

Introducción

Las infecciones agudas del tracto respiratorio dan cuenta de la mayor cantidad de enfermedades por infecciones en todo el mundo. Son la enfermedad más prevalente en seres humanos y por tanto son la principal causa de atención médica en todos niveles de atención del planeta. En los últimos años se han presentado nuevos brotes epidémicos con características clínicas diferentes entre sí. En 2009 se presentó una de las epidemias por influenza con mayor impacto socio-médico; inicialmente en Norteamérica rápidamente se extendió al resto del mundo. Relacionada con el virus (AH1N1) que provocó la epidemia por influenza de 1918, el de 2009 exigió a los servicios de salud en México y en el mundo a todos niveles. Las experiencias e información obtenidos permitieron establecer programas de contención y atención tanto a pacientes ambulatorios como en aquellos que ameritaron hospitalización¹. Desde ese año y hasta la fecha, nuevos brotes de la enfermedad se han presentado de forma relacionada o bien como parte del repunte observado en los periodos invernales de todas las infecciones respiratorias. Actualmente es bien sabido que es en este periodo estacional cuando más ingresos hospitalarios por infección respiratoria aguda se presentan, así como una mayor tasa de mortalidad en quienes ingresan por esta causa. Se calcula que un 20% de las muertes relacionadas a infección respiratoria aguda es por causada por algún virus de influenza², así mismo la distribución puede variar dependiendo el grupo etario al que se evalúe.

La influenza es una infección viral aguda que afecta principalmente al tracto respiratorio superior pero que en ocasiones puede afectar (no infrecuentemente) el tracto respiratorio inferior. Es causada por un orthomixovirus cuyo genoma está integrado por ocho segmentos de ARN monocatenario que codifica 11 proteínas. Pueden ser partículas esféricas y medir de 80 a 120 nm o tener forma de filamentos con un tamaño mayor. La envoltura viral esta formada por la membrana plasmática de la célula hospedero y contiene proteínas virales tales como neuraminidasas (NA), hemaglutininas (HA) y proteínas llamadas de matriz. En el interior de la partícula viral hay una esfera o nucleocápside con un diámetro de 9 a 15 nm formada por la proteína viral M1 y contiene el genoma viral. De hecho, es en base a las primeras dos proteínas en las que se basa la clasificación de los virus influenza tipo -A- a nivel fenotípico y por diferentes métodos. Como ya se dijo su genoma viral es de RNA de cadena sencilla, de sentido negativo (es el molde a partir del cual se sintetiza el RNA mensajero viral). Los virus de influenza tipos A y B poseen 8 segmentos de RNA, los tipo C 7. Cada segmento de RNA está asociado a varias nucleoproteínas que impiden la formación de estructuras secundarias, y a una RNA polimerasa, por sus extremos 5' y 3'. Cada uno codifica para un polipéptido, con excepción de los segmentos denominados M y NS. Como todos los virus; la replicación es nuclear pero la infección viral se inicia con el enlace de la HA a un receptor de membrana que contienen residuos terminales de ácido neuramínico. El virus se internaliza en un endosoma y posteriormente las ribonucleoproteínas se liberan en el citoplasma. Subsecuentemente, estas pasan por los poros nucleares al núcleo para la transcripción (síntesis de RNA mensajero viral) y la replicación que son mediadas por la RNA polimerasa viral. La síntesis de las proteínas virales la lleva a cabo la célula. Los componentes proteicos necesarios para la formación de las ribonucleoproteínas y la nucleocápside se exportan al núcleo celular. Las proteínas virales

de la envoltura se transportan y modifican en el aparato de Golgi para finalmente ser insertadas en la membrana celular. El ensamblaje final de la partícula viral es un proceso no bien comprendido. La liberación de la partícula viral produce lisis celular³. Este virus es fácilmente transmisible entre los mamíferos, en los que causa enfermedad de vías respiratorias, por aerosoles generados al toser o estornudar, y en las aves, en las que genera enfermedad del tracto digestivo, a través de las heces. La infección ocurre tras el contacto con fluidos biológicos o superficies contaminados por el virus. En estas últimas es importante señalar que, en condiciones adecuadas de humedad y temperatura, el virus puede sobrevivir de horas a días, sin embargo, se inactiva fácilmente con desinfectantes y detergentes, así como con luz ultravioleta⁴.

Son muchos los factores involucrados en la fisiopatogenia de la enfermedad por Influenza. Particularmente por influenza tipo A ya que no sólo es la causante de la mayoría de epidemias por influenza, si no también de las formas clínicas más graves por una enfermedad respiratoria aguda viral. El genoma de virus posee una RNA polimerasa incapaz de corregir errores de lectura motivo por el cual los virus acumulan una cantidad importante de mutaciones puntuales de tipo aminoácido por aminoácido lo que finalmente culmina la presencia de los denominados “shift” y “drift” inmunológico. Estos términos se utilizan para describir el fenómeno por el cual hay modificaciones conformacionales de un mismo tipo de hemaglutinina y/o neuroaminidasa que son suficientes para alterar el reconocimiento inmunológico por parte del hospedero. Este último denominado “drift” inmunológico. En el caso del Shift, existe una sustitución total del complejo proteínico en su serotipo, y que puede ser tanto por mutaciones como por duplicaciones o inserciones pero que finalmente traduce el mismo efecto fenotípico: Incapacidad por parte de las células de defensa del hospedero para reconocer al virus⁵.

A nivel clínico hay replicación viral en células del epitelio respiratorio tanto superior como inferior, siendo más común el primero. El cuadro típicamente descrito es caracterizado por ataque al estado general, fiebre, inyección conjuntival, coriza, tos seca, astenia, adinamia, dolor muscular, cefalea intensa, y en menos medida o como síntomas acompañantes, dolor abdominal, náusea, vómito y diarrea (de forma menos frecuente). Las infecciones primarias del epitelio bronquial y/o pulmonar son menos frecuentes sin embargo suelen ser las que más trascendencia clínica tiene por la elevada morbimortalidad que provocan. En una serie de 76 autopsias Mulder & Hers describieron los hallazgos tisulares relacionados a neumonía por influenza virus. En 58 de ellos se corroboró la presencia del virus. Los principales hallazgos fueron el edema del espacio subepitelial así como de la lámina propia, La vacuolización de neumocitos y la presencia de células pro inflamatorias del tipo Nk, macrófagos activados y linfocitos T CD8+⁵. Actualmente se sabe que la producción de citosinas tales como TNF α , INF γ e Il1, 2, 6 entre otros. Esto provocó un estado de inflamación no sólo a nivel local, si no también sistémico. Las alteraciones de la barrera alveolo-capilar y principalmente nivel del intersticio son las responsables de las alteraciones en la hematosis traducida clínicamente como hipoxemia / hipercarbia^{5,6}.

La activación de esta cascada pro inflamatoria es la responsable de la elevación de determinantes biológicos que nosotros usamos para evaluar el grado de severidad de una infección por influenza. CK, DHL, procalcitonina y mioglobina, entre otros; han sido descritos como marcadores de severidad en pacientes con influenza. Cabe señalar que si bien su especificidad como correlator de severidad es buena su falta de sensibilidad en ocasiones hace que no sean determinados de forma inicial de forma protocolaria^{5,6}.

El estado inflamatorio loco-regional (microtisular) es tan severo que altera toda microfisiología favoreciendo un ambiente propicio para la colonización bacteriana agregada complicado aún más la función respiratoria⁷. La neumonía bacteriana post-influenza incluyendo la neumonía asociada a ventilación mecánica asistida es responsable de la mayor parte de las complicaciones así como de la mortalidad asociada en pacientes con influenza. Se encuentra establecido que las infecciones por microorganismos gramnegativos como *A. baumannii complex* y *P. aeruginosa* tienen un efecto sinérgico en la morbimortalidad de los pacientes hospitalizados por Infección respiratoria aguda tipo influenza. *S. aureus* es reconocido actualmente por ser el principal agente que complica las neumonías por influenza con los consecuentes resultados que impactan tanto en la mortalidad (RR 5.6 p < .05), secuelas, y estancia en unidades de cuidados intensivos y general. De aquí se parte en la justificación del uso de antibióticos en pacientes con influenza complicada⁷.

El uso de antivirales inicia avanzada la segunda mitad del siglo 20. Los primeros fármacos empleados para el tratamiento de la influenza (e infecciones agudas de vías aéreas superiores/inferiores en general). Fueron los antagonistas de canales M2 representados por amantadina y rimantadina; los primeros en utilizarse para tratar las infecciones por virus de la influenza. Estos fármacos actúan bloqueando el desnudamiento del virus de modo que no puedan internalizar su material genético a la célula diana. En la actualidad esta descrita una resistencia para las formas no epidémicas (estacionales) menor al 30%, contrastando con lo reportado para virus estacionales y/o nuevos donde se han reportado (cómo es el caso de la influenza AH1N1pdm09 referida como pandémica) tasas de resistencia de hasta 90%. Así mismo en los cuadros graves con complicaciones severas incluyendo neumonía el uso de éstos dos fármacos no ha reportado beneficio ni en la morbilidad ni en la mortalidad⁸.

La aparición de los inhibidores de la neuroaminidasa de los cuales es el “oseltamivir” es el más usado a nivel mundial. Ha mostrado tener un efecto directo en la disminución de los síntomas, un acortamiento con beneficio clínico del periodo de incubación y sobretodo una disminución del riesgo de complicaciones relacionadas la infección por influenza así como una disminución notable en los días de estancia intrahospitalaria (2.8 días menos p < .003) y la mortalidad por causa relacionada (OR .52 IC95% .30 a .90)⁹. Se han intentado diferentes esquemas terapéuticos; sin embargo hoy por hoy, el más aceptado es la administración vía oral en dos dosis (75mg x 2/24hrs). Y si bien hace aún mucha falta de conocimiento relacionado a el impacto clínico de los inhibidores de neuroaminidasa en los diferentes escenarios clínicos, algunas de las directrices de tratamiento están sustentadas en recomendaciones con sustento científico sólido

otras constituyen meras recomendaciones de expertos. El tiempo estándar de tratamiento para influenza con éstos fármacos se establecido de una forma más o menos arbitraria en 5 días, mismos que se pueden alargar dependiendo de la gravedad del paciente. Así, se han reportado esquemas de tratamiento de hasta por 10 días en aquellos pacientes cuya gravedad o estatus ventilatorio (apoyo mecánico ventilatorio) haga suponer que van a ser beneficiados.

En base a la experiencia obtenida en el 2009 así como en brotes subsecuentes de influenza se ha logrado establecer un algoritmo diagnóstico más práctico y sobretodo que permita establecer maniobras de intervención que identifiquen oportunamente aquellos pacientes de alto riesgo o con alta probabilidad de desarrollar complicaciones graves. Retrasos en el diagnóstico dictaminan retraso en el inicio de tratamiento el cual ha mostrado aumenta la morbimortalidad de forma significativa ^{9, 10}.

Al momento el diagnóstico clínico es la principal herramienta que se tiene para identificar a un paciente con potencial influenza¹¹. El uso de pruebas rápidas hasta el momento no ha impactado de forma operativa el manejo de pacientes con infección respiratoria aguda así como tampoco los medios de atención¹². La OPS sugiere el manejo de esquema de infección respiratoria aguda e IRA (acrónimo) grave a fin de considerar varias opciones como posibles etiologías. Los cuadros de influenza suelen tener ciertas o pequeñas particularidades respecto a otras etiologías a costa de su especificidad, permitiendo identificar la mayoría de los casos potencialmente probables de influenza o con factores de riesgo por complicaciones de esta¹³.

La mayoría de las intervenciones hasta ahora establecidas para el diagnóstico tienen un fin común. La vigilancia epidemiológica y por ende el control de la enfermedad a nivel poblacional¹⁴. El uso extendido de herramientas moleculares es hoy por hoy el estándar (PCR cualitativa) de diagnóstico que finalmente tiene un peso mayor a nivel epidemiológico que clínico (Evidentemente por los algoritmos de tratamiento actuales para influenza).

Marco teórico

Información relacionada con el tema a desarrollar durante el protocolo y que hace evidente la ausencia de información que se pretende abordar con el estudio.

Como ya es sabido el cuadro clínico por influenza pandémica es sutilmente diferente a otros cuadros de infección respiratoria aguda. Así mismo, las complicaciones asociadas a ésta son de mayor gravedad y con un efecto más deletéreo en el pronóstico de los pacientes que ameritan hospitalización por esta causa. Estos hallazgos se han verificado en otras partes del mundo llegando a tasas de mortalidad de hasta un 11.3%. Así mismo se ha recurrido a otras intervenciones en un intento por disminuir la severidad de las manifestaciones de influenza en estos pacientes¹⁵. El inicio de tratamiento con oseltamivir ha demostrado una reducción considerable en la morbi-mortalidad por influenza pandémica(AH1N1pdm09). No obstante y a pesar del tratamiento, un número significativo de pacientes no tienen una adecuada respuesta presentando empeoramiento del cuadro y hospitalización, necesidad de apoyo mecánico ventilatorio, neumonías bacterianas agregadas, insuficiencia renal y otras más graves inherentes a la condición¹⁶. El comportamiento que, no obstante si se ha mantenido constante en cuanto a severidad es el de los pacientes que de un modo a otro han requerido manejo en una unidad de cuidados intensivos donde la presencia de comorbilidades, los extremos de la vida y la falta de respuesta a tratamiento han sido los marcadores comúnmente compartidos. Se han identificado en diversos estudios parámetros o rasgos de ingreso que sugieren una mala evolución. Entre los principales se encuentran: Radiografía inicial con infiltrados intersticiales, baja tensión de O₂ en la gasometría arterial, embarazo, diabetes mellitus y anemia¹⁷. En México, también se han descrito los casos graves por influenza grave AH1N1 y pesar de que las cohortes son pequeñas (vélgase el término empleado dada la definición formal de cohorte) los hallazgos son muy similares a lo referido en la literatura mundial¹⁸.

Durante la pandemia de 2009 se reportó una tasa de afección de más del 5% de la población del país. El IMSS atendió en ese momento a cerca del 40% de la población afectada, reportando un total 117629 casos de influenza detectándose el virus en cerca del 23.9%. En esta ocasión la población más afectada según el reporte fueron los que tenían edades comprendidas entre los 18 y 31 años. En otras palabras se vió una afección mayor entre jóvenes que adultos con tasas de mortalidad de hasta 1.7% con un riesgo relativo de 1.2 de defunción en general hasta un 5.5 en mayores de 60 años¹⁹. Sólo dos años después del brote de influenza pandémico en 2009, durante el periodo invernal comprendido entre 2011 y 2012 se presentó un recrudecimiento de influenza pandémica en México. Borja-Aburto y colaboradores reportaron un estudio que incluía 7569 casos de infección respiratoria aguda (en el IMSS), de los cuales 443 fallecieron. En 1115 pacientes se documentó una prueba positiva para influenza AH1N1 y de los 443 fallecidos 154 eran positivos para influenza AH1N1. En este estudio la mortalidad general por influenza fué de 2.7% comparado con la mortalidad reportada en 2009 de 1.7% y afectando sobretodo a aquellos pacientes mayores de 65 años²⁰.

Como puede apreciarse el comportamiento general del virus en diferentes escenarios y épocas ha sido distinto

En todos los casos. Las manifestaciones clínicas si bien suelen mantenerse constantes no son igual para el curso Clínico de la patología. Retomando el año de 2009, en un estudio no realizado en el IMSS, se obtuvieron datos similares a los comentados previamente. En este se hace el reporte clínico-epidemiológico de 122 defunciones confirmadas por influenza, de las cuales un 45% fueron en el rango de edad comprendido entre los 20 a 39 años. En 58, 2 % hubo alguna comorbilidad presente al momento de la muerte. Y en cerca del 17% hubo atención médica antes de las 72 hrs lo que se asoció a desenlace fatal²¹.

Desde entonces se han presentado nuevos brotes de influenza pandémica (AH1N1pdm09) en el mundo con comportamientos clínicos y epidemiológicos diferentes. Durante el pasado periodo invernal se presentó en nuestro país un aumento mayor al esperado en los casos de infección respiratoria aguda de los cuales un 3.2% fueron por influenza pandémica AH1N1pdm09. Estos datos fueron obtenidos del IMSS que es la institución de salud en nuestro país que más población atiende. Así mismo en el mismo estudio se reportó una mortalidad también del 3,2%; considerablemente mayor a lo observado en 2009, pero con una discreta desviación respecto a los grupos de edad con una mayor tendencia a afectar por arriba de los 40 años de edad²². Las mismas observaciones respecto al comportamiento epidémico, la edad, gravedad y porcentaje de letalidad se han reportado en todo el mundo. Wu y cols. En Hong Kong han reportado incrementos significativos por tasa de mortalidad ajustada, que van desde 2.3% en 2009 hasta lo reportado en 2011 que alcanzó el 4.7% mismo que fue acompañado de una gran variabilidad en los comportamientos clínicos y grupos etarios. Es de llamar la atención, que en todos los reportes se comenta un aumento considerable de la mortalidad con afección primordial en personas jóvenes.

Justificación

Es evidente la brecha de conocimiento que se aprecia en los estudios comentados y que hacen un reporte de lo variable en cuanto a hallazgos se refiere en pacientes con infección por Influenza. Si bien está demostrada la eficacia de la vacuna contra influenza estacional y pandémica. Hasta el momento no se ha podido verificar su efectividad ya lo que es más continúan observándose casos en los que los pacientes desarrollan enfermedad grave a pesar de estar vacunados y pacientes que sin vacuna no desarrollan las formas graves de la enfermedad.

En el Hospital General de México (HGM), siendo unidad de referencia nacional y local se instauró un sistema de contingencia para evaluar los numerosos casos remitidos por infección respiratoria aguda, donde participaron de forma directa el personal médico del servicio de Infectología estableciendo un «triage» para tratar de discriminar entre los casos de infección respiratoria aguda que eran sugestivos de influenza de los que no. En este estudio se presentan los resultados de esta maniobra así como los hallazgos clínicos y evolución en aquellos pacientes que por su condición ameritaron ingreso a nuestra unidad. Los resultados observados serán de especial utilidad a fin de considerar modificaciones en las estrategias de valoración/diagnóstico y contención en el próximo periodo invernal (o futuros) donde se espera como en todos los años nuevos brotes epidémicos de infecciones respiratorias agudas y sobre todo por influenza.

En este punto es “evidente” el impacto clínico que las infecciones respiratorias agudas y en particular la influenza tienen a diversos niveles sobre la sociedad en general. La necesidad de contar con información actual sobre temas que se suponen ya “conocidos” que por su naturaleza son dinámicamente cambiantes haciendo que el conocimiento previo no sea tan acertado así como los modelos de atención ya no tan eficientes para ese escenario nos hace plantearnos dudas específicas acerca del comportamiento general observado en el último año de las patologías respiratorias infecciosas agudas y con ello decidimos establecer un planteamiento de investigación para dar respuesta a estas dudas.

Pregunta de Investigación

¿Cuál fue el comportamiento del brote epidemiológico de infección respiratoria aguda en el periodo invernal 2013 – 2014 en los pacientes atendidos por esta causa en el servicio de infectología del hospital general de México?

Hipótesis y Objetivos

Dado que se trata de un estudio observacional descriptivo no analítico/comparativo no se requiere de una *hipótesis* de contraste.

Objetivo primario: Realizar una descripción nosológica de los casos de infección respiratoria aguda tipo *influenza* observados durante el periodo invernal 2013 a 2014 atendidos por parte del servicio de infectología en el Hospital General de México.

Objetivo secundario: Describir los casos de influenza por infección del virus pandémico (AH1N1pdm09) así como la evolución clínica observada (desenlace).

Material y Métodos

A fin de dar respuesta a la pregunta de investigación formulada y poder cumplir los objetivos establecidos se diseñó un **Estudio Observacional Transversal Descriptivo de Reporte de Casos** a fin de poder caracterizar el comportamiento general del brote epidémico del periodo invernal de 2013 al 2014 sobre la población atendida por el servicio de infectología en el Hospital General de México.

Como parte principal de la investigación se recurrió a los registros de atención institucional con los que se afrontó el periodo invernal citado. Se contaba con hojas de valoración individual diseñadas por la SSA (Se anexan al protocolo) para la atención de pacientes con infección respiratoria aguda y sospecha de enfermedad tipo influenza de las cuales se tomó parte de la información necesaria para el estudio. En todo momento el manejo de datos fue con estricta confidencialidad (En los aspectos éticos se describe con detalle la conducción de datos personales así como el sustento legal en este sentido). Para fines del estudio (ver más adelante los criterios de inclusión) se consideraron candidatos a los registros de todos aquellos pacientes que fueron enviados y/o acudieron a este servicio por presentar infección respiratoria aguda. Se filtró inicialmente entre aquello con enfermedad tipo influenza vs infección de vías respiratorias agudas. Se recurrió a las guías de atención para influenza de la SSA¹⁴⁾ así como para infecciones de vías respiratorias agudas¹³⁾ de la OPS para fines de definición operacional. Se consideraron todos los registros de pacientes hospitalizados a partir de las hojas iniciales de atención. Se determinó cuantos de los pacientes atendidos de forma inicial en el “triage” ameritaron hospitalización tanto por causa directa de la infección respiratoria aguda como por la relacionada. En total se incluyeron 274 pacientes atendido por el triage de Infectología durante el periodo de tiempo comprendido del 1° de Noviembre de 2013 al 28 de Febrero de 2014. En el estudio se registraron en hoja de recolección de datos diseñada para este fin (hoja de cálculo en el programa Microsoft Excel) con las variables demográficas y clínicas de interés. Por número de expediente se registraron: Género, edad, diagnóstico inicial (definido como el diagnóstico clínico establecido al ingreso o en la atención inicial del paciente en nuestra unidad.) Prueba de PCR, definida como la determinación por PCR en tiempo real para virus influenza AH1N1pdm09 que fue realizada los pacientes sospechosos. Conducta de ingreso/egreso, radiografía inicial de tórax, días de estancia hospitalaria, ingreso a UTI/ventilación mecánica asistida (días), leucocitos iniciales, PO2 inicial, CPK, DHL, Desarrollo de neumonía nosocomial, agente relacionado aislado (definido como bacteria aislada por hemocultivo, o cultivo de aspirado bronquial y relacionada a la neumonía nosocomial). Fallecimiento (como consecuencia directa del diagnóstico de ERAG), así como los días de tratamiento con oseltamivir (Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron tratamiento con oseltamivir únicamente dentro de las 72 hrs de iniciado el cuadro). Se analizaron datos paraclínicos de aquellos pacientes que ameritaron hospitalización por esta causa, determinando la etiología, identificando aquellos con cuadro clínico compatible de influenza (pandémica) y que fueron positivos en la prueba de detección del genoma viral (AH1N1pdm09) por PCR convencional. En los pacientes con influenza confirmada o bien con cuadro clínico muy sugestivo se determinó su evolución así como la terapéutica

empleada, factores y comorbilidades relacionadas así como los desenlaces observados. Se efectuó un análisis estadístico descriptivo de las variables de interés (ver más adelante definición operacional y de variables).

Unidades de Observación:

- 1) Hojas de atención institucional para los cuadros compatibles con infección respiratoria aguda.
- 2) Expediente clínico para el caso de pacientes hospitalizados.

Criterios de Inclusión

- 1) Todos los pacientes mayores de 18 años de edad atendidos por cuadro clínico compatible con infección respiratoria aguda (ver definiciones más adelante) y registrados acorde la normativa institucional, por el servicio de infectología del Hospital general de México durante el periodo comprendido de noviembre de 2013 a Febrero de 2014.

Definiciones operativas:

Infección respiratoria aguda tipo influenza (IRAtA).- Infección de vías respiratorias altas de probable etiología viral, caracterizada por 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.

Registros de atención institucional.- Hoja de recolección de datos clínicos de atención institucional para el “traige” de pacientes que acuden por cuadro clínico de IRAtA.

Expediente clínico.- Documento Oficial establecido acorde en la NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-168-SSA1-1998, DEL EXPEDIENTE CLINICO.

Influenza.- Infección respiratoria aguda cuya etiología es debida a alguno de los virus influenza circulantes en la población atendida por el Hospital General de México.

Influenza grave.- Afección de las vías respiratorias bajas por alguno de los tipos de virus influenza circulantes, ya sean estacionales o pandémicos.

Influenza pandémica (AH1N1pdm09).- Virus influenza tipo A con genoma compatible y confirmado por PCR a la cepa causante de la pandemia de 2009.

Neumonía complicada.- Infección pulmonar agregada usualmente de etiología bacteriana relacionada a infección y daño inicial por influenza complicada; es decir, de forma secundaria. El diagnóstico se establece de forma clínica y se apoya con hallazgos de laboratorio y/o radiológicos acorde a los lineamientos de la SSA.

Neumonía nosocomial (hospitalaria).- Infección pulmonar en paciente ingresado con al menos 48 hrs de estancia. Incluye neumonía asociada a ventilador.

Apoyo mecánico ventilatorio.- Asistencia por ventilador mecánico ya sea por cánula orotraqueal o bien traqueostomía como consecuencia de disfunción respiratoria relacionada o secundaria a la infección inicial por influenza. También se incluyen las derivadas de neumonías bacterianas complicadas.

Muerte.- Defunción del paciente por causa directa o relacionada a la infección respiratoria aguda.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	ESCALA	UNIDADES
Sexo.- Género al que pertenece el paciente del que se está evaluando el registro.	Cualitativa dicotómica nominal.	Femenino= 1 Masculino = 2
Edad.- Años cumplidos al momento de hacerse el registro por la atención médica.	Cuantitativa continúa.	Años.- periodo de tiempo de 365 días.
Diagnóstico ^{a)} .-Diagnóstico nosológico inicial al momento de la primera atención.	Cualitativa nominal categórica.	1 = Enfermedad tipo influenza 2 = IRA NO tipo influenza.
PCR.- Reacción en cadena de la polimerasa dirigida para AH1N1pdm09 y realizada en muestras de secreción nasal o bronquial.	Cualitativa categórica nominal dicotómica.	Reportada como positiva o negativa si se amplifica el genoma de AH1N1pdm09.
Conducta.- Conducta determinada con el paciente al momento del diagnóstico y asentada en el expediente.	Cualitativa nominal categórica.	1 = ingreso hospitalización. 2= Alta a domicilio.
Estancia.- Días de estancia intrahospitalaria a partir de su ingreso/alta hasta su egreso registrado en la nota de alta.	Cuantitativa continua	Días cumplidos.- periodo de tiempo de 24 hrs.
UTI.- Días de estancia en la UTI de un paciente que amerita por causa directa relacionada con el diagnóstico de base y registrado en el expediente.	Cuantitativa continua.	Días cumplidos.- periodo de tiempo de 24 hrs.
Radiografía (Rx).- Características clínicas radiográficas del estudio radiográfico de tórax al ingreso del paciente de acuerdo a su compatibilidad con influenza.	Categórica nominal.	Compatible con influenza = 1. No compatible con Influenza = 0.
Presión de O ₂ .- Presión parcial de oxígeno arterial al ingreso del paciente y expresada en mmHg en la gasometría y registrada en el expediente.	Cuantitativa continua.	Milímetros de mercurio.
Leucocitos (leu).- Número total de leucocitos en la biometría hemática de ingreso del paciente y registrada en el expediente.	Cuantitativa discontinua.	Número total de leucocitos por mm cúbico.
Neutrófilos (neu).- Número total de neutrófilos en la biometría hemática de ingreso y registrada en el expediente.	Cuantitativa discontinua.	Número total de leucocitos por mm cúbico.
DHL.- Determinación sérica de deshidrogenasa láctica expresada en UI/dL. Y registrada al ingreso del paciente en el expediente.	Cuantitativa continua.	Concentración de la enzima en UI por decilitro.
Neumonía nosocomial	Categórica nominal.	Neumonía nosocomial = 1. No

(Neumonosc).- Criterios de neumonía nosocomial con diagnóstico registrado en algún momento de la hospitalización (incluye neumonía asociada a ventilación mecánica). Neumonía nosocomial = 1. No NN = 0.		NN = 0.
Evolución/Resultado (Outcome).- Determinación sérica de creatininfosfocinasa expresada en mg/dL. Y registrada al ingreso del paciente en el expediente.	Cuantitativa continua.	Defunción = 1 Alta = 2.
Creatininfosfocinasa (Ck).- Determinación sérica de creatininfosfocinasa expresada en mg/dL. Y registrada al ingreso del paciente en el expediente.	Cuantitativa continua.	Miligramos / decilitro.



TRIAGE INFLUENZA (H1N1)

I. Identificación del caso

Fecha de Ingreso: Año Mes Día Hora de Ingreso Hrs. Min.

Nombre: _____

Sexo: Apellido Paterno Apellido Materno Nombre(s) E.C.U.
Masculino Femenino Edad Años Meses Días Ocupación _____

Lugar de Residencia: _____
Calle y Número Lugar de Referencia Colonia o localidad

Municipio Entidad Federativa C.P. Teléfono(s)

II. Datos clínicos

Fecha de inicio de los signos y síntomas de la enfermedad

DATO OBLIGATORIO DE CAPTURAR

FACTORES DE RIESGO: OBESIDAD (), DIABETES MELLITUS () TABAQUISMO (), ENF. CARDIOVASCULARES (), PADECIMIENTOS RESPIRATORIOS CRÓNICOS (), INMUNODEPRESIÓN (), CONTACTO CON SOSPECHOSO DE INFLUENZA (), EMBARZO (), OTROS: _____

	SÍ	NO	Tiempo de Evolución
Fiebre			
Cefalea			
Ataque al estado general			
Tos seca			
Ardor de garganta			
Odinofagia			
Dolor abdominal			
Rinorrea Húmeda			
Rinorrea Purulenta			
Inicio súbito			
Prostración			
Escalofrío			
Disfonía			
Expectoración			
Hemoptisis			
Nausea			
Vómito			

	SÍ	NO	Tiempo de Evolución
Mialgias			
Artralgias			
Lumbalgia			
Conjuntivitis			
Congestión nasal			
Diarrea			
Dolor Torácico			
Cianosis			
Hiperemia Conjuntival			
Obstrucción Nasal			
Sibilancias o Estertores			
Desorientación			
Irritabilidad en Niños			

Otros, Especifique: _____

Antecedentes de Vacunación contra Influenza SÍ NO Fecha Última Dosis

Diagnostico probable:

Resultado PCR:

III. Signos

	Rango Normal		Valores Encontrados
	Rango Normal	Niños	
Temperatura	36-37.5 C.		
Frecuencia Respiratoria	11	20-60	
	1-6	20-30	
	7	16-20	
Frecuencia Respiratoria	11	80/40	
	1-6	90/60	
	7	100/60	

	Rango Normal		Valores Encontrados
	Adultos	Niños	
Tensión Arterial Sistólica mmHg	9-140	11 80/40	
Tensión Arterial Diastólica mmHg	60-90	1-5 90/60	
		7 100/60	
Glicemia Capilar	60-110 mg/dl		
Oximetría de Pulso	95% O2 90 s 100% O2		
Glagow	Apertura Ocular	1 2 3 4	
	Respuesta Verbal	1 2 3 4 5	
	Respuesta Motora	1 2 3 4 5 6	

IV. Clasificación y Referencia

NIVEL	PRIORIDAD	TIPO DE PACIENTE	REFERENCIA	Tratamiento	DESTINO
I	ALTA	CUADRO CLÍNICO DE INFLUENZA CON COMPLICACIONES PULMONARES Y/O ENFERMEDAD CRÓNICA DESCONTROLADA	UNIDAD MÉDICA HOSPITALARIA CON AISLAMIENTO ESTÁNDAR	COMPLICACIÓN DE ENFERMEDAD CRÓNICA Y COMPLICACIONES	
II	MODERADA	CUADRO CLÍNICO DE INFLUENZA SIN COMPLICACIONES PULMONARES Y/O ENFERMEDADES CRÓNICAS CONTROLADA	AISLAMIENTO DOMICILIARIO Y DATOS DE ALARMA EXPLICADOS	SINTOMÁTICO Y OSELTAMIVIR	
III	BAJA	CUADRO CLÍNICO DE INFLUENZA SIN COMPLICACIONES PULMONARES Y SIN ENFERMEDAD CRÓNICA AGREGADA	AISLAMIENTO DOMICILIARIO ESTRICTO	SINTOMÁTICO Y CONTROL DE INFECCIONES	
IV	OTRAS INFECCIONES AÉREAS	SINTOMATOLOGÍA RESPIRATORIA NO COMPATIBLE CON INFLUENZA	AISLAMIENTO DOMICILIARIO RELATIVO	SINTOMÁTICO Y CONTROL DE INFECCIONES	
V	SANO	SANO SIN SINTOMATOLOGÍA RESPIRATORIA	DOMICILIO	MEDIDAS DE CONTROL DE INFECCIONES	
VI	ATENCIÓN INMEDIATA	CUADRO CLÍNICO DE CUALQUIER OTRA PATOLOGÍA COMPLICADA	URGENCIAS MÉDICAS	ESTABILIZACIÓN DEL PACIENTE	
VII	C	FALLECIÓ A CONSECUENCIA DE SINTOMATOLOGÍA RESPIRATORIA SOSPECHOSA O CONFIRMADA DE INFLUENZA	PATOLOGÍA		

V. Laboratorio y Gabinete

Ex. Farineo	SI	NO	Fecha de toma dia/mes/año	} Datos OBLIGATORIOS de capturar	Rx Tórax	SI	NO	
Ex. Nasofaríngeo								
Suero 1								
Suero 2								
Otro								
Lavado bronquioalveolar								

Observaciones:

Nombre de quien tomó la muestra: _____

VI. Estudios de Contactos

Nombre y domicilio	Edad	Sexo	Contacto		Caso	
			I	E	SI	No

VII. Acciones y medidas de Control

IX. Evolución

¿Se restableció íntegramente? SI No

¿Quedó con secuelas? SI No

¿Se perdió? SI No

¿Falleció? SI No

Servicio Hospitalización: _____ Fecha de la defunción _____

No. Cama: _____ Día Mes Año

Fecha de Egreso: _____

X. Tratamiento

¿ Tratamiento con Osetamivir? SI No Observaciones: _____

¿ Otros Medicamentos? SI No Observaciones: _____

XI. Datos adicionales

¿ Hubo contacto con otros casos de influenza? SI No

¿ Presenta alguna enfermedad crónica? SI No Cual _____ Se ignora

¿ Tuvo contacto con pollos, otras aves o cerdos en los últimos 5 días antes de iniciados los síntomas? SI No

En caso de respuesta afirmativa indicar lugar y fecha de contacto _____ día/mes/año

¿ Viajó 5 días antes de iniciada la enfermedad? SI No

Si la respuesta es afirmativa indicar lugar y fecha _____ día/mes/año

XII. Comentarios y conclusiones

Nombre de quien elaboró _____

Cargo de quien elaboró _____

Nombre de Epidemiólogo _____

Vo.Bo. Epidemiólogo _____

_____ día/mes/año

} Datos OBLIGATORIOS de capturar

Resultados

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que fueron referidos al servicio de Infectología de esta unidad como parte del programa de la unidad para abordaje de la contingencia por IRA tipo Influenza durante el periodo invernal comprendido del 1° de Noviembre de 2013 al 28 de febrero de 2014. Se incluyeron inicialmente un total de 247 registros de pacientes con cuadro clínico de infección respiratoria aguda. 97 cumplieron criterios de acuerdo a las guías del manual operativo de la dirección general de epidemiología de la secretaria de salud. A 88 pacientes se les realizó prueba por PCR(reacción en cadena de polimerasa) de los cuales 46 (18.6% contaron con una prueba de PCR para influenza AH1N1pdm09 positiva y 50(20.2%) ameritaron hospitalización. 32 de los 50 hospitalizados tuvieron una prueba positiva para influenza (12.9%). 47 de los 50 hospitalizados cumplió tratamiento con oseltamivir con una media de 5.3 (ds .45) días de tratamiento y una media de estancia hospitalaria de 11 días. 22 pacientes presentaron una Rx de tórax sugestiva de neumonía por influenza. El promedio de pO2 en la gasometría arterial de ingreso fue de 67.57(ds 20.74) mmHg, así como de 11400 leucocitos (ds 4425) con 10130 neutrófilos. 20 pacientes ameritaron manejo invasivo de la vía aérea e ingreso a la UTI con una media de 12.6 días (se descartaron 2 pacientes sin cuadro clínico de influenza). 12 pacientes (4.85%) fallecieron como consecuencia directa de infección respiratoria por influenza. El promedio de CPK sérica al momento del ingreso fue de 508 UI (ds 965.21) y para DHL fue de 789UI(ds155). Para identificación todos los datos demográficos registrados en las hojas de triage con las que fueron referidos a evaluación a este servicio.

Tabla 1.- Relación descriptiva general de las variables de interés en el estudio.

VARIABLE	NÚMERO	VALORES PERDIDOS	RANGO	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	DISTRIBUCIÓN
Sexo	54	11	1	1.555556	0.5015699	NO
Edad	54	11	59	41.51852	14.90567	NORMAL
Dx	51	14	1	1.294118	0.460179	NO
PCR	30	35	2	0.5666667	0.5683208	NORMAL
Conducta	51	14	1	0.9803922	0.140028	NO
Estancia	51	14	70	13.29412	13.73069	NO
UTI	51	14	42	5.901961	10.41202	NO
RxTx	52	13	1	0.4038461	0.4954545	NO
PresO2	40	25	105.2	67.5775	20.74101	NO
Leucocitos	50	15	19700	8810	4425.448	NO
Neutrófilos	49	16	18500	7192.429	4151.434	NO
Deshidrogenasa láctica (DHL).	40	25	2151	545.05	454.775	NO
Neumonía nosocomial	46	19	1	0.3913043	0.4934352	NO
Resultado/OUTCOME	49	16	1	1.714286	0.4564355	NO
Creatinin-(CK) fosofocinasa	28	37	4401.5	508.7607	965.2122	NO

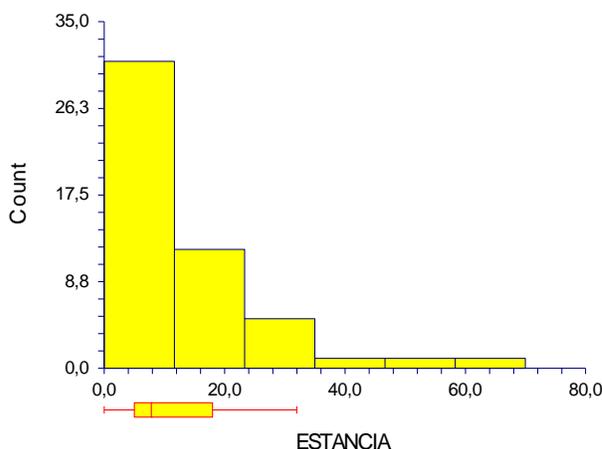
*Los valores resaltados en amarillo se corresponden a variables categóricas, el reporte de estadística descriptiva para rango, media, desviación estándar y distribución normal no son

Tabla 2.- Relación descriptiva de las variables categóricas de interés en el estudio.

VARIABLE	NÚMERO	VALORES PERDIDOS	RANGO	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	DISTRIBUCIÓN
Sexo	54	11	1	1.555556	0.5015699	NO
Dx	51	14	1	1.294118	0.460179	NO
Conducta	51	14	1	0.9803922	0.140028	NO
RxTx	52	13	1	0.4038461	0.4954545	NO
Neumonía nosocomial	46	19	1	0.3913043	0.4934352	NO
Resultado/ OUTCOME	49	16	1	1.714286	0.4564355	NO

30 de los 54 pacientes analizados fueron mujeres, 24 hombres. En 11 mujeres se detectó por PCR genoma viral del virus influenza AH1N1 pdm09. En el resto el resultado fue incierto o no se realizó la prueba.

En 10 hombres se detectó por PCR genoma del mismo virus. En las 11 mujeres con prueba positiva 5 fallecieron como causa directa o indirecta de influenza; 4 del grupo de hombres fallecieron por esta misma causa, mientras que las otras 3 defunciones no se pudo comprobar la presencia del virus, no obstante el cuadro altamente sugestivo. Sólo la estancia de dos de los pacientes con influenza AH1N1 fue mayor a 20 días. La mayoría (38 pacientes) Fueron egresados por mejoría de la unidad.



Gráfica 1.- Días de estancia. La mayoría de los valores observados fue de 12 días siendo la más del 50% de los pacientes hospitalizados en promedio (13.29 días).

No fue posible realizar pruebas de correlación entre las diferentes variables dadas la cantidad de valores perdidos así como las pruebas por PCR realizadas en aquellos pacientes que ingresaron al servicio sospechosos de influenza. Los valores faltantes fueron debidos a ausencias en los expedientes clínicos así como resultados de pruebas aún sin reportar.

Análisis y Conclusiones

La presencia de “patrones” o alteraciones en éstos una vez que se establecen, son los marcadores distintivos de la presencia de un nuevo fenómeno. Fue justo en Abril de 2009 cuando se hicieron los primeros hallazgos de pacientes con cuadro tipo influenza fuera del periodo esperado y en un grupo poblacional atípico que finalmente condujeron a la alerta epidemiológica que culminó en la identificación del nuevo virus por parte de los CDC de Atlanta. Desde entonces los cambios observados por el mismo shift y drift inmunogénico han hecho que los brotes subsecuentes de AH1N1 en nuestro país (y el resto del mundo). La tasa de ataque para la población general fue de 11.8 casos por 100,000 habitantes y la mortalidad general fue de 2.2 %; es decir 2.2 casos por cada 100 enfermos²¹. El grupo etario más afectado fueron los menores de 20 años. En 2014, durante la última oleada invernal la mortalidad general observada fue de 3.2%²². Y en este caso el grupo etario más afectado fue el comprendido entre los 30 a 59 años siendo también el más afectado por la mortalidad.

Si bien y desafortunadamente dada la cantidad de datos que no pudieron ser verificados de forma consistente en nuestro estudio, se pudieron observar hallazgos muy interesantes. La mortalidad observada (4.25% ajustada por influenza) fue muy similar a la descrita por Dávila y cols. Así mismo el grupo etario más afectado fueron también los adultos mayores de 30 años así como también los más afectados por número de muertes. Otro hallazgo de interés fue la cantidad de pacientes que ameritaron manejo invasivo de la vía aérea en relación a los atendidos por nuestro servicio 5.4%. Esto define una gran proporción de pacientes que ameritarán de forma potencial (dado que no es un modelo proyectivo) cuidados intensivos. Es por ello que se debe prever de forma objetiva las necesidades básicas para la atención del próximo periodo invernal, pero sobretodo establecer un mejorado triage que evite la progresión de la enfermedad hasta fases de mayor gravedad. Con base a los resultados obtenidos, pretendemos establecer un protocolo piloto de atención inicial para pacientes con cuadro respiratorio agudo que permita identificar oportunamente factores de riesgo y sobretodo estandarizar la toma de datos de los pacientes de modo que se cuente con una mejor información.

Conflicto de interés: Durante la realización del estudio, declaramos ningún conflicto de interés.

Colaboración y agradecimientos:

Para la realización del estudio agradecemos al servicio de genómica del Hospital General de México así como a la Dra. Graciela Solache A. Epidemióloga del servicio de Infectología y a los médicos residentes: Berenice Torres Díaz, María Belén Pérez M. Diana Varela B y Sergio A. Helguera León.

Bibliografía

- 1.- Betancourt-Cravioto, Kuri Morales P. **Situación actual de la influenza A(H1N1) en el mundo.** *Gaceta médica de México.* 2010; 146:137-140.
- 2.- Fleming DM. **The contribution of influenza to combined acute respiratory infections, hospital admissions, and deaths in winter.** *Commun Dis Public Health.* 2000 Mar;3(1):32-8.
- 3.- López – Martínez I. **INFLUENZA, INFLUENZA A (H1N1), INFLUENZA A (H7N9).** <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/virologia/influenza.html>
- 4.- **Influenza update.** WHO 2014. http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/latest_update_GIP_surveillance/en/
- 5.- Taubenberger Jk and. Morens David M. **The Pathology of Influenza Virus Infections** *Annu Rev Pathol.* 2008; 3: 499–522.
- 6.- Milosevic I, Korac M, Zerjav S, Urosevic A, et. al. **Non-specific inflammatory parameters in patients with pandemic H1N1 influenza.** *Biomed Pharmacother.* 2013 Apr;67(3):218-20.
- 7.- Metersky ML1, Masterton RG, Lode H, File TM Jr, Babinchak T. **Epidemiology, microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza.** *Int J Infect Dis.* 2012 May;16(5):e321-31.
- 8.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). **Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).** *MMWR* 2011;60:1-26.
- 9.- Chowell G, Viboud C, et al. **Impact of antiviral treatment and hospital admission delay on risk of death associated with 2009 A/H1N1 pandemic influenza in Mexico.** *BMC Infectious Diseases* 2012, 12:97.
- 10.- Joke B, Coenen S, Beutels P. **Influenza-Like-Illness and Clinically Diagnosed Flu: Disease Burden, Costs and Quality of Life for Patients Seeking Ambulatory Care or No Professional Care at All.** *PLoS ONE* 20149(7): e102634.
- 11.- Afilalo M, Stern E. **Evaluation and Management of Seasonal Influenza in the Emergency Department.** *Emerg Med Clin N Am* 30 (2012) 271–305.
- 12.- Chartrand C, Leeflang MM, Minion J, Brewer T, Pai M. **Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis.** *Ann Intern Med.* 2012 Apr 3;156(7):500-11.
- 13.- Organización Panamericana de la Salud. **GUÍA OPERATIVA PARA LA VIGILANCIA NACIONAL INTENSIFICADA DE INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA GRAVE (IRAG).** Washington 2011.
- 14.- Dirección general de epidemiología. **Influenza, Manual técnico.** Secretaría de Salud. México 2014.

- 15.- Pariani E, Martinelli M, Canuti M, et al. **Influenza and Other Respiratory Viruses Involved in Severe Acute Respiratory Disease in Northern Italy during the Pandemic and Postpandemic Period (2009-2011)**. *Biomed Res Int*. 2014;2014:241298.
- 16.- Poulakou G1, Pérez M, Rello J. **Severe acute respiratory infections in the postpandemic era of H1N1**. *Curr Opin Crit Care*. 2012 Oct;18(5):441-50.
- 17.- Miller AC1, Subramanian RA, Safi F, Sinert R, Zehtabchi S, Elamin EM. **Influenza A 2009 (H1N1) virus in admitted and critically ill patients**. *J Intensive Care Med*. 2012 Feb;27(1):25-31.
- 18.- Carrillo-Esper R, Sosa-García J, Arch-Tirado E. **Experience in the management of the severe form of human influenza A H1N1 pneumonia in an intensive care unit**. *Cir Cir*. 2011 Sep-Oct;79(5):409-16.
- 19.- Chowell G, Echevarría-Zuno S, Cecile Viboud, et al. **Characterizing the Epidemiology of the 2009 Influenza A/H1N1 Pandemic in Mexico**. *PLoS Med* 2011, 8(5): e1000436.
- 20.- Borja-Aburto A, Chowell G, Cécile Viboudb, et al. **Epidemiological Characterization of a Fourth Wave of Pandemic A/H1N1 Influenza in Mexico, Winter 2011–2012: Age Shift and Severity**. *Arch Med Res*. 2012 October ; 43(7): 563–570.
- 21.- Fajardo-Dolci G, Otorrin MC, et al. **Perfil epidemiológico de la mortalidad por influenza humana A (H1N1) en México**. *Salud Publica Mex* 2009;51:361-371.
- 22.- Javier Dávila, Gerardo Chowell, Borja-Aburto V, et al. **Substantial Morbidity and Mortality Associated with Pandemic A/H1N1 Influenza in Mexico, Winter 2013-2014: Gradual Age Shift and Severity**. *PLOS Currents Outbreaks*. 2014 Mar 26 Edition 1. doi:10.1371.