

Influenza: Perfil clínico-epidemiológico de pacientes atendidos en un hospital de segundo nivel al final de la fase pandémica e inicios de la etapa postpandémica de influenza A(H1N1)pdm09

David Alejandro Cabrera Gaytán,* Carmen Villagrán Rojas,** Marlene Santamaría Ascencio,*** Susana Berenice Cienfuegos Mayoral****

RESUMEN

Antecedentes: La etapa postpandémica de influenza A(H1N1)pdm09 inició en agosto de 2010 y se esperará que permanezca durante muchos años. Por ello, describimos las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con enfermedad tipo influenza/infección respiratoria aguda grave, atendidos en un hospital de segundo nivel. **Métodos:** Se realizó un estudio transversal del sistema de vigilancia epidemiológica de influenza en un hospital. Se caracterizó por edad, sexo, condición de salud, tipo de influenza y fecha de inicio de los síntomas. El análisis fue con proporciones de Wilson, prueba de Fisher, de chi de Mantel-Haenszel y t para diferencia de medias. **Resultados:** Fueron 124 casos de enfermedad tipo influenza/infección respiratoria aguda grave, el grupo de edad más afectado fue de uno a cuatro años (13.70%). Se recolectó una muestra al 83.87% de los casos; de éstos, 30 resultaron positivos a algún tipo de influenza. Los síntomas cardinales fueron tos, cefalea y fiebre. El desarrollar disnea reflejó tener siete veces más riesgo de ser hospitalizado ($p = 0.000000302$). Las embarazadas presentaron seis veces más riesgo de presentar síntomas respirato-

ABSTRACT

Background: The postpandemic of influenza A(H1N1)pdm09 began in August 2010 and is expected to remain for many years, therefore, we describe the clinical and epidemiological characteristics of patients with influenza-like illness/acute respiratory infection treated in a secondary hospital. **Methods:** A cross-sectional study of epidemiological surveillance of influenza in a hospital. It was characterized by age, sex, health status, type of influenza and date of onset of symptoms. Analysis was by ratios of Wilson, Fisher test, Mantel-Haenszel and t for difference of means. **Results:** There were 124 cases of influenza-like illness/acute respiratory infection, the most affected age group was one to four years (13.70%). Sample was collected 83.87% of cases, of which 30 were positive for some form of influenza. The main symptoms were cough, headache and fever. Developing reflected dyspnea have seven times more likely to be hospitalized ($p = 0.000000302$). Pregnant women were six times more risk for serious respiratory symptoms ($p = 0.1158$). The overall mortality in suspected cases was 4.8% and influenza A(H1N1)pdm09 12.0%. On average, were four days

* Médico Epidemiólogo.

** Médico Urgenciólogo, Jefe del Servicio de Urgencias.

*** Médico Pediatra, Jefe del Servicio de Pediatría.

**** Enfermera especialista en Salud Pública.

rios graves ($p = 0.1158$). La letalidad global en casos sospechosos fue de 4.8% y por influenza A(H1N1) pdm09 del 12.0%. En promedio, fueron cuatro días para demandar atención médica y siete días para las defunciones ($p = 0.01840$). **Conclusiones:** Es necesario mantener la vigilancia epidemiológica durante todo el año; a pesar de que tiene un comportamiento invernal, además de hacer hincapié en la atención oportuna en edades pediátricas y embarazadas.

Palabras clave: Influenza, enfermedad tipo influenza, infección respiratoria aguda grave.

INTRODUCCIÓN

La pandemia de influenza A(H1N1)pdm09 se caracterizó por la aparición de un nuevo virus frente al que muchas personas carecían de inmunidad. Ese virus causó en muchos países brotes de enfermedad extensos e inusuales durante los meses de verano, además de muchos casos de enfermedad durante los meses de invierno. Asimismo, la pandemia se caracterizó por una dominancia casi completa del virus pandémico sobre otros virus estacionales y por características clínicas inusuales, tales como la aparición de la mayoría de los casos más graves en los grupos etarios más jóvenes durante el 2009.¹

La situación de la pandemia que publicó la Organización Mundial de la Salud (OMS) en agosto de 2010 fue que: 1) el virus se ha propagado a todos los países; 2) muchas personas de todos los grupos de edad de diversos países tienen una cierta inmunidad frente al virus; 3) han dejado de producirse brotes extensos e inusuales en los hemisferios norte y sur, y 4) en muchos países realizan la notificación de casos de infección por influenza estacional A(H3N2) y tipo B. Este cuadro general aportó pruebas convincentes de que la reciente influenza pandémica ha sido sustituida por la influenza estacional. No obstante, es de esperar que el nuevo virus A(H1N1)pdm09 permanezca durante muchos años y que las diferentes estaciones de influenza sean muy variables.¹ Diversos estudios publicaron sobre el comportamiento al inicio de la pandemia y en la segunda ola; pocos sobre las tres olas pandémicas. Aunque la OMS publicó que la etapa postpandémica inició dado el comportamiento de la enfermedad en el mes de agosto de 2010;² pero eso no excluía que la vigilancia epidemiológica del virus de influenza continuara; es por ello, que describimos las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con enfermedad tipo influenza (ETI) e infección respiratoria aguda grave (IRAG) atendidos en un hospital de segundo nivel durante la última parte de la etapa pandémica y la fase postpandémica de influenza A(H1N1) pdm09.

to demand medical care and seven days for deaths ($p = 0.01840$). **Conclusions:** It is necessary to maintain surveillance throughout the year despite having a winter behavior and emphasize timely care in pediatric patients and pregnant women.

Key words: Influenza, influenza-like illness, acute respiratory infection.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sitio de estudio

En un Hospital General Regional, de segundo nivel de atención médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, ubicado en el municipio de Tlalnepantla, Estado de México. La unidad hospitalaria provee servicios médicos a una población adscrita estimada de 283,255 derechohabientes; cuenta con 307 camas censables y 177 no censables.

Estudio clínico

Se incluyeron a los pacientes reportados con enfermedad tipo influenza (ETI) y de infección respiratoria aguda grave (IRAG), identificados por el médico tratante del Servicio de Urgencias y/o de Hospitalización. La definición de ETI fue: toda persona de cualquier edad que presente o refiera haber tenido fiebre mayor o igual a 38 °C, tos y cefalea, acompañadas de uno o más de los siguientes signos o síntomas: rino-rrea, coriza, artralgias, mialgias, postración, odinofagia, dolor torácico, dolor abdominal, congestión nasal o diarrea. En menores de cinco años de edad, se considera como un signo cardinal la irritabilidad, en sustitución de la cefalea. En mayores de 65 años no se requirió la presencia de fiebre. Para definir IRAG fue: persona de cualquier edad que presente dificultad al respirar, con antecedente de fiebre mayor o igual a 38°C y tos, con uno o más de los siguientes síntomas: ataque al estado general, dolor torácico y polipnea. Los casos incluidos fueron independientes de la Unidad de Medicina Familiar de adscripción (UMF) y Delegación Regional de procedencia.

Registro de los casos

Todos los casos de ETI y/o IRAG fueron registrados en el Sistema de Notificación en Línea para la Vigilancia Epidemiológica de Influenza (SINOLAVE), de enero del 2010 a enero del 2011 y por este medio se conoció el resultado del estudio confirmatorio. El SINOLAVE es el sistema oficial de notificación de casos del IMSS ante el mismo Instituto como a la Secretaría de Salud.³

Toma de muestras y resultado de laboratorio

Se recolectó un exudado faríngeo o nasal con hisopo de punta de dacrón (BBITM Culture Swab®), conservados en medio de transporte viral (UTM-RT, COPAN Diagnostics®). Las muestras fueron conservadas en refrigeración de 2 a 4 °C para su posterior envío al laboratorio, para confirmación diagnóstica mediante reacción de cadena polimerasa (PCR). Para el registro del resultado, se requirió el número de folio asignado automáticamente por el sistema, y los resultados de laboratorio fueron ingresados por personal de laboratorio. El resultado del PCR fue dado a conocer por el médico epidemiólogo del hospital al jefe del servicio involucrado y a su homólogo en la UMF de adscripción. Todos los pacientes recibieron atención médica ambulatoria u hospitalaria, de acuerdo con las decisiones terapéuticas individualizadas por el médico tratante. Todo lo anterior fue realizado de acuerdo con el lineamiento del IMSS.⁴

Análisis estadístico

Se analizaron las características demográficas y clínicas con estadística descriptiva. Se realizó análisis de proporciones mediante la escala de Wilson, análisis bivariado con prueba exacta de Fisher y chi de Mantel-Haenszel con valor de $p < 0.005$ para la significancia estadística, así como prueba t para diferencia de medias. Los análisis estadísticos se realizaron con MS-Excel 2010® para Windows y Epi-Info versión 7.

RESULTADOS

Se incluyeron 124 casos de ETI/IRAG en el SINOLAVE, donde el 47.58% fueron masculinos y el 52.42% femeninos. La edad promedio de todos los casos fue de 29.6 años, con 30.3 años para los mayores de un año y 3.3 meses para los menores de un año. El 47.58% fueron masculinos y el 52.42% femeninos. El grupo de edad más afectado fue de uno a cuatro años con el 13.70% de los casos, seguido de 25 a 29 años con 10.50%. La población joven, es decir, de 20 a 49 años, representó el 46% de los casos (*Figura 1*). El 41.10% ameritaron hospitalización, de éstos, en el 9.80% se instaló ventilación mecánica invasiva. De los 124 casos de ETI/IRAG, a 104 se les recolectó muestra; de éstos, 30 resultaron positivos a algún tipo de influenza, los cuales fueron de la siguiente forma: influenza A(H1N1)pdm09 (16), influenza A (12), influenza A(H3) y tipo B uno cada una. La proporción global de recolección de muestra fue del 83.87% (IC_{95%} 76.4-89.31%), con 93.15% (IC_{95%} 50.07-67.14%) para los casos de ETI y de 98.03% (IC_{95%} 32.86-49.93%) para los casos de IRAG. Los hombres presentaron mayor riesgo que las mujeres para desarrollar IRAG (RMP: 1.437, IC_{95%} 0.661-3.147), pero sin significancia estadística ($p = 0.3197$). El 47.58% de los casos de ETI/IRAG se presentaron en el invierno, con una po-

sitividad del 85.10% para algún tipo de influenza en enero a marzo de 2010 y del 70.80% para noviembre y diciembre de 2010. A principios de 2010, la positividad prevaleciente fue por influenza pandémica; sin

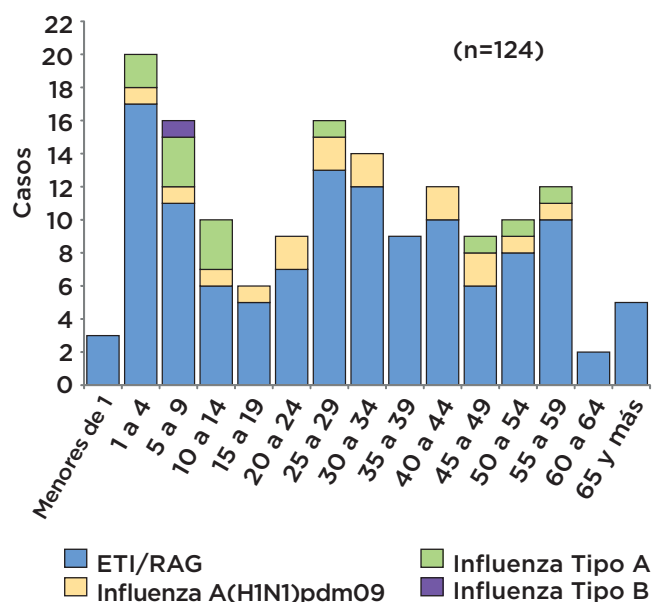


Figura 1. Curva epidémica de casos de ETI/IRAG y tipo de influenza por grupo de edad, de acuerdo con la fecha de inicio de síntomas atendidos en el hospital. Enero, 2010-enero, 2011.

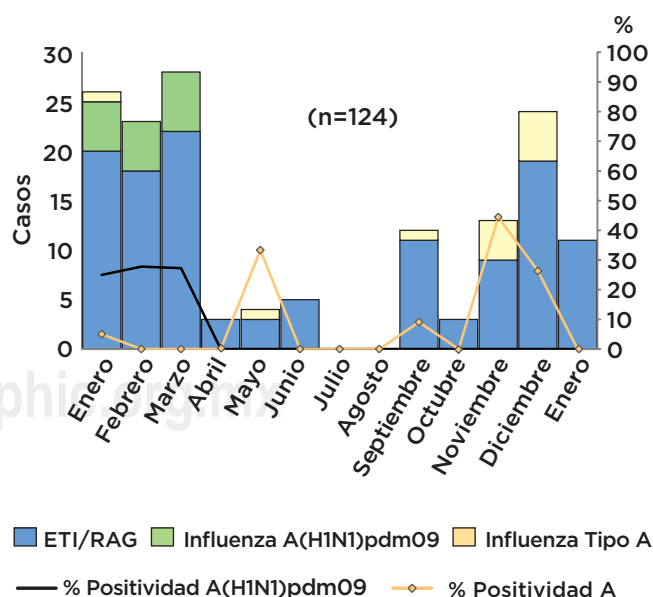


Figura 2. Curva epidémica de casos de ETI/IRAG, influenza A(H1N1)pdm09 e influenza tipo A por mes de inicio de síntomas y proporción de positividad. Enero, 2010-enero, 2011.

embargo, en el último trimestre de ese año, la positividad era por influenza tipo A, con un pico máximo de positividad del 33.33% en el mes de mayo de 2010 (*Figura 2*). En el periodo de estudio, de forma general, se presentaron dos casos ambulatorios por un caso hospitalizado. En enero y febrero de 2010, la razón fue de 2:1; de 4:1 y 11:1 en noviembre y diciembre, respectivamente. En abril y mayo de 2010, fueron los únicos meses que se registró una proporción de hospitalización del 100%, con un global en los 13 meses de 41.13% (*Figura 3*). Se presentó diferencia estadísticamente significativa entre ser caso de ETI o IRAG ($p = 0.0006986$) con respecto al iniciar los síntomas entre noviembre y febrero, marzo y octubre (RMP: 0.2514; IC_{95%} 0.09977-0.6117).

Por tipo de ocupación, ser empleado fue la más frecuente con el 34.68%, después con 18.55% estudiante, 17.74% ama de casa y 13.71% sin ocupación. No se presentó significancia estadística ($p = 0.6424$) en ser empleado con respecto a otra ocupación (RMP: 0.8346, IC_{95%} 0.3577-1.912). Por sexo, el 40.68% de los hombres refirieron ser empleado, seguido de estar desempleado con el 18.64%. Sin embargo, para el caso de la mujer, el 30.77% comentó ser ama de casa y el 29.33% ser empleada. La proporción de ser estudiante fue de 16.95% y 20.0%, respectivamente. Los casos que declararon ser amas de casa, presentaron mayor riesgo para ser caso de IRAG que de ETI con respecto al resto de las ocupaciones (RMP: 1.642, IC_{95%} 0.5813-4.647), sin significancia estadística ($p = 0.2929$).

De acuerdo con el cuadro clínico, el ataque al estado general fue el síntoma más frecuentemente repor-

tado por los casos (80.6%), seguido de la tos (73.4%), cefalea (71.8%), fiebre (68.5%), inicio súbito (62.9%), rinorrea y mialgias (60.5%), escalofrío (56.5%), artralgias (55.5%), postración (54.8%), odinofagia (50.8%), conjuntivitis (42.7%), disnea (33.1%) y dolor torácico (29.0%). El desarrollar disnea reflejó tener siete veces más riesgo para ser hospitalizado ($p = 0.000000302$) con respecto a los que no la presentaron (RMP: 8.146; IC_{95%} 3.282-21.61). Asimismo, los casos que presentan dolor torácico es con 1.6 veces más (RMP: 2.668; IC_{95%} 1.114-6.518) ($p = 0.01488$).

La mayor parte de los casos no declaró contar con una patología adyacente, los que presentaron fue en proporciones bajas como obesidad (5.6%), diabetes (4.8%), tabaquismo (4.8%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (4%), asma (3.2%) y VIH/SIDA (1.6%). Sin embargo, los casos que presentaron diabetes presentaron 11 veces más riesgo para ser casos de IRAG con respecto a los que negaron ser diabéticos (RMP: 12.68, IC_{95%} 1.366-614.7). De igual forma, los casos que declararon padecer asma, presentaron un riesgo de tres veces más (RMP: 4.247, IC_{95%} 0.3304-228.4).

El estudio de contactos fue registrado en 61 casos en el SINOLAVE. En promedio, cada caso presentó 2.4 contactos, 1.14 contactos intradomiciliarios y 0.032 contactos extradomiciliarios. En promedio el número de personas sin sintomatología respiratoria que estuvieron en contacto con el caso en su domicilio fue 2.09. Los casos que reportaron tener en contacto con más de dos, reflejó ser una protección para ser IRAG (RMP: 0.2469, IC_{95%} 0.06638-0.8405, $p = 0.02223$). El registro de los contactos fuera del domicilio fue muy incompleto e inconsistente.

Embarazadas

Se presentaron cinco casos de ETI/IRAG en embarazadas, con una edad media de 26.2 años, de las cuales el 80% requirió hospitalización; todas ellas ingresaron en la temporada invernal de 2010-2011. La edad gestacional promedio reportado al momento de la notificación fue de 19.6 semanas (rango 9 a 35). Por cuadro clínico, se comportó de la siguiente forma: cefalea (67%), rinorrea (67%), odinofagia (67%), disnea (50%), fiebre (50%), tos (50%), postración (50%), ataque al estado general (50%), mialgias (50%), inicio súbito (33%), artralgias (33%), escalofríos (33%) y conjuntivitis (33%). Por factores asociados, dos casos refirieron padecer asma u obesidad, quienes ameritaron hospitalización. Sólo una contaba con antecedente de vacunación previa contra la influenza. La paciente con obesidad, fue la única que ameritó ventilación mecánica ventilatoria invasiva con 35 semanas de gestación. Todas negaron haber estado en contacto con alguna persona enferma con misma sintomatología. De éstas, tres egresaron por mejoría clínica y una por referencia a otra unidad de segundo nivel de atención donde falleció. De las cin-

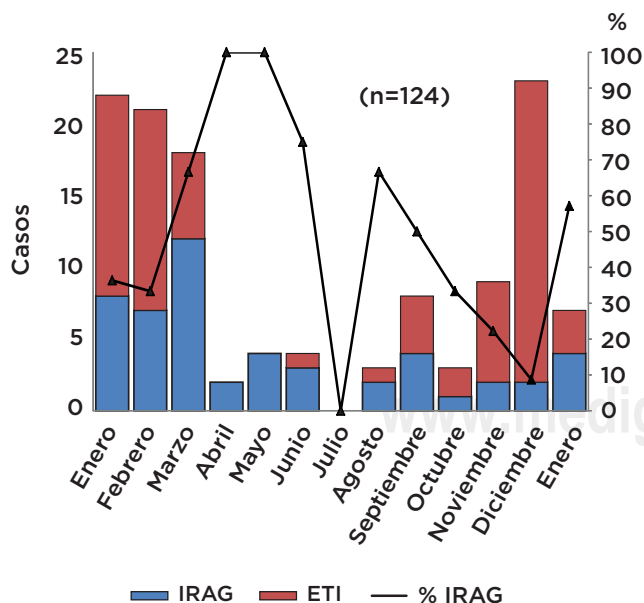


Figura 3. Curva epidémica de casos de ETI y de IRAG, por mes de inicio de síntomas y proporción de casos hospitalizados de IRAG. Enero, 2010-enero, 2011.

co, sólo en el 33% se conoció el estado de los contactos, con un total de seis contactos estudiados, de los cuales todos estaban asintomáticos en el medio intradomiciliario. Las embarazadas presentaron seis veces más riesgo para presentar síntomas de IRAG con respecto a las que no estaban grávidas (RMP: 7.742, IC_{95%} 0.7062-403.5).

Al 100% se le recolectó muestra de exudado faríngeo, con resultado de influenza A(H1N1)pdm09 en una de ellas (caso ambulatorio); el caso confirmado presentó cefalea, rinorrea, odinofagia, tos, postración, ataque al estado general, mialgias, inicio súbito, artralgias, escalofríos, conjuntivitis y dolor torácico con 13 semanas de gestación.

Edades pediátricas

Se presentaron 34 niños menores de 15 años de edad, lo que representó el 27.42% del total de casos de ETI/IRAG; de éstos, 12 resultaron positivos a influenza (ocho a influenza tipo A, tres a influenza A(H1N1)pdm09 y uno a influenza tipo B). Sin casos confirmados en menores de un año. Del total de éstos, seis ameritaron hospitalización, uno con asma y otro con obesidad. Sólo el menor con asma se confirmó con influenza tipo A. No se presentaron defunciones por ningún tipo de influenza. El 76.47% presentó fiebre y ataque al estado general, 73.53% tos y 61.76% cefalea. El promedio de atención médica desde el inicio de los síntomas fue de tres días.

Casos confirmados a influenza

Se presentaron 30 casos confirmados, 17 fueron masculinos (56.67%) y 13 femeninos (43.33%), con una edad media general de 26.1 años, 29.4 años para los hombres y 21.5 para las mujeres ($t = 1.09736$, IC_{95%} -6.8468-22.6468, $p = 0.2818$). Los hombres presentaron mayor riesgo de desarrollar infección por influenza pandémica con respecto a las mujeres (RMP: 2.079, IC_{95%} 0.6205-7.609). La ocupación más predominante fue el de estudiante con el 33.33%, seguido de empleado (26.67%) y ama de casa (23.00%). Sin embargo, el ser estudiante no representó un riesgo para desarrollar influenza pandémica (RMP: 0.6322, IC_{95%} 0.06448-3.139), pero sí el ser empleado (RMP: 1.259, IC_{95%} 0.341-4.321) y más, ser ama de casa (RMP: 3.696, IC_{95%} 0.9473-13.62). El cuadro clínico de los casos confirmados por todos los tipos de influenza fue cefalea (86.67%), tos (80.00%), ataque al estado general (80.00%), fiebre (76.67%), mialgias (66.67%), rinorrea (66.67%), inicio súbito (63.33%), artralgias (60.00%), odinofagia (56.67%), escalofrío (53.33%), postración (50.00%), conjuntivitis (36.67%), dolor abdominal (23.33%), disnea (23.33%), dolor torácico (20.00%), diarrea (6.67%), irritabilidad (6.67%), coriza (6.67%), cianosis (3.33%) y polipnea (3.33%). Sin embargo, contar con datos clínicos más severos como disnea y dolor torácico no presentó significan-

cia estadística para ser caso confirmado de influenza A(H1N1)pdm09 (RMP: 0.6045, IC_{95%} 0.1488-2.131 vs RMP: 0.7456, IC_{95%} 0.156-2.881).

De los factores asociados, sólo se presentó asma, embarazo y obesidad como único factor en tres casos de forma marginal, todos sin significancia estadística ($p > 0.005$). Ninguno sin antecedente de viaje reciente. Dos con antecedente de vacunación contra la influenza. Sólo en el 57% de los casos (17 casos) se realizó el estudio de contactos, con un promedio de 2.2 contactos por cada caso registrado. El 20% (seis casos) reportaron contacto con persona sintomática respiratoria en su domicilio. El antecedente de tener dos o más contactos, representó un discreto riesgo para ser caso confirmado de influenza A(H1N1)pdm09 (RMP: 1.354, IC_{95%} 0.1684-16.77); este riesgo aumentó si se consideraba ser caso confirmado de influenza para cualquier tipo (RMP: 2.185, IC_{95%} 0.5327-11.01), pero no así para el caso de ser hospitalizado (RMP: 0.2469, IC_{95%} 0.06638-0.8405). La mayor parte de los casos confirmados ocurrieron en la temporada invernal, con mayor probabilidad de ser caso confirmado de influenza de cualquier tipo en dicha temporada (RMP: 2.371, IC_{95%} 0.8513-7.368).

Defunciones

Con respecto a las defunciones, se registraron seis defunciones en el periodo; 66.7% fueron masculinos y 33.3% femeninos. Al 100% se les recolectó muestra para confirmación diagnóstica, dos de éstas fueron confirmadas a la influenza pandémica. Los fallecidos por influenza A(H1N1)pdm09 tuvieron 1.7 veces más riesgo para perecer que los que no fueron casos confirmados de influenza pandémica (RMP: 2.753, IC_{95%} 0.2061-25.03, $p = 0.5531$). La edad promedio general fue de 37.7 años, 41.25 para los hombres y 29.0 para las mujeres, sin presentar diferencia de medias estadísticamente significativa ($t = 1.15704$; IC_{95%} -17.1454-41.6454, $p = 0.3116$). El cuadro clínico de las defunciones fue más severo, ya que presentaron disnea (100.00%), ataque al estado general (100.00%), fiebre (83.33%), tos (83.33%), postración (66.67%), dolor torácico (66.67%), inicio súbito (66.67%), mialgias (66.67%), odinofagia (50.00%), artralgias (50.00%), escalofrío (33.33%) y conjuntivitis (33.33%). Dos requirieron ventilación mecánica ventilatoria invasiva. Sólo una de las defunciones reportó obesidad. Ninguna con antecedente vacunal contra la influenza. De las defunciones confirmadas por influenza pandémica, todas fueron en el sexo masculino, que cursaron con fiebre y disnea, sin patologías adyacentes.

De igual forma, entre las defunciones, la positividad por influenza pandémica fue en época invernal, con 20% en febrero y 16.7% en marzo. La letalidad por ETI/IRAG fue muy variable, con meses de 0% hasta 33.3% en octubre. La letalidad global por ETI/IRAG en el periodo fue de 4.8%. La letalidad global por influenza A(H1N1)pdm09 fue del 12.0%, con su máximo en

febrero de 2010 con 20.0%. No se presentaron defunciones por influenza tipo A, A(H3) o tipo B.

Oportunidad de la atención médica

La oportunidad de atención médica de cada caso en promedio fue de cuatro días. En el 20.97% de los casos, la atención médica se realizó en menos de 24 horas para todos los casos de ETI/IRAG. Para los casos de IRAG, el promedio de días en demandar atención médica fue de dos (rango 0-25). Para los casos confirmados con algún tipo de influenza con IRAG, en su mayoría demandaron al hospital un día, así como los casos de influenza pandémica. Sin embargo, estas cifras se ampliaron para los casos fatales, que en promedio demandaron atención médica en siete días ($t = 2.38949$, $IC_{95\%} 0.686154-7.31385$, $p = 0.01840$).

DISCUSIÓN

La OMS, en enero de 2010, publicó que en el continente americano, tanto en las zonas templadas, tropicales y el norte, la actividad global de una pandemia de influenza seguido, disminuyendo o se mantienen bajos. En América del Norte, la actividad máxima del virus de influenza se produjo al inicio, mediados y finales de octubre para México, Estados Unidos de América y Canadá, respectivamente. En los tres países, como se esperaba, un número sustancialmente mayor de los casos se registró durante el periodo de transmisión de otoño e invierno en comparación con el periodo de transmisión de la primavera y el verano. En Canadá, después de experimentar la actividad gripal importante inusualmente temprana durante el periodo de otoño e invierno, las tasas de ETI ya han caído por debajo de la línea de base histórica de temporada.⁵ Dicha actividad estacional, y de presencia baja en el resto de los meses, fue similar con lo registrado en casos de ETI/IRAG y casos confirmados de influenza en el hospital donde se realizó el estudio. Esta situación fue publicada por Gómez en San Luis Potosí, México.⁶ Asimismo, la Secretaría de Salud de nuestro país publicó en un boletín de prensa que la pandemia ha tenido ya una tendencia hacia la baja a partir del mes de febrero, por lo que se consultaría a la OMS para levantar la alerta epidemiológica.⁷ Al respecto, la representante de la OMS señaló que a nivel mundial no era posible levantarla de manera global por el hecho de que en el hemisferio sur aún iban a tener el periodo de invierno en donde se esperaban muchos más casos, pero que había la libertad, si se tenían los elementos en los países, para que se pudieran levantar las alertas, sobre todo por las implicaciones jurídicas que en algunos casos esto tenía, como era el caso de México.^{8,9} De lo anterior, el Consejo de Salubridad General, con los representantes de las diferentes instituciones, incluso las instituciones privadas que participan en él y otras secretarías, ante la presentación de la evolución que ha tenido la influenza, aprobaron por

unanimidad que se levantara la alerta epidemiológica; dicho levantamiento tiene evidentemente implicaciones jurídicas desde el punto de vista que el decreto que había establecido el mismo Consejo, al declarar la influenza como una enfermedad grave, perdía ya su vigencia.⁷ En este sentido, de acuerdo con el Ministerio de Sanidad y Política Social de España, reportó que hasta diciembre de 2009, continuaba registrándose una circulación mayoritaria y generalizada del virus pandémico, que supone el 98% del total de virus detectados. Durante las semanas epidemiológicas del año 2010, no se reportó la proporción de casos confirmados por serotipo.¹⁰

De acuerdo con el comportamiento clínico, la literatura científica publica una gama heterogénea de proporción de cuadro clínico; por ejemplo, en Australia de los 112 pacientes hospitalizados, la mayoría presentó tos (88%) y/o fiebre (82%), pero varios (4%) no tenían ni síntomas.¹¹ En Vietnam, se presentó fiebre en el 96%, tos en 59%, secreción nasal en el 17%, dolor de garganta en el 23% y la diarrea en el 2% y en el 47% de los pacientes, se presentó linfopenia $< 1,300/\mu L$.¹² El 100% fiebre, 96% cefalea, 94% tos y mialgias, con predominio del hallazgo radiológico fue la consolidación lobar.⁶ En el presente estudio, el ataque al estado general fue el síntoma más frecuentemente reportado por los casos (80.6%), seguido de la tos (73.4%), cefalea (71.8%), fiebre (68.5%) y con menor frecuencia la disnea (33.1%) y dolor torácico (29.0%). Pese a esta diversidad y complejidad de manifestaciones clínicas, se destacan de forma primordial la fiebre, la cefalea y la tos, los signos y síntomas cardinales que se encuentran en la definición operacional de caso de ETI en nuestro país. Se destaca que el desarrollar disnea representó tener siete veces más riesgo para ameritar una hospitalización ($p = 0.000000302$) con respecto a los que no lo presentaron (RMP: 8.146; $IC_{95\%} 3.282-21.61$). Asimismo, los casos que presentan dolor torácico con 1.6 veces más (RMP: 2.668; $IC_{95\%} 1.114-6.518$), ($p = 0.01488$) y para la situación de todos los casos confirmados con algún tipo de virus de influenza, el cuadro clínico manifestado fue cefalea (86.67%), tos (80.00%), ataque al estado general (80.00%) y fiebre (76.67%).

La proporción que ameritó hospitalización fue del 41.10%, y de éstos el 9.80% requirió ventilación mecánica invasiva, situación que contrasta con 6.5% de los casos ingresados a un hospital como casos confirmados, probables o sospechosos de influenza A(H1N1)pdm09 que presentaron enfermedad grave en un estudio de población mexicana.¹³ Así como en la edad en años, aunque en todos es población joven: 44,¹³ 34,⁶ 21¹⁴ y en el presente 29.6 años. En Finlandia, durante la fase pandémica los más afectados se concentraron entre 20 a 49 años de edad (53%).¹⁴ Lo anterior es similar con el presente estudio, donde ese mismo grupo de edad representó el 62.5%. Al realizar la comparación de la media de edad por estacionalidad, la edad media de casos confirmados por la-

boratorio de ETI fue de 18 años en general y aumentó a 31 años durante el otoño.¹⁵

De igual forma, en ese estudio¹⁴ pocos pacientes tenían comorbilidad por enfermedades respiratorias, pero el 36% eran obesos; situación parecida al presente estudio donde los factores asociados con mayor porcentaje fueron obesidad (5.6%) y tabaquismo (4.8%). Asimismo, Gómez y colaboradores reportaron la obesidad como la principal condición detectada entre los casos con 55.6%.⁶ Otro estudio publicó que el tabaquismo fue el principal factor detectado, al igual que en el presente estudio, pero a diferentes proporciones (26 vs 4.8%).¹¹ Las proporciones detectadas en la investigación pueden reflejar los siguientes supuestos: 1) falta de registro de éstos, 2) ausencia de indagación de éstos al interrogatorio, 3) negación de éstos por influencia de un tercero o 4) que realmente no los presentan.

Con respecto al tiempo de admisión, éste fue corto y similar (mediana 1 [rango 0-3 días]) para todos los pacientes y en el presente estudio fue de cuatro días.¹³ Igualmente, los casos fatales en promedio demandaron atención médica en siete días; la mediana de duración de los síntomas en el momento de la admisión para los pacientes que murieron fue de 7.5 días, y para los que vivieron fue de tres días contra cinco días, de acuerdo con lo publicado por Gómez (2010).⁶ Aunque el presente estudio no contempló realizar estudios de sobrevida o comparaciones ante acciones específicas entre los que fallecieron y sobrevivieron, es de enfatizar que los que fallecieron demandaron su atención médica más tardíamente. Sin embargo, el presente estudio ni los consultados contemplaron si éstos demandaron atención médica previamente de forma sistémica con varios facultativos y diversos cambios de tratamiento o con automedicación previa o si realmente ese fue el lapso en solicitar la atención médica; por lo que es necesario indagar en estas variables, a efecto de comprobar dichos supuestos.

Acorde con la confirmación diagnóstica, en un estudio realizado en Vietnam durante la segunda ola pandémica de influenza A(H1N1)pdm09, el 79% de los casos fue caso confirmado por PCR.¹² Sin embargo, en el presente estudio la proporción de recolección de muestra de todos los casos de ETI/IRAG fue del 83.87% de forma general, y al 100% a las defunciones y embarazadas.

Al hacer el análisis con embarazadas, en la literatura científica se ha reportado que una cuarta parte de los pacientes del sexo femenino fueron embarazadas o en periodo postparto y se concluyó que un factor de riesgo de enfermedad grave, fue el embarazo.¹¹ En los Estados Unidos de América (EUA), de 788 mujeres embarazadas con influenza A(H1N1)pdm09 durante la primera y segunda ola pandémica, el 5% falleció; el 65.9% ameritó hospitalización; el 22.6% fueron ingresadas en una UCI. Las mujeres quienes demoraron más de cuatro días en iniciar tra-

tamiento, ameritaron hospitalización en una Unidad de Cuidados Intensivos (56.9 vs 9.4%; riesgo relativo [RR], 6.0; IC_{95%} 03.05-10.06) con respecto a las tratadas dentro de dos días después del inicio de los síntomas.¹⁶ En el presente estudio, el 80% de las embarazadas ameritaron hospitalización, cifra mayor que la reportada en los EUA. Las embarazadas tuvieron seis veces más riesgo para presentar síntomas de IRAG con respecto a las que no estaban grávidas (RMP: 7.742, IC_{95%} 0.7062-403.5); dicho riesgo fue similar al reportado en embarazadas en Nueva York, quienes presentaron 7.2 veces más probabilidades de ser hospitalizados con infección de la influenza pandémica con respecto de mujeres no embarazadas en edad reproductiva¹⁷ y también en cuanto a su ingreso a una Unidad de Cuidados Intensivos entre embarazadas y no, con influenza A(H1N1)pdm9, con un riesgo relativo 7.4, (IC_{95%} 5,5 a 10,0).¹⁸

También se ha reportado que la tasa de hospitalización por la influenza A(H1N1)pdm09 fue significativamente mayor entre las embarazadas que en las mujeres no embarazadas (55.3 frente al 7.7 por 100,000 habitantes).¹⁹ En el presente estudio, la proporción de no embarazadas que ameritó hospitalización fue del 33.33% para los casos de IRAG y del 3.33% para influenza A(H1N1)pdm09 y del 20% para las embarazadas con influenza pandémica. En ese estudio, el 4.3% de muertes causadas por la influenza pandémica fue en embarazadas.¹⁹

Al igual que lo reportado por Creanga y colaboradores, se identificaron casos en todos los trimestres del embarazo,¹⁹ con una edad gestacional promedio en nuestro estudio de 19 semanas. Ellos reportaron que los casos más severos se produjeron en el tercer trimestre (54.8%)¹⁹ y nosotros, el único caso que se presentó en ese trimestre, fue de igual manera el que presentó disnea y obesidad, y la presencia de éste dato clínico se hacía presente conforme aumentaba la edad gestacional. Asimismo, el riesgo fue mayor (13.2, IC_{95%} 9.6 a 18.3) para las mujeres en gestación de 20 semanas o más.¹⁸ De igual forma, los datos reportados por 94 embarazadas, ocho mujeres en el posparto y 137 mujeres no embarazadas en edad reproductiva que fueron hospitalizados con la influenza pandémica, la mayoría de las pacientes embarazadas (89 de 94 [95%]) fueron en el segundo o tercer trimestre,²⁰ quien reportó que el 8% falleció. En el presente estudio, se reportó como egreso hospitalario por referencia a otra unidad en el SINOLAVE; sin embargo, en el seguimiento clínico epidemiológico se informó sobre su fallecimiento y con prueba confirmatoria negativa a influenza. No se reportó ninguna defunción materna confirmada a influenza pandémica en el hospital durante el periodo de estudio.

Con respecto a los niños, se ha publicado que el 79% de los niños con influenza A(H1N1)pdm09 tenía condiciones médicas subyacentes, el 42% eran menores de dos años de edad.²¹ En el presente estudio, los niños más afectados fueron de uno a cuatro años de

edad, que representaron ser el grupo con mayor proporción de casos con respecto a todos los grupos de edad para casos de ETI/IRAG (13.70%), para influenza pandémica representó el 6.3% en los grupos de uno a cuatro, de cinco a nueve y 10 a 14 años cada uno, y éstas aumentaron para la influenza tipo A en 16.70% para el primer grupo y 25.00%, respectivamente para los últimos dos. El único caso de influenza tipo B fue en un menor de cinco a nueve años. En un estudio realizado en el IMSS, la tasa de morbilidad fue mayor entre los niños 14.5 (115.7 por 100,000),¹⁵ aunque en el presente no se calculó una tasa de morbilidad, lo cual refleja que los niños representan un grupo de mayor vulnerabilidad. Se ha documentado que los niños admitidos con la influenza A(H1N1)pdm09 fueron significativamente más propensos a tener asma que los que tienen la influenza estacional (22 vs 6%); en el presente estudio no fue posible realizar dichas comparaciones, en virtud de que sólo dos menores fueron reportados con la condición de asma y obesidad, cada uno. En ese estudio, ninguno de los niños con influenza murió.²¹ El registro de dichas condiciones en las edades pediátricas, también representa un reto y los diversos supuestos plasmados previamente en todos los grupos de edad. Dado que los niños fueron los de mayor afectación para ser caso de ETI/IRAG, los niños juegan un papel importante en la transmisión de la influenza y serían un grupo objetivo clave para la vacunación, tanto para su protección y para la protección de los demás a través de la inmunidad de rebaño.²²

El antecedente de historial de exposición por estudio de contactos ha sido poco estudiado, un estudio en Australia reveló que de los pacientes hospitalizados, la mayoría (86.77%) no se contó con un historial de exposición claramente identificable con un caso de enfermedad tipo influenza o confirmado; de los que reportaron probable fuente de exposición: el 16% había sido a través de un contacto en el hogar, el 4% a través de un contacto de la comunidad y 1% a través de un contacto con la escuela.¹¹ El estudio de contactos, fue registrado en el 58.65% de los casos, con un promedio de 2.4 contactos y gran parte de éstos en el hogar para todos los casos de ETI/IRAG. No obstante, se aporta que el antecedente de tener dos o más contactos, representó ser riesgo si se consideraba ser caso confirmado de influenza para cualquier tipo (RMP: 2.185, IC_{95%} 0.5327-11.01) y de forma discreta para ser caso confirmado de influenza A(H1N1)pdm09 (RMP: 1.354, IC_{95%} 0.1684-16.77); aunque en ambos casos el estimador por intervalo inferior es menor a 1, la estimación puntual está presente y ésta podría incrementar a mayor número de registros, limitación que presenta esta investigación.

La OMS emitió las «Recomendaciones de vigilancia para los Estados miembros en el periodo postpandémico»,²³ cuyo objetivo es proporcionar información que permita reconocer a la epidemia a tiempo o la detección de la pandemia, informar las decisiones de política sanitaria y las estrategias de la

influenza de gestión, y guiar el desarrollo de vacunas antigripales y priorización. Para ello, consideró cuatro objetivos claves de vigilancia los cuales incluyen: 1) Detección temprana de eventos inusuales que podrían indicar un cambio en la gravedad o patrón de la enfermedad asociada con la influenza, o la aparición de un nuevo virus; 2) Establecer y supervisar las tasas de referencia de enfermedades respiratorias graves, incluida la vigilancia de la gravedad, la carga de morbilidad y el impacto de la influenza; 3) Describir y vigilar a los grupos vulnerables con mayor riesgo de enfermedad grave, y 4) La detección de cambios antigénicos y genéticos en los virus circulantes o la aparición de resistencia a los antivirales.²³

A nivel mundial, la actividad del virus pandémico continuó baja en la mayoría de las regiones. Las áreas más activas de transmisión fueron localizadas en el sureste asiático y también en el oeste de África²⁴ y, posteriormente, en agosto de 2010, la OMS publicó que desde principios de junio de 2010 los virus de influenza estacional A(H3N2) son los predominantes en Panamá, Nicaragua y Honduras; en El Salvador, el virus de la influenza pandémica y los virus H3N2 en Costa Rica y Colombia.²⁵ La última actualización publicada por la OMS en su página Web sobre influenza A(H1N1) fue el 10 de septiembre de 2010, donde se informa que la influenza ha pasado a la etapa postpandémica.²⁶ La directora general de la OMS, en la rueda de prensa virtual difundió: «el mundo ya no se encuentra en la fase seis de la alerta por pandemia de influenza, y nos adentramos ahora en el periodo postpandémico, el cual no significa que el virus H1N1 haya desaparecido». Sobre la base de la experiencia adquirida en pandemias precedentes, prevemos que el virus influenza A(H1N1)pdm09 se comportará como un virus estacional y seguirá en circulación durante varios años. Según estudios publicados recientemente, en algunas zonas, entre el 20 y el 40% de la población está infectado por el virus A(H1N1)pdm09 y, por consiguiente, presenta cierto grado de inmunidad protectora.¹

La Dirección General de Epidemiología, en septiembre de 2010 emitió un aviso epidemiológico donde se informó que en las últimas semanas se han detectado brotes locales o estatales de ETI y que la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública (RNLSP) ha detectado la presencia del virus de influenza A(H3N2), principalmente del estado de Tabasco, por lo que recomendó reforzar el sistema de vigilancia epidemiológica de influenza en el país.²⁷ Recientemente, se ha publicado la presencia de un nuevo virus de influenza, 12 casos de influenza A(H3N2)v que contiene genes de la matriz (M) del virus de la influenza A(H1N1)pdm09, en cinco estados de los EUA (Indiana, Iowa, Maine, Pennsylvania y West Virginia); 11 fueron en niños.²⁸ Y recordar que la influenza es una zoonosis, que la influenza A(H1N1)pdm09 fue originalmente denominada influenza porcina;²⁹ en este sentido, en Guatemala, se ha detectado un virus de influenza A(H17),

en quirópteros de la especie *Sturnira lilium*, donde los autores sugieren que tiene el potencial para ocasionar panzootia o una nueva pandemia.³⁰ Aunado a que en México se presentó un incremento de los casos de influenza en la temporada invernal de 2011-2012, con cambios en la presentación de casos en edad con respecto a la temporada invernal previa.³¹ Por lo anterior, es necesario mantener la vigilancia epidemiológica de esta enfermedad de acuerdo con las definiciones operacionales vigentes durante todo el año; a pesar de tener un comportamiento invernal y hacer hincapié en la atención oportuna en grupos de mayor vulnerabilidad, como lo son las edades pediátricas y las embarazadas, y que la presencia de síntomas respiratorios graves (disnea y dolor torácico) aumentan el riesgo de hospitalización.

BIBLIOGRAFÍA

- Organización Mundial de la Salud. ¿Qué es el periodo postpandémico? Alerta y Respuesta Mundiales (GAR). 10 de agosto de 2010. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/post_pandemic/es/index.html
- World Health Organization. H1N1 in postpandemic period. 10 August 2010. Available in: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1_vpc_20100810/es/index.html
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Plan Institucional de preparación y respuesta ante una epidemia de influenza. México, 30 de octubre de 2009.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Lineamiento para la vigilancia epidemiológica y toma de muestra para la confirmación de casos sospechosos de influenza humana A(H1N1). México, 2009.
- World Health Organization. Pandemic (H1N1) 2009—update 82. Situation updates— Pandemic (H1N1) 2009. 8 January 2010. Available in: http://www.who.int/csr/don/2010_01_08/en/index.html
- Gómez-Gómez A, Magaña-Aquino M, García-Sepúlveda CA, Ochoa-Pérez UR, Falcón-Escobedo R, Comas-García A, Aranda-Romo S et al. Severe pneumonia associated with pandemic (H1N1) 2009 outbreak, San Luis Potosí, Mexico, *Emerging Infectious Diseases*, 2010; 16 (1): 27-34.
- Secretaría de Salud. Versión stenográfica de la conferencia de prensa presidida por los doctores José Ángel Córdova Villalobos, Secretario de Salud Federal; Mauricio Hernández Ávila, Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud; Philippe Lamy, Representante en México de la OPS/OMS; Alejandro Macías Hernández, Comisionado Nacional para la Prevención y Control de la Influenza, y por el licenciado Bernardo Fernández del Castillo, Director General de Asuntos Jurídicos de la Secretaría de Salud Federal, referente al levantamiento de la alerta epidemiológica; acto realizado esta mañana en el auditorio “Doctor Miguel E. Bustamante”, de esta dependencia. 29 de junio de 2010. Disponible en: http://portal.salud.gob.mx/redirector?tipo=0&n_seccion=Boletines&seccion=2010-06-29_4644.html
- Diario Oficial de la Federación*. Acuerdo por el que se declara a la influenza humana A(H1N1) enfermedad grave de atención prioritaria. México, 27 de abril de 2009.
- Diario Oficial de la Federación*. Acuerdo mediante el cual se instruye a todas las instituciones del Sistema Nacional de Salud en sus niveles público, social y privado, de atención médica a que cuando reciban casos probables de influenza de acuerdo con la definición de caso establecida por esta Secretaría de Salud, se notifique de manera inmediata a esta dependencia. México, 30 de abril de 2009.
- Ministerio de Sanidad y Política Social. Informe semanal de situación nacional e internacional. España, 2009.
- Denholm JT, Gordon CL, Johnson PD, Hewagama SS, Stuart RL, Aboltins C, Jeremiah C, Knox J, Lane GP, Tramountana AR, Slavin MA, Schulz TR, Richards M, Birch CJ, Cheng AC. Hospitalized adult patients with pandemic (H1N1) 2009 influenza in Melbourne, Australia, *MJA*, 2010; 192: 84-86.
- Hien TT, Boni MF, Bryant JE, Ngan TT, Wolbers M et al. Early pandemic influenza (2009 H1N1) in Ho Chi Minh City, Vietnam: A clinical virological and epidemiological analysis, *PLoS Med*, 2010; 7 (5): e1000277.
- Domínguez-Cherit, G Lapinsky SE, Macías AE, Pinto R, Espinosa-Pérez L, de la Torre A, Poblano-Morales M, Baltazar-Torres JA, Bautista E, Martínez A, Martínez MA, Rivero E, Valdez R, Palacios G, Hernández M, Stewart TE, Fowler RA. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico, *JAMA*, 2009; 302 (17): 1880-1887.
- Kelly H, Grant K. Interim analysis of pandemic influenza (H1N1) 2009 in Australia: surveillance trends, age of infection and effectiveness of seasonal vaccination, *Euro Surveill*, 2009; 14 (31): 19288. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19288>
- Chowell G, Echevarría-Zuno S, Viboud C, Simonsen L, Tamerius J et al. Characterizing the epidemiology of the 2009 Influenza A(H1N1) pandemic in Mexico, *PLoS Med*, 2011; 8 (5): e1000436. doi:10.1371/journal.pmed.1000436.
- Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, Louie J, Doyle TJ et al. Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States, *JAMA*, 2010; 303 (15): 1517-1525.
- Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA, *Lancet*, 2009; 374: 451-458. En: Creanga AA, Johnson TF, Graitcer SB, Hartman LK, Sammarai TA, Schwarz AG, Chu Sackoff JE, Jamieson DJ, Fine, AE et al. Severity of 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Virus Infection in Pregnant Women, *Am J Obstet Gynecol*, 2010; 115 (4): 717-726.
- The ANZIC influenza investigators and Australasian maternity outcomes surveillance system. Critical illness due to 2009 A(H1N1) influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study, *BMJ*, 2010; 340: c1279. Available in: <http://www.bmj.com/content/340/bmj.c1279.full>
- Creanga AA, Johnson TF, Graitcer SB, Hartman LK, Sammarai TA, Schwarz AG, Chu Sackoff JE, Jamieson DJ, Fine, AE et al. Severity of 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus infection in pregnant women, *Am J Obstet Gynecol*, 2010; 115 (4): 717-726.
- Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA; California pandemic (H1N1) working group. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California, *N Engl J Med*, 2010; 362 (1): 27-35.
- O’Riordan S, Chir B, Barton M, Yau Y, Read SE, Allen U, Tran D. Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza, *CMAJ*, 2010; 182 (1): 39-44.

22. Miller E, Hoschler K, Hardelid P, Stanford E, Andrews N, Zambon M. Incidence of 2009 pandemic influenza A(H1N1) infection in England: a cross-sectional serological study, *Lancet*, 2010; 375: 1100-1108.
23. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones para la vigilancia de los Estados miembros en el periodo posterior a la pandemia. Ginebra, 12 de agosto 2010. Disponible en: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/surveillance_post_pandemic_20100812/en/index.html
24. World Health Organization. Geographic spread of influenza activity. Week 10, 2010. En: *Ministerio de Sanidad y Política Social. Infección por virus pandémico H1N1 2009. Situación y acontecimientos a nivel mundial*. España, 2009.
25. World Health Organization. Pandemic (H1N1) 2009-update 112. Situation updates- Pandemic (H1N1) 2009. 6 August 2010. Available in: http://www.who.int/csr/don/2010_08_06/en/index.html
26. World Health Organization. Situation updates- Pandemic (H1N1) 2009. 10 September 2010. Available in: http://www.who.int/csr/don/2010_09_10/en/index.html
27. Secretaría de Salud. Brote nacional de influenza H3N2, para que se fortalezca la vigilancia epidemiológica de enfermedad tipo influenza e Infección respiratoria Aguda Grave. 8 de septiembre de 2010. México.
28. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Influenza A (H3N2)v transmission and guidelines- five states, 2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2012; 60 (51-52): 1741-1744. Available in: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6051a4.htm>
29. Centers for Disease Control and Prevention. Swine influenza A(H1N1) infection in two children- Southern California, March-April 2009, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2009; 58: 400-402.
30. Tong S, Lia Y, Rivallier P, Conrardya C, Alvarez Castilloc DA, Mei Chenb L et al. A distinct lineage of influenza A virus from bats, *PNAS*, 2012; 109 (11): 4269-4274. Published ahead of print February 27, 2012. Available in: <http://www.pnas.org/content/109/11/4269>
31. Chowell G, Echevarría-Zuno S, Viboud C, Simonsen L, Grajales Muñoz C, Rascón PRA et al. Recrudescence wave of pandemic A(H1N1) influenza in Mexico, winter 2011-2012: Age shift and severity, *PLoS Curr*, 2012 [revised 2012 Mar 26]; 4: RRN1306. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3286879/?report=printable>

Correspondencia:

MC David Alejandro Cabrera Gaytán
 Instituto Mexicano del Seguro Social.
 Coordinación de Vigilancia Epidemiológica,
 Mier y Pesado Núm. 120, colonia Del Valle,
 Delegación Benito Juárez, 03100, México, D.F.
 Teléfono: 55-36-88-61
 E-mail: dcpreventiva@gmail.com