



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

ESTUDIO DESCRIPTIVO DEL COMPORTAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIRUS
DE INFLUENZA FACTORES DE RIESGO, GRAVEDAD Y RELACIÓN CON LA
VACUNACIÓN, DURANTE EL PERIODO NOVIEMBRE 2013 A MAYO 2014 EN UN
HOSPITAL PRIVADO EN LA CIUDAD DE MÉXICO.

TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA: LUIS GERARDO GARCIA DEMUNER

TUTOR: LUIS ENRIQUE SOTO RAMÍREZ

MÉXICO, D.F. NOVIEMBRE 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ÍNDICE

Sección	Página
I. Introducción	3
a. Justificación	4
II. Marco teórico	5
a. Historia	5
b. Epidemiología	6
c. Microbiología	8
d. Fisiopatología	10
e. Cuadro clínico	12
f. Diagnóstico	13
g. Factores de gravedad	13
III. Objetivos	14
a. Primario	14
b. Secundarios	14
IV. Hipótesis	16
V. Diseño del estudio	16
VI. Material y métodos	16
a. Universo del estudio	17
b. Criterios de inclusión	17
c. Criterios de exclusión	17
d. Definición de variables	18
VII. Resultados	19
a. Características basales de la población	
b. Prevalencia de la infección	
c. Principales síntomas	
d. Comorbilidades asociadas	
e. Relación con obesidad y tabaquismo	
f. Relación con la vacunación	
g. Estudios de laboratorio	
h. Hallazgos radiológicos	
i. Relación entre tratamiento antiviral y antibiótico	
j. Complicaciones	
k. Mortalidad	
VIII. Conclusiones.	28
IX. Bibliografía	32

I. INTRODUCCIÓN

Las infecciones de vías respiratorias agudas son una de las principales causas de enfermedades infecciosas y una de las primeras causas de consulta en el mundo. Son un grupo variado de enfermedades que incluyen infecciones tanto del tracto respiratorio alto (boca hasta laringe) como del bajo (tráquea, bronquios, pulmones), y son asociadas a un gran número de gentes causales. En México es un problema de salud, dado que no solo es la principal causa de morbilidad sino que es una de las 10 primeras causas de muerte¹.

De este tipo de infecciones cabe destacar que la mayor parte de ellas son de etiología viral, hasta el 70%, siendo una de las más importantes las causadas por el virus de Influenza, ya sea de tipo A o B y los diferentes subtipos que existen del tipo A de acuerdo a sus distintas proteínas; se han relacionado con una prevalencia mayor en los meses de invierno, también relacionados con un clima frío favoreciendo la aparición de la enfermedad, sin embargo en el año 2009 se perdió esta relación, al presentarse la pandemia de Influenza H1N1.

Se sabe que la pandemia del 2009 no es la primera atribuible a infección por virus de Influenza, ya que desde la época de Hipócrates eran descritos casos similares a los ahora causados por Influenza, de la misma forma en los últimos 400 años se han presentado diversas epidemias en todo el mundo; pero si es la más importante que se ha presentado en nuestro país.

Desde su presencia en 2009 se han publicado diversos estudios sobre el comportamiento de la Influenza pudiendo identificar factores de riesgo y de severidad de la enfermedad como lo son la obesidad y el tabaquismo, la elevación de pruebas de laboratorio como la deshidrogenasa láctica (DHL) o creatinina fosfoquinasa (CPK), respectivamente, o innovaciones en las técnicas de identificación, campañas de vacunación además que se han estandarizado los tratamientos a nivel mundial.

De la misma forma, desde el 2009 en el país se han implementado campañas informativas sobre la transmisión, gravedad y prevención de la enfermedad haciendo especial énfasis en las poblaciones de riesgo como lo son los menores de 5 años, embarazadas y mayores de 65 años. Así como se ha incrementado la cantidad disponible de vacunas contra Influenza así como la integración de la vacuna contra Influenza H1N1 a la estacional.

Hay reportes que la vacunación solo provee una protección global del 47% siendo más efectiva contra Influenza A H1N1 (65%) y menos contra la estacional (39%)². De la misma se ha observado una menor efectividad en la protección de la vacunación en infecciones adquiridas en la comunidad (31%) y mejor efectividad en población que no había recibido la vacunación del año anterior (62%)³.

a. Justificación

La información publicada hasta el momento corresponde al sector salud pública incluyendo a los institutos de la Secretaría de Salud de México, Instituto Mexicano del Seguro Social e Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, no hay información publicada respecto al comportamiento de la Influenza en hospitales privados en el Distrito Federal, de la misma manera no se ha estipulado si haya otros factores de riesgo o de severidad así como tampoco se ha hablado de la severidad de la enfermedad ni de su mortalidad en un hospital privado.

Por lo que este trabajo se centra en la descripción de la enfermedad en un hospital privado para determinar factores de riesgo y gravedad, así como de mortalidad de la enfermedad; conocer el tratamiento antiviral y antimicrobiano empleados, y determinar la relación de la vacunación con la enfermedad y su gravedad para poder determinar si los datos obtenidos corresponden a los ya reportados en la literatura.

II. Marco teórico

a. Historia

Los primeros reportes de la infección por Influenza datan del año 412 A.C. con reportes de Hipócrates, como una epidemia de una enfermedad respiratoria que apareció en forma súbita, duró unas pocas semanas y desapareció en forma rápida; sin embargo no es hasta el siglo XV cuándo es nombrada así, dado que se creía era una enfermedad atribuible a la influencia de las estrellas; término que fue adoptado por los ingleses en el siglo XVIII mientras que los franceses acuñaron el término “grippe”.⁴

La primera gran pandemia documentada data del año 1580, originada en Asia y extendida a África y Europa con una mortalidad que no ha sido estimada. Se cree que la epidemia de 1889 también fue generada por la enfermedad; sin embargo hasta 1930 fue identificado un causante específico de la enfermedad. En cuanto a mortalidad, la pandemia de 1918-19 conocida como la “gripe o flu” española ha sido la más extensa con mayor número de defunciones a nivel mundial, siendo los países más afectados las islas del Pacífico, Alaska, India, EUA.⁴ De forma que en los últimos 150 años han habido 6 pandemias de influenza (Tabla 1)

Tabla 1. Pandemias de Influenza^{5,6,7}

Año	Nombre	Defunciones	Cepa
1890	Sin nombre	No estimadas	H2N8
1900	Sin nombre	No estimadas	H3N8
1918	Gripe española	50,000,000 aproximados	H1N1
1957	Influenza Asiática	1-4 millones	H2N2
1968	Influenza de Hong Kong	700,000 – 1 millón	H3N2
2009	H1N1 pandémico	131,700 - 575,400	H1N1

Es importante recalcar que el virus de Influenza cumple con los 3 criterios más importantes para ser pandémico:

1. Habilidad de replicarse en seres humanos

2. Ausencia de este virus en la población humana
3. Transmisión de hombre a hombre

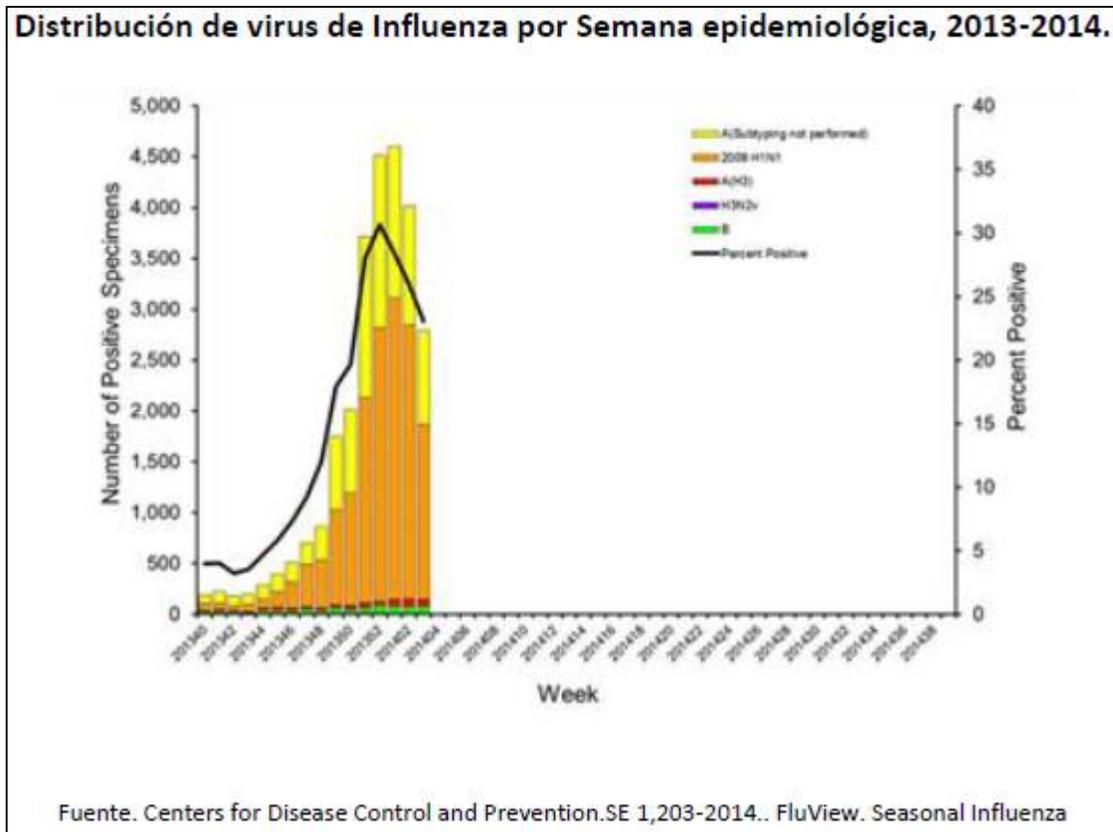
b. Epidemiología

Se trata de una infección relacionada al invierno, sin embargo su duración es variable. Se ha denominado al mes pico de actividad de Influenza al mes que se relaciona con el mayor diagnóstico de infecciones, siendo febrero el más frecuente. Sin embargo se han encontrado variaciones como en el año 2009 que correspondió a los meses de abril y mayo esto relacionado con la pandemia.⁸ Sin embargo no es la única excepción ya que también dependerá del hemisferio en el que nos encontremos, siendo en el norte el inicio desde finales de septiembre-octubre y en el sur entre junio y agosto.

De acuerdo al boletín epidemiológico emitido por el Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica en enero 2014 sobre la situación de la infección de Influenza a partir del 22 de septiembre 2013 hasta el 30 de noviembre del 2013 los casos de infecciones y hospitalizaciones relacionadas se incrementaron, a pesar que no correspondía a un periodo de frío⁹. En el caso de Canadá principios de 2014 se habían diagnosticado 3,615 casos de los cuáles el 97% eran por H1N1, además de un incremento en las consultas por Enfermedad tipo Influenza de hasta 66.8 por mil consultas; en el caso de EUA de acuerdo a lo informado por el Centro de Control de Enfermedades (CDC) durante la semana epidemiológica 3 2014 se reportó un 3.4% de consultas por infecciones del tracto respiratorio, mayor al 2% basal⁹. (Figura 1).

Es importante recalcar que el serotipo predominante es el Influenza A H1N1 pand09, además que es el que se ha relacionado con más hospitalizaciones y más infecciones en jóvenes.⁹

Figura 1



En lo que corresponde a México, hasta el 29 de enero 2014 se había reportado un porcentaje de 26 por cada mil consultas otorgadas de infecciones respiratorias agudas; observando la mayor cantidad de casos confirmados de Influenza, independiente del tipo, en los estados de San Luis Potosí, Nuevo León, Distrito Federal, Aguascalientes; presentado mayor afección entre los adultos de 40-44 años y siendo la población masculina las más afectada.⁹

Como se muestra en la figura 2, la mayor cantidad de los casos confirmados corresponden a los reportados por la Secretaria de Salud, del mismo modo la mayor cantidad de casos de A H1N1 y también teniendo la mayor cantidad de defunciones, en el apartado de “otros” se engloba a los hospitales privados, observando en este grupo la menor incidencia de casos, así como de muertes, sin embargo también presenta predominio la infección por H1N1.

Casos y defunciones confirmadas a influenza por institución y subtipo. México, 2014.

Figura 2.

Institución	Total		A(H1N1)		A(H3N2)		B		Otras	
	Casos	Def	Casos	Def	Casos	Def	Casos	Def	Casos	Def
SSA	1,511	148	1,216	133	81	0	18	1	196	14
IMSS	635	91	593	86	14	1	6	0	22	4
ISSSTE	236	14	189	12	14	0	3	0	30	2
OTRAS	21	2	16	1	3	0	0	0	2	1
TOTAL	2,403	255	2,014	232	112	1	27	1	250	21

Fuente: DGE/SINAVE/SISVEFLU/periodo 01-29 enero 2014.

De las defunciones reportadas 232 fueron causadas por el virus A H1N1pdm09, el 63% fue en hombres; quienes tenían más de una comorbilidad (obesidad, Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensión Arterial Sistémica) y de estos el 85% no se encontraban vacunados. Cabe destacar que la mayor cantidad de defunciones se centra en la población económicamente activa, entre los 30 a los 59 años de edad⁹.

c. Microbiología

Los virus de Influenza pertenecen a la familia Orthomyxoviridae, y se subdividen en 3 grupos (A, B, C) de acuerdo a sus diferencias antigénicas (Tabla 2), así mismo la Influenza A se subdivide de acuerdo a la actividad de la hemaglutinina y la neuraminidasa. A su vez comparten características similares como lo son la envoltura derivada del hospedero, proteínas de membrana, secuencia de RNA en sentido opuesto¹⁰.

En lo referente al cambio antigénico, es el principal mecanismo por el cual se forman nuevos virus o de tipo pandémico, ya que no hay relación entre los diferentes tipos de hemaglutinina (antigua y nueva), lo que imposibilita la capacidad del huésped de tener

una respuesta inmune. En el caso del desplazamiento antigénico solo hay cambios menores en la estructura de la hemaglutinina o neuroaminidasa, lo que también neutraliza la respuesta del huésped al no tener anticuerpos compatibles.¹⁰

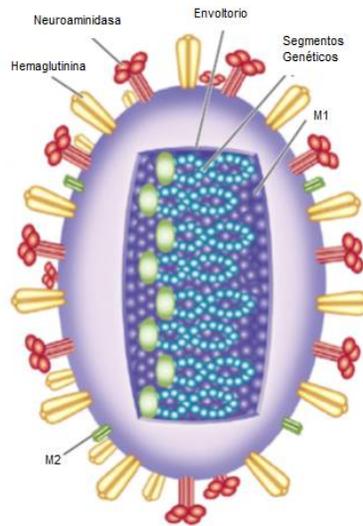
Tabla 2. Diferencias entre los diferentes tipos de virus de Influenza

	Influenza A	Influenza B	Influenza C
<i>Genética</i>	8 genes	8 genes	7 genes
<i>Estructura</i>	10 proteínas virales, M2 única	11 proteínas virales, proteína de membrana única	9 proteínas virales (actividad de hemaglutinina, estearasa y fusión)
<i>Huésped</i>	Humanos, puercos, aves, equino, mamíferos acuáticos	Humanos	Humanos y puercos
<i>Epidemiología</i>	Cambio y desplazamiento antigénico	Cambio antigénico	Cambio antigénico, múltiples variables
<i>Características clínicas</i>	Grandes pandemias alta mortalidad en personas jóvenes	Enfermedad grave, adultos mayores y grupos de alto riesgo	Enfermedad leve, no es estacional

Los virus de Influenza miden entre 80-120nm con formas esféricas o filamentosas, en su membrana tienen las hemaglutininas y neuroaminidasas. El virus A consta de 8 proteínas estructurales. Las hemaglutininas miden en promedio 4x14nm, son trímeros polipeptídicos, que son unidos por las proteasas de las células del hospedero en tipo 1 o tipo 2. En cuanto a las neuroaminidasas, son enzimas que se encargan de remover la terminación de ácido siálico de las glicoproteínas. De tal forma que se han descrito 16 tipos diferentes de hemaglutininas y 9 neuroaminidasas. Se ha descrito una tercer proteína de membrana conocida como la proteína M2 que está en poca cantidad. (Figura 3)^{10, 11}.

En la matriz se encuentra la proteína M1 que da estructura al virion, se encuentran 8 segmentos de nucleocápsides, cada una compuesta por un RNA asociada a una proteína nuclear unidas a las 3 proteínas de la polimerasa. (Figura 3)^{10, 11}.

Figura 3. Estructura de Virus de Influenza tipo A



d. Fisiopatología

Las formas de contagio existentes pueden ser por vía respiratoria o por contacto, las gotas de tos o estornudos pueden contener hasta 100 partículas virales por gota, posterior a lo cual inicia la replicación en el epitelio columnar del aparato respiratorio con lo que se va a generar necrosis de las células infectadas y apoptosis de las células cercanas; a pesar de la apoptosis de las células cercanas, se produce liberación de las células durante todo el proceso de apoptosis, por lo que hay una gran liberación de virus que infectaran a nuevas células antes que estas puedan entrar en proceso de apoptosis.^{10, 11}

La entrada a las células que serán infectadas se da a través de la unión de la hemaglutinina con la galactosa del ácido siálico del hospedero, posteriormente se lleva a cabo un procesos de endocitosis del virus, con acidificación de la vesícula por la entrada de protones facilitada por la proteína M2. Una vez dentro de la célula infectada se da el transporte del ARN viral para realizar traducción del mismo mediante los ribosomas del huésped.^{10, 11}

El virus puede ser detectado dentro de las primeras 24hrs de la infección, incluso previo a la presencia de sintomatología, alcanzando producciones tan grandes como $7 \log_{10}$ en cuestiones de horas, con lo que el huésped se vuelve contagioso, estos niveles se mantienen estables durante las primeras 48hrs con la posterior disminución de los mismos hasta lograr ser indetectable en 5-10 días.^{10, 11}

Es importante destacar que la respuesta inflamatoria sistémica del huésped, mediada por factor de necrosis tumoral alfa, interferón alfa, interleucinas 6 y 8 entre otras son las responsables de la extensión y expresión del daño sistémico y del cuadro clínico, no la cantidad de copias del virus, ya que este se limita al epitelio del tracto respiratorio.^{10, 11}

Los factores virales que están relacionados con la patogenia de la enfermedad y en el caso de la Influenza de tipo A están relacionados con el sitio de separación de hemaglutinina, ya que en caso que no se pueda generar este proceso proteolítico el virus es avirulento. Por otra parte tanto el virus A y el B utilizan la proteína NS1 para evadir la respuesta del interferón tipo 1 del huésped, en caso que el virus tenga inactiva la capacidad de usar la proteína NS1, este es incapaz de replicarse y por tanto ser infeccioso.¹⁰

Respecto a la respuesta inmune generada por el hospedero podemos identificar principalmente a los relacionados con la inmunidad innata y los de la inmunidad adquirida, dentro de los primeros podemos observar la presencia de la capa mucociliar, la presencia de la enzima triptasa Clara, el pH, entre otras; la activación de las células de inmunidad innata mediante receptores toll-like; activación de macrófagos y células dendríticas así como activación de los productos derivados del oxígeno. Dentro de las citosinas más importantes podemos encontrar a la interleucina 1, 6 y 8, factor de necrosis tumoral alfa y el interferón; mediante estas se da la activación de linfocitos CD4+ y se potencia la respuesta inmune.^{10,11}

En cuanto a la inmunidad adquirida tendremos 2 tipos de respuestas, la generada a través de anticuerpos y la generada a través de las células. En cuanto a los anticuerpos

podemos mencionarlos como los presentes en el epitelio mucoso que son predominantemente de 2 tipos, Inmunoglobulina G (IgG) e Inmunoglobulina A (IgA), los primeros llegan por difusión pasiva al epitelio y correlacionan con los niveles séricos; mientras que los segundos se desconoce el mecanismo exacto por el cuál se presentan, sin embargo se han relacionado con protección contra reinfecciones. Los anticuerpos de tipo sistémico, son producidos en contra de la hemaglutinina y de la neuroaminidasa, así como contra la proteína M y NP; son de tipo IgG, IgA e Inmunoglobulina M (IgM), todos identificados a partir de 14 días post inoculación. La función de los anticuerpos contra la hemaglutinina neutralizan la unión con el ácido siálico, impidiendo la introducción del virus y por ende la replicación, en el caso de los generados contra la neuroaminidasa, reducen la liberación del virus posterior a la replicación, reduciendo de esta forma la infectividad de la enfermedad.^{10, 11}

En el caso de la inmunidad celular, va a estar mediada principalmente por los linfocitos sobre todo del tipo T, tanto CD4+ como CD8+. Posterior a la ingesta del virus por cualquier célula presentadora de antígenos y a la activación de la inmunidad humoral se da la activación de linfocitos T para diferenciarse en cooperadores tipo 1, los cuáles incrementaran la respuesta inflamatoria mediante interleucina 10, 2 y 12 así como factor de necrosis tumoral. Una vez que estos han sido diferenciados, se unen a las células presentadoras de antígenos para realizar un reconocimiento antigénico y potenciar la activación de células de defensa; la activación de los linfocitos CD8+ alcanza su pico de actividad aproximadamente 14 días posterior al inoculo, y estos se han relacionado con reducción en el tiempo de replicación viral.^{10, 11}

e. Cuadro clínico

Dentro del espectro de la enfermedad producida por los virus de influenza podemos dividirla arbitrariamente en no complicada y complicada. En el caso de la no complicada inicia su presentación 1-2 días después de la inoculación y está caracterizada principalmente por fiebre, mialgias, artralgias, cefalea, escalofríos, tos, debilidad,

rinorrea, taquicardia, tos seca, los síntomas sistémicos suelen desaparecer 2-3 días después de haber iniciado aunque la presencia de tos seca, rinorrea pueden persistir hasta 3-4 días después de haber desaparecido la fiebre.^{10,12}

En el caso de la infección complicada de influenza ocurre con mayor frecuencia en grupos de alto riesgo (Tabla 4); existe un espectro más variado de presentaciones, de las cuales la primer y más importante complicación es la neumonía, la cuál puede ser de tipo bacteriana, viral, mixta.^{12,15}

Tabla 4. Población de alto riesgo
Personas con enfermedad cardiovascular, hematológica, hepática, renal previa a la infección
Menores de 2 años
Mujeres embarazadas
Población inmunosuprimida por cualquier causa

A pesar que la primoinfección es de tipo viral, la neumonía viral no es la que se observa con mayor frecuencia, es la de tipo bacteriana. Para la sospecha de neumonía de tipo viral, se debe de observar un aumento de los síntomas o persistencia de los mismos a pesar de haber pasado el tiempo de influenza aguda. Es la forma menos común, sin embargo es la más agresiva.¹⁶

En cuanto a la bacteriana, se trata de una forma más frecuente con predominio en mayores de 65 años, usualmente se presenta como aparición de disnea y fiebre posterior a la respuesta al tratamiento por parte del enfermo. Las bacterias más asociadas a este tipo de infecciones son, en orden de frecuencia: Streptococo pneumoniae, Staphylococo aureus y Haemophilus influenza.¹⁵

f. Factores de gravedad

Respecto a la severidad del cuadro podemos identificar dos tipos de factores los relacionados con el virus y los relacionados con el huésped. Dentro de los primeros

podemos encontrar a los errores en la replicación, polimorfismos del ácido siálico entre humanos, puercos y aves, cambio y desplazamiento antigénico, proteína NS1, fragmentación del genoma en 8 partes.

En cuanto a lo relacionado con el huésped podemos encontrar a la producción ineficiente de interferón; a la cascada de citocinas inflamatorias que genera una hiperrespuesta inflamatoria; respuesta inmune adquirida lenta; sobreinfección bacteriana y a las comorbilidades del huésped, ya que hay múltiples condiciones como el asma con activación de linfocitos T cooperadores tipo 2, Diabetes Mellitus e incluso el embarazo que disminuyen los niveles de interferón favorecen la replicación viral.

III. Objetivos

a. Objetivo primario

Descripción de las características clínicas y paraclínicas de los pacientes infectados por virus de influenza en el periodo de noviembre 2013 a mayo 2014.

b. Objetivos secundarios

- Describir la frecuencia e incidencia de infecciones por Influenza A (H1N1, H3N1, OTROS), Influenza B e infección mixta.
- Determinar los factores de riesgo de los pacientes con infección por Influenza en un hospital privado.
- Determinar los factores de severidad y mal pronóstico de la infección por influenza en un hospital privado.

- Determinar el estado de vacunación contra influenza de la población, para poder ver la frecuencia e incidencia de la infección por Influenza en población vacunada.
- Determinar el tiempo, en días, del periodo sintomático de los pacientes con infección por influenza previo a la atención hospitalaria en el área de Urgencias.
- Describir la sintomatología más frecuentemente referida en pacientes con infección por Influenza.
- Definir la tasa y frecuencia de pacientes tratados en forma ambulatoria y de forma intrahospitalaria.
- Determinar la proporción de pacientes con infección por Influenza hospitalizados en un área crítica y en un piso de hospitalización normal.
- Definir los datos clínicos identificables en pacientes con infección por Influenza, que se asocien con mal pronóstico y compararlos con los mencionados en la literatura.
- Determinar la severidad de la enfermedad de acuerdo a la tasa de pacientes hospitalizados en unidades de cuidados críticos, y de acuerdo a la mortalidad.
- Reportar los hallazgos radiológicos y tomográficos más frecuentemente encontrados, de acuerdo al tipo virus que ocasiona la infección.
- Reportar la frecuencia de solicitud de pruebas especiales como proteína C reactiva y procalcitonina y la relación con la severidad de la enfermedad.
- Determinar el apego a las recomendaciones internacionales de la Organización Mundial de la Salud respecto al tratamiento de Influenza con antivirales.

- Determinar la frecuencia de uso de antimicrobianos asociados al uso de antivirales.
- Determinar la duración del tratamiento antimicrobiano en pacientes hospitalizados con infección por influenza.
- Reportar el promedio de la duración de hospitalización, la tasa de complicaciones y de mortalidad en pacientes hospitalizados con infección por Influenza.

IV. Hipótesis

Al conocer los factores de riesgo y características clínicas y paraclínicas de los pacientes infectados con influenza en el periodo de noviembre 2013 a mayo 2014, se encontrará un bajo índice de vacunación, atención medica pre-hospitalaria prolongada y multitratada; pero con baja mortalidad asociada; a pesar de la promoción y campañas de vacunación educativas posterior a la pandemia de 2009.

V. Diseño del estudio

Estudio retrospectivo, retrolectivo, observacional, transversal, descriptivo.

VI. Material y métodos

Para la obtención de la muestra se realizaron 2 búsquedas: la primera en el archivo de la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria de la Fundación Clínica Médica Sur, obteniendo la lista de pacientes con resultados positivos de Influenza en el periodo de noviembre 2013 a mayo 2014.

Una vez obtenidos los nombres de los pacientes, se ingresaron en el sistema operativo de control de hospitalización (MedSys) para obtener el registro de los pacientes. Una

vez obtenido el registro se revisó el expediente físico y/o electrónico para obtener la información necesaria.

La segunda búsqueda corresponde a la realizada en la base de datos del área de Urgencias de la Fundación Clínica Médica Sur en el área correspondiente a adultos con los términos: “Infección vías áreas superiores, faringitis, faringoamigdalitis, neumonía, neumonía adquirida en la comunidad, neumonía asociada a cuidados de la salud, sepsis grave, choque séptico, insuficiencia respiratoria, asma, asma grave, hiperreactividad bronquial, bronquitis aguda, exacerbación de EPOC” tanto en diagnóstico de ingreso como de egreso.

Una vez obtenido los resultados de ambas bases de datos, se cotejaron las listas para verificar que no se omitiera ningún paciente.

a. Universo del estudio

Pacientes con diagnóstico confirmado de Infección por virus de Influenza realizado en la Fundación Clínica Médica Sur en el periodo de 01 de noviembre 2013 a 31 de mayo de 2014.

b. Criterios de inclusión

- i. Pacientes mayores de 16 años
- ii. Pacientes con infección por virus de influenza confirmada por PCR o ELISA
- iii. Pacientes valorados en el departamento de Urgencias, quienes hayan sido hospitalizados o dados de alta

c. Criterios de exclusión

- i. Pacientes menores de 16 años

- ii. Pacientes con diagnóstico de infección por influenza realizado en laboratorio externo
- iii. Pacientes sin número de expediente

d. Definición de variables

Tabla 1. Variables Independientes	
Variable	Tipo de variable
1. Edad	Continua
2. Sexo	Categórica
3. Enfermedades Endocrinológicas	Categórica
4. Enfermedades Reumatológicas	Categórica
5. Enfermedades Gastrointestinales	Categórica
6. Enfermedades Neumológicas	Categórica
7. Enfermedades Cardiovasculares	Categórica
8. Enfermedades Oncológicas	Categórica
9. Enfermedades Otorrinolaringológicas	Categórica
10. Enfermedades Infecciosas	Categórica
11. Enfermedades Neurológicas	Categórica
12. Enfermedades Hematológicas	Categórica
13. Estado de vacunación	Categórica
14. Tabaquismo	Categórica
15. Índice tabáquico	Continua
16. Prueba rápida para influenza	Categórica
17. Prueba confirmatoria para influenza	Categórica
18. Egreso hospitalario	Categórico
19. Ingreso a hospital piso normal	Categórico
20. Ingreso a hospital área crítica	Categórico
21. Infección por Influenza A	Categórico
22. Infección por Influenza A H1N1	Categórico
23. Infección por Influenza B	Categórico
24. Duración síntomas previo a la atención	Discreta
25. Peso	Continua
26. Talla	Continua
27. Índice de masa corporal	Continua
28. Medicamentos asociados	Categórica
29. Inmunosupresores	Categórica
30. Antihipertensivos	Categórica
31. Gastrointestinales	Categórica
32. Hematológicos	Categórica
33. Citotóxicos	Categórica
34. Inhalados	Categórica
35. Hipoglucemiantes orales	Categórica
36. Insulina	Categórica
37. Anticoagulantes (orales, subcutáneos)	Categórica

38. Hormonas tiroideas	Categórica
39. Saturación oxígeno	Discreta
40. Presión arterial de oxígeno	Continua
41. Índice de Oxigenación	Continua
42. Neumonía Adquirida en la Comunidad	Categórica
43. Infección respiratoria alta	Categórica
44. Hallazgos en la radiografía de tórax	Categórica
45. Hallazgos en la Tomografía Axial Computada	Categórica
46. Deshidrogenasa Láctica	Continua
47. Creatinina fosfokinasa	Continua
48. Hemoglobina	Continua
49. Hematocrito	Continua
50. Leucocitos	Discreta
51. Neutrófilos	Discreta
52. Linfocitos	Discreta
53. Plaquetas	Discreta
54. Creatinina	Continua
55. Glucosa	Continua
56. Nitrógeno uréico en sangre	Continua
57. Proteína C Reactiva	Continua
58. Procalcitonina	Continua
59. Antiviral seleccionado	Categórica
60. Tiempo de duración del antiviral	Discreta
61. Tratamiento con antibiótico previo	Categórica
62. Duración de antibiótico previo	Discreta
63. Uso de antibiótico concomitante	Categórica
64. Tiempo de tratamiento	Discreta
65. Infecciones asociadas	Categórica

Tabla 2. Variables Dependientes	
1. Muerte	Categórica
2. Estancia en hospitalización en áreas no críticas	Continua
3. Estancia en áreas críticas	Continua
4. Días de estancia hospitalaria	Continua
5. Días de estancia en áreas críticas	Discreta
6. APACHE- II	Discreta
7. SOFA	Discreta

VII. Resultados

Se encontraron 326 casos confirmados de infección por influenza en el periodo de noviembre 2013 a mayo 2014, de los 326 casos 186 correspondieron a infecciones por Influenza A (38 en menores de 16 años y 148 en mayores de 16 años), 118 casos

fueron por influenza tipo B (33 en menores de 16 años y 85 en mayores de 16 años), y 14 fueron por influenza A y B (todos en mayores de 16 años). Dentro de los subtipos por influenza A, 62 fueron casos de H1N1 (10 menores de 16 años y 52 en mayores de 16 años), 2 fueron por H3N1 (ambos en mayores de 16 años) y 123 fueron tipificados como no H1N1 ni H3N1 (28 en menores de 16 años y 95 en mayores de 16 años). Dentro de los casos identificados con infección mixta (15), solo 2 fueron casos de H1N1.

Influenza	Tipo A	Tipo B	Ambas A yB	Total
Menores de 16	38	33	0	71
Mayores de 16	155	86	14	255
Todos	193	119	14 (1 H1N1, 1 H3N1)	326

Influenza tipo A	H1N1	H3N1	No H1N1 ni H3N1	Total
Menores de 16	10	0	28	38
Mayores de 16	53	2	100	155
Todos	63	2	128	193

Influenza tipo A	H1N1	H3N1	No H1N1 ni H3N1	Total
Menores de 16	10	0	28	38
Mayores de 16	54	3	112	169
Todos	64	3	140	207

Se encontraron 71 casos en menores de 16 años de edad los cuáles fueron excluidos. De los 255 pacientes restantes, 18 fueron pruebas realizadas a pacientes externos de los que 8 no contaban con número de expediente y 10 a pesar de contar con número de expediente no contaban con expediente físico o no había datos en el expediente electrónico referentes a la infección por influenza, por lo que solo se incluyeron en el análisis de prevalencia e incidencia de influenza por edad y sexo. Dentro de este último grupo se encontraban 11 pacientes quienes eran personal operativo del hospital (4 internos de pregrado, 4 enfermeras, 2 personales de inhaloterapia, 1 persona de activo fijo).

Tabla. Casos por tipo de influenza				
Influenza	Tipo A	Tipo B	Ambas A yB	Total
Menores de 16	38	33	0	71
Mayores de 16	156	85	14	255
Todos	194	118	14 (1 H1N1, 1 H3N1)	326

Tabla. Casos por Influenza A sin considerar infección mixta				
Influenza tipo A	H1N1	H3N1	No H1N1 ni H3N1	Total
Menores de 16	10	0	28	38
Mayores de 16	53	2	101	156
Todos	63	2	129	194

Tabla. Casos por Influenza A considerando infección mixta				
Influenza tipo A	H1N1	H3N1	No H1N1 ni H3N1	Total
Menores de 16	10	0	28	38
Mayores de 16	54	3	113	170
Todos	64	3	141	208

Se encontraron 71 casos en menores de 16 años de edad los cuáles fueron excluidos. De los 255 pacientes restantes, 18 fueron pruebas realizadas a pacientes externos de los que 8 no contaban con número de expediente y 10 a pesar de contar con número de expediente no contaban con expediente físico o no había datos en el expediente electrónico referentes a la infección por influenza, por lo que solo se incluyeron en el análisis de prevalencia e incidencia de influenza por edad y sexo. Dentro de este último grupo se encontraban 11 pacientes quienes eran personal operativo del hospital (4 internos de pregrado, 4 enfermeras, 2 personales de inhaloterapia, 1 persona de activo fijo).

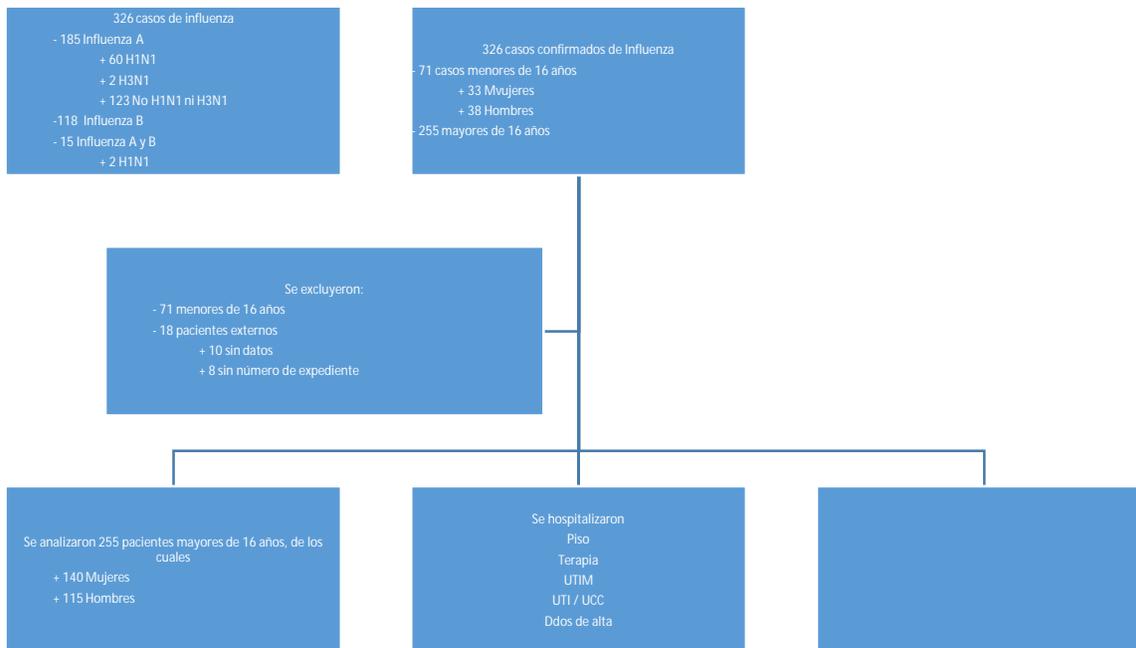


Tabla de distribución por genero de infecciones de Influenza			
	Masculino	Femenino	Total
Menores de 16	38	33	71
Mayores de 16	115	140	255
	153	173	326

Tabla de distribución por genero de infecciones de Influenza A			
	Masculino	Femenino	Total
Menores de 16	22	16	38
Mayores de 16	69	86	156
	91	102	193

Tabla de distribución por genero de infecciones de Influenza A H1N1			
	Masculino	Femenino	Total
Menores de 16	5	5	10
Mayores de 16	27	26	53
	32	31	63

Tabla de distribución por genero de infecciones de Influenza A H3N1			
	Masculino	Femenino	Total
Menores de 16	0	0	0
Mayores de 16	1	1	2
	1	1	2

Tabla de distribución por genero de infecciones de Influenza A no H1N1 ni H3N1			
	Masculino	Femenino	Total
Menores de 16	17	11	28
Mayores de 16	41	59	100
	58	70	128

Tabla de distribución por genero de infecciones de Influenza B			
	Masculino	Femenino	Total
Menores de 16	16	17	33
Mayores de 16	42	44	86
	58	61	119

Tabla de distribución por genero de infecciones de Influenza A y B			
	Masculino	Femenino	Total
Menores de 16	0	0	0
Mayores de 16	4	10	14
	4	10	14

Tabla de distribución por grupo de edad y genero Influenza A (193)									
	Masculino 91			Femenino 102			Total		
	H1N1	H3N1	no	H1N1	H3N1	No	H1N1	H3N1	no
Menores de 16 años	5	0	17	5	0	11	10	0	28
16-20 años	0	0	1	0	0	3	0	0	4
21-30 años	5	0	10	6	0	10	11	0	20
31-40 años	12	0	6	14	0	21	26	0	27
41-50 años	7	0	9	1	0	7	8	0	16
51-60 años	2	1	5	4	1	8	6	2	13
61-70 años	0	0	4	0	0	7	0	0	11
71-80 años	1	0	4	0	0	2	1	0	6
81-90 años	0	0	2	1	0	0	1	0	2
> 90 años	0	0	0	0	0	1	0	0	
TOTAL	32	1	58	31	1	70	63	2	128

Tabla de distribución por grupo de edad y genero Influenza B			
	Masculino	Femenino	Total
Menores de 16 años	16	17	33

16-20 años	6	1	7
21-30 años	7	11	18
31-40 años	9	8	17
41-50 años	5	5	10
51-60 años	8	7	15
61-70 años	3	6	9
71-80 años	3	4	7
81-90 Años	0	2	2
> 90 años	1	0	1
	58	61	119

Tabla de distribución por grupo de edad y genero Influenza A y B			
	Masculino 4	Femenino 10	Total 14
Menores de 16 años	0	0	0
16-20 años	1	0	1
21-30 años	1	0	1
31-40 años	1	3	4
41-50 años	0	1	1
51-60 años	0	2	2
61-70 años	0	2	2
71-80 años	0	1	1
81-90 años	1	1	2
> 90 años	0	0	0

De acuerdo a los criterios de exclusión se analizaron 237 pacientes, los 89 pacientes excluidos correspondían a 71 menores de 16 años, y 18 mayores de 16 años; 47 casos de influenza B, 42 casos de influenza A, de los cuales 1 fue de influenza H3N1 (mayor de 16 años), 10 casos de H1N1 (todos menores de 16 años), 31 casos de no identificada (3 de mayores de 16 años); 44 hombres (36 menores de 16 años), 45 mujeres (32 menores de 16 años). Fueron ingresados 14 pacientes 6 hombres y 8 mujeres (menores de 16 años), 5 con influenza A (3 mujeres y 2 hombres), 2 H1N1 (1 mujer y 1 hombre), 3 indeterminados (1 hombre), 7 influenza B (3 hombres y 4 mujeres) todos menores de 16 años.

TABLA DE CARACTERISTICAS GENERALES población analizada (237)							
	INFLUENZA A 151			INFLUENZA B 72	Mixta 14	TOTAL 237	p
	H1N1	H3N1	OTRAS				
GÉNERO							
MASCULINO	27	0	41	37	4	109	
FEMENINO	26	1	56	35	10	128	
Total	53	1	97	72	14	237	
STATUS							

ALTA	33	0	72	40	9	154	
INGRESO	20	1	25	32	5	83	
PISO normal	16	0	21	23	5	65	
UTI	3 (UTI) 1 UTIM	1	4	6 (UTI/UCC) 3 UTIM	0	18	
Total	53	1	97	72	14	237	
VACUNACION							
SI	0	0	4	6	0	10	
2013-2014	0	0	3	5	0	8	
ANTES 2013	0	0	1	1	0	2	
NEG	19	0	26	28	5	78	
IND	34	1	67	38	9	149	
Total	53	1	97	72	14	237	
TAB							
POS	13	0	21	13	4	51	
IT < 20	11	0	14	8	4	37	
IT > 20	2	0	7	5 (2 SUSPENDIDOS)	0	14	
SUSPENDIDO	3	0	8	8	3	22	
ACTUAL	10	0	13	5	1	29	
NEG	40	1	76	59	10	186	
Total	53	1	97	72	14	237	
IMC							
DESNUTRICION	0	0	1	2	0	3	
NORMAL	26	0	39	32	8	105	
SOBREPESO	19	0	38	31	3	91	
OBESIDAD GI	5	1	17	6	2	31	
OBESIDAD GII	3	0	2	1	1	7	
Total	53	1	97	72	14	237	

Tabla de síntomas presentados en los pacientes con Influenza por tipo de Influenza

SINTOMAS	H1N1			H3N1			OTROS			B			MIXTO			TOTAL		
	H	M	T	H	M	T	H	M	T	H	M	T	H	M	T	H	M	T
	FIEBRE	17	17	34	0	1	1	14	24	38	15	16	31	2	1	3	48	59
CEFALEA	11	13	24	0	0	0	27	22	49	17	23	40	1	3	4	56	61	117
TOS	22	22	44	0	1	1	36	39	75	24	22	46	3	6	9	85	90	175
ESCALOFRIOS	7	7	14	0	0	0	7	14	21	7	10	17	0	4	4	21	35	56
MIALGIAS	19	18	37	0	0	0	5	50	55	19	18	37	0	2	2	43	88	131
ARTRALGIAS	14	17	31	0	1	1	19	27	46	12	16	28	0	1	1	45	62	107
AEG	12	0	12	0	0	0	8	16	24	0	10	10	1	0	1	21	26	47
FARINGODINIA	4	6	10	0	0	0	9	17	26	16	2	18	1	2	3	30	27	57
DISNEA	2	4	6	0	0	0	9	11	20	5	10	15	0	4	4	16	29	45
RINORREA	1	21	22	0	1	1	22	28	50	10	8	18	4	1	5	37	59	96
SIBILANCIAS	1	0	1	0	0	0	2	2	4	2	0	2	0	1	1	5	3	8
ASTENIA	1	2	3	0	0	0	6	4	10	3	7	10	1	1	2	11	14	24
ODINOFAGIA	1	5	6	0	0	0	5	5	10	5	6	11	1	1	2	12	17	27
DOLOR TORAX	1	1	2	0	0	0	0	3	3	1	2	3	0	0	0	2	6	8
COLICO	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
EXPECTORACION	1	0	1	0	0	0	2	1	3	2	0	2	1	0	1	6	1	7
DIAFORESIS	3	1	4	0	0	0	1	4	5	2	1	3	0	0	0	6	6	12
OTALGIA	3	0	3	0	0	0	2	6	8	2	1	3	0	1	1	7	8	15
ESTORNUDOS	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	2	2
DIARREA	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0	1	1	0	1	1	1	3	4
FEBRICULA	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
NAUSEA	1	2	3	0	0	0	1	1	2	1	4	5	0	0	0	3	7	10
VOMITO	2	2	4	0	0	0	1	3	4	0	4	4	0	2	2	3	11	13
FOTOFOBIA	0	1	1	0	0	0	1	2	3	0	0	0	1	0	0	2	3	2
MAREO	2	2	4	0	0	0	0	1	1	1	2	3	0	0	0	3	5	6
EPIFORA	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	1	1	2

PALIDEZ	2	0	2	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	1	1	
FEBRICULA	2	1	3	0	0	0	1	2	3	1	1	2	0	1	1	4	5	6
HIPOREXIA	1	1	2	0	0	0	2	1	3	1	0	1	0	0	0	4	2	6
DOLOR PLEURITICO	1	4	5	0	0	0	1	3	4	1	3	4	0	1	1	3	11	13
DOLOR LUMBAR	2	2	4	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	4	3	3
HIPOGASTRIO	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
URGENCIA URINARIA	2	4	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	4	1
PLENITUD AURAL	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	1	1
CORIZA	3	1	4	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	3	2	2
DISURIA	2	1	3	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	3	3	3
TENESMO VESICAL	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1	1
CONGESTION NASAL	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	2	2
DOLOR ABDOMINAL	0	1	1	0	0	0	2	1	3	1	2	3	0	1	1	3	5	7
RASH	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	2	2
LIPOTIMIA	1	0	1	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	1	2	3
HEMOPTISIS	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
TAQUIPNEA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1
PERDIDA DE PESO	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
PARESTESIAS	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
ESTUPOR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0	1	1	2
HIPOGLUCEMIA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1
DISFONIA	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1
ALUCINACIONES VISUALES	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1
HIPOTENSION	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1

XI. Conclusiones

- La infección que predominó con mayor frecuencia en nuestro hospital fue la Influenza A no tipificada, posteriormente Influenza B, luego H3N1, y por último H1N1
- El único factor de riesgo identificable para tener infección Influenza de cualquier tipo fue el sobrepeso, no se pudo realizar asociación con la vacunación por falta de registro de vacunación.
- Los factores que se relacionaron con mayor severidad fueron la edad mayor a 65 años, ausencia de vacunación y en último lugar saturación por pulsioximetría menor a 90%.
- Dado que el registro de vacunación fue muy limitado, el número de personas vacunadas es muy bajo, y no permite realizar una correcta asociación para cada tipo de infección por Influenza, sin embargo es claro que es un factor de severidad ya que el 88% de los casos que requirieron algún área crítica no contaban con la vacuna.
- El tiempo que de periodo sintomático antes de recibir atención en el departamento de urgencias fue desde el día de inicio de los síntomas hasta 30 días después, con la mayor parte de los pacientes entre los días 4-8.
- La sintomatología más frecuentemente presentada para todos los tipos de Influenza fue tos, fiebre, mialgias y cefalea, similar a lo reportado en la bibliografía.
- El 64% de los pacientes fue dado de alta y manejado en forma ambulatoria, lo que correlaciona con una menor severidad de la infección

- El 56% de los pacientes requirieron hospitalización, de ellos el 78% estuvo en un piso de hospitalización normal y el resto en algún área de cuidados críticos.
- La mortalidad presentada durante el periodo de tiempo estudiado fue solo del 1.4%, de estos solo el 25% era sano y el 75% tenía enfermedades graves previo a su infección (cáncer gástrico, EPOC avanzado, cardiopatía isquémica con colocación de stents, síndrome de Fisher, Evans)
- A diferencia de lo reportado por la literatura, la obesidad no fue un factor determinante de gravedad ni mal pronóstico, no obstante la edad mayor de 65 años si lo fue.
- A la mayoría de los pacientes que requerían hospitalización en terapia intensiva le fueron solicitadas las pruebas de PCR y procalcitonina, la única que se relacionó con la severidad de los pacientes fue la PCR arriba de 10, ya que la procalcitonina en 40% era normal
- De acuerdo a lo estipulado en las guías de tratamiento de influenza por la IDSA, y por la OMS, sobre el tratamiento con oseltamivir, en el 94% de los casos se dio oseltamivir sin embargo de este porcentaje solo el 91% se apego a un tratamiento de 5 días, el resto fue por mas tiempo.
- De todos los pacientes valorados en urgencias, el 45% había recibido tratamiento previo con antimicrobianos, y a su egreso o durante su hospitalización los pacientes valorados el 63% recibió tratamiento con algún antimicrobiano. El 91% de los pacientes hospitalizados recibió tratamiento con algún antimicrobiano, de ellos el 50% recibió mas de 1.
- La duración de la estancia hospitalaria fue desde los 0 hasta los 25 días, con mayor frecuencia eran egresados antes de 5 días de estancia intrahospitalaria, la frecuencia de complicaciones en pacientes hospitalizados fue del 25% predominando el síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto.

- En un hospital privado, la infección por influenza de cualquier tipo se acompaña de baja mortalidad, baja requerimiento de estancia en áreas críticas; a diferencia de lo mencionado en la literatura la obesidad no es factor determinante de severidad.

XII. Bibliografía

1. "Influenza documento técnico", Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud de México, actualización febrero 2014.
2. Ohmit, S, et al "Influenza Vaccine Effectiveness in the 2011–2012 Season: Protection Against Each Circulating Virus and the Effect of Prior Vaccination on Estimates", CID 2014;58(3):319–27.
3. Ohmit, S. et al "Influenza Vaccine Effectiveness in the Community and the Household", CID 2014 febrero.
4. Ayora-Talavera, G. "Influenza: Historia de una enfermedad". Rev Biomed 1999; 10:57-61
5. Acuña, R. "Influenza: Historia y amenazas" Rev Chil Infect 2004; 21 (2): 162-164.
6. Pandemic Influenza. Australian Government Department of Health.
7. Dawood, F et al. "Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study". Lancet Infectious Diseases, Vol 12:9, Pag 687 – 695 2012.
8. 2012-2013 Influenza Season Week 9 ending March 2, 2013. Centers for Disease Control and Prevention.
9. CONAVE "Incremento de casos durante la temporada en América del Norte" Aviso epidemiológico de Influenza enero 2014
10. Treanor J. "Influenza viruses including avian influenza and swine influenza", . Principles and Practice of Infectious Diseases. Ed. Mandel GL, Philadelphia, 2009; chap 165 2265- 2289.
11. Ocarra, O, et al. "Inmunopatología de la Influenza A H1N1". Centro provincial de Epidemiología y Microbiología, Cuba 2011
12. Memoli MJ, et al. "The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts". Clin Infect Dis 2014; 58:214.
13. Abe M, Higuchi T, Okada K, et al. Clinical study of influenza-associated rhabdomyolysis with acute renal failure. Clin Nephrol 2006; 66:166.
14. Naderi AS, Palmer BF. Rhabdomyolysis and acute renal failure associated with influenza virus type B infection. Am J Med Sci 2006; 332:88.

15. Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review. JAMA 2013; 309:275.
16. Influenza Division, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. MMWR Recomm Rep 2013; 62:1.