



Predictores clínicos de influenza, ¿han cambiado?

César Daniel Alonso-Bello,* Héctor Miguel Delgado-Cortés,* José Manuel Conde-Mercado,** Elizabeth Pérez-Cruz,*** Mayté Martínez-Velázquez,**** Hugo Romero-Vásquez,***** Jorge Castro-Pérez,***** José Roberto Manuel Campos-González*****

RESUMEN

Introducción: La influenza es una enfermedad respiratoria aguda que representa un reto diagnóstico, es causada por los virus de influenza A, B, y C y ocurre en brotes locales o epidemias estacionales. El manual de vigilancia epidemiológica de influenza en México especifica que el manejo de definiciones operativas dentro de la vigilancia epidemiológica, coadyuva a realizar una medición estandarizada de las características que deben cumplir los individuos ingresados a dicho sistema.

Objetivo: Identificar los predictores clínicos de influenza en pacientes mayores de 18 años de edad en un hospital de segundo nivel de atención en México durante un periodo de tres años. **Material y métodos:** Se estudiaron 526 casos pertenecientes a una cohorte retrospectiva. Los pacientes cumplieron con alguna de las definiciones operativas ETI (enfermedad tipo influenza) o IRAG (infección respiratoria aguda grave), se registraron signos y síntomas, todos los casos positivos fueron confirmados por envío de exudado faríngeo, análisis de RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real) y tipificación de virus en caso positivo. **Resultados:** Los predictores se obtuvieron con un análisis univariado y una regresión logística binaria, la edad media de los pacientes fue de 42.85 ± 16.59 años, de los cuales 54.9% ($n = 289$) fueron mujeres y 45.1% ($n = 237$) hombres. En el análisis multivariante los signos y síntomas que mostraron mejor predicción son mialgias OR de 1.84 (1.14-2.97) $p = 0.011$, artralgias OR 1.89 (1.19-3.01) $p = 0.006$, malestar general OR 1.74 (1.04-2.91) $p = 0.031$, cianosis OR 1.82 (1.17-2.83) $p = 0.007$. Los signos y síntomas con significancia estadística en el análisis multivariante fueron disnea OR 0.60 (0.41-0.88) $p = 0.009$, artralgias OR 1.80 (1.12-2.90) $p = 0.015$ y cianosis OR 1.90 (1.19-3.01) $p = 0.006$. **Conclusiones:** Los predictores clínicos de la infección por influenza han cambiado en severidad y variedad en los últimos años, la frecuencia y poder de predicción de los síntomas que se mencionan en las definiciones operativas difieren de los resultados de nuestro estudio.

Palabras clave: H1N1, influenza, predictores clínicos, pronóstico.

ABSTRACT

Introduction: Influenza is an acute respiratory disease that represents a diagnostic challenge, caused by influenza A, B, and C viruses, which occurs in local outbreaks or seasonal epidemics. The epidemiological surveillance guidelines for influenza in Mexico specifies that the management of operative definitions within the epidemiological surveillance, helps to make a standardized measurement of the characteristics that must be met by the individuals admitted to this system. **Objective:** To identify the clinical predictors of influenza in patients over 18 years of age in a second level hospital in Mexico during a period of three years. **Material and methods:** We studied 526 cases belonging to a retrospective cohort. The patients complied with one of the operative definitions ILI (disease type influenza) or SARI (severe acute respiratory infection), signs

* Servicio de Medicina Interna. Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México.

** Dirección de Enseñanza e Investigación. Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México.

*** División de Medicina Crítica. Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México.

**** Servicio de Infectología. Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México.

***** Servicio de Epidemiología. Hospital General Regional «Lic. Emilio Sánchez Piedras», Tzompantepec, Tlaxcala.

***** Dirección de Enseñanza e Investigación. Hospital General Regional «Lic. Emilio Sánchez Piedras», Tzompantepec, Tlaxcala.

***** Servicio de Medicina Interna. Hospital General Regional «Lic. Emilio Sánchez Piedras», Tzompantepec, Tlaxcala.

Recibido: 22/01/2018. Aceptado para publicación: 30/04/2018.



and symptoms were recorded, all positive cases were confirmed by sending pharyngeal exudate, RT-PCR analysis (real-time polymerase chain reaction) and virus typing if result was positive. **Results:** The predictors were obtained using a multivariate analysis and a binary logistic regression. The mean age of the patients was 42.85 ± 16.59 years, of which 54.9% ($n = 289$) were women and 45.1% ($n = 237$) were men. In the univariate analysis the signs and symptoms that showed the best prediction are myalgias OR of 1.84 (1.14-2.97) $p = 0.011$, arthralgias OR 1.89 (1.19-3.01) $p = 0.006$, malaise OR 1.74 (1.04-2.91) $p = 0.031$, cyanosis OR 1.82 (1.17-2.83) $p = 0.007$. The signs and symptoms with statistical significance in the multivariate analysis were dyspnea OR 0.60 (0.41-0.88) $p = 0.009$, arthralgias OR 1.80 (1.12-2.90) $p = 0.015$ and cyanosis OR 1.90 (1.19-3.01) $p = 0.006$. **Conclusions:** The clinical predictors of influenza infection have changed in severity and variety in recent years, the frequency and power of prediction of sings and symptoms that are mentioned in the operative definitions differ with the results of our study.

Key words: H1N1, influenza, prognosis, predictor risk factors.

INTRODUCCIÓN

La influenza es una enfermedad respiratoria aguda causada por los virus de influenza A, B, y C que ocurre en brotes locales o epidemias estacionales.¹⁻³

La influenza no sólo causa enfermedad primaria, sino puede también condicionar complicaciones secundarias graves como neumonía viral, neumonía bacteriana y el empeoramiento de condiciones médicas subyacentes.⁴

La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que deben vigilarse los virus de la influenza que están en circulación y hacer recomendaciones anuales sobre la composición de la vacuna para los hemisferios norte y sur, detectar lo antes posible cualquier cepa inusual en poblaciones humanas que pueda tener potencial pandémico y proporcionar, en colaboración con laboratorios de referencia nacional, cepas prototípicas para la vacuna así como reactivos normalizados para la producción y puesta a prueba de dicha vacunas. Para que lo anterior se vea realizado es necesario que se cumplan todos los lineamientos por integrantes ejecutores del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Influenza (SISVEFLU) en México y con ello apoyar la toma de decisiones en salud pública. La tendencia internacional actual es migrar los sistemas de vigilancia de influenza hacia sistemas más sensibles mediante el estudio de síndromes.

En México la influenza constituye un problema de salud prioritario por su continua presencia dentro de las 10 causas principales de defunción en los distintos grupos de edad.⁵ El sistema de vigilancia de influenza bajo el modelo centinela se creó en el año 2006, durante la contingencia sanitaria en 2009 se inició la vigilancia de influenza de casos ambulatorios y hospitalizados en las 32 entidades del país.

Desde 1994 la influenza es un padecimiento sujeto a vigilancia epidemiológica y notificación obligatoria e

inmediata de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012 para la vigilancia epidemiológica.⁶

Durante la temporada epidemiológica 2015-2016 en México las Unidades de Salud Monitizadoras de Influenza (USMI) reportaron que el porcentaje de casos ETI/IRAG es de 12 por cada 1,000 consultas otorgadas. Las entidades con mayor proporción de casos fueron: Distrito Federal, hoy Ciudad de México, Nuevo León, Jalisco, Sinaloa y Estado de México. Los grupos etarios con más número de casos son: mayores de 65 años de edad, seguido de 25-29 años de edad y de uno a cuatro años.⁷

El Manual de vigilancia epidemiológica de influenza de México especifica que el manejo de definiciones operativas dentro de la vigilancia epidemiológica, coadyuva a realizar una medición estandarizada de las características que deben cumplir los pacientes ingresados a dicho sistema. Las definiciones operativas son:

Casos sospechosos de influenza: a todo caso o defunción que cumpla con los criterios de enfermedad tipo influenza (ETI) o infección respiratoria aguda grave (IRAG).

Enfermedad tipo influenza: persona de cualquier edad que refiera haber tenido temperatura ≥ 38 grados centígrados, tos y cefalea, acompañadas de uno o más de los siguientes signos o síntomas: rinorrea, coriza, artralgias, mialgias, postración, odinofagia, dolor torácico, dolor abdominal, congestión nasal o diarrea.

Infección respiratoria aguda grave (IRAG): persona de cualquier edad que presente dificultad para respirar, con antecedente de temperatura ≥ 38 grados centígrados, con uno o más de los siguientes síntomas: ataque al estado general, dolor torácico o polipnea.

Caso confirmado de influenza: cualquier individuo que cumpla con el criterio de caso sospecho de influenza y que tenga una muestra con resultado positivo a cualquier virus de influenza. El resultado debe ser otorgado por un



laboratorio certificado por la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública (RNLSP).

El personal médico debe tener el conocimiento necesario de los signos y síntomas que produce la enfermedad para poder realizar una detección oportuna y un adecuado diagnóstico diferencial con diversas patologías respiratorias.

Los signos y síntomas clínicos que predicen la influenza han sido estudiados por algunos autores, Monto y cols. realizaron un análisis retrospectivo en 3,744 individuos para identificar el valor predictivo de cada síntoma en la enfermedad, concluyendo que la fiebre y la tos son los de mayor ayuda para la identificación ágil y oportuna de este padecimiento para poder intervenir en el curso clínico y evitar complicaciones que pudieran resultar fatales.

Al comparar los resultados entre pacientes con influenza y pacientes con pruebas de laboratorio negativas se obtuvieron los siguientes porcentajes en cuanto a la frecuencia de los signos o síntomas: fiebre 68% versus 40%, sensación de fiebre 90% versus 89%, tos 93% versus 80%, congestión nasal 91% versus 81%, debilidad 94% versus 94%, anorexia 92% versus 86%, dolor faríngeo 84% versus 84%, cefalalgia 91% versus 89%, mialgias 94% versus 94%, respectivamente en cada grupo. Al realizar un análisis de regresión logística para predictores de infección por influenza se obtuvieron los siguientes datos expresados en razón de probabilidades OR (Odds Ratio) con IC (intervalo de confianza) de 95%.

Fiebre (temperatura corporal $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$) 3.26, tos, 2.85, congestión nasal 1.98, edad (≥ 55 años) 1.6, astenia 1.54, inicio de síntomas (> 36 horas) 1.53, pérdida de apetito 1.43, sexo (masculino) 1.27, dolor faríngeo 0.72.

En cuanto a los predictores multivariados estudiados con análisis de sensibilidad y especificidad se obtuvieron los siguientes resultados expresados en porcentaje: fiebre VPP (valor predictivo positivo) 78.85%, VPN (valor predictivo negativo) 49.14%, sensibilidad 67.79%, especificidad 60.38%; tos, VPP 69.43, VPN 60.89, sensibilidad 93.24% y especificidad 20.41%.⁸

Este análisis demuestra lo importante que es actualmente la clínica de forma inicial para el adecuado manejo de los pacientes y cómo los signos y síntomas pueden llegar a analizarse de forma objetiva para determinar la probabilidad de presentar la enfermedad y en el caso necesario iniciar la terapéutica específica.

Dado que las definiciones operativas incluyen elementos clínicos y la confirmación por laboratorio puede ser tardía, el objetivo de este estudio es identificar los principales predictores de influenza en una cohorte de adultos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo de los síntomas incluidos en los estudios epidemiológicos de caso de pacientes mayores de 18 años de edad de un hospital de la Secretaría de Salud durante el periodo de enero de 2014 a diciembre de 2016. Los pacientes cumplieron con alguna de las definiciones operativas de ETI o IRAG para ser incluidos, se registraron signos y síntomas (fiebre, tos, odinofagia, disnea, diarrea, dolor torácico, escalofrío, cefalea, mialgias, artralgias, malestar general, rinorrea, polipnea, vómito, dolor abdominal y cianosis), todos los casos positivos fueron confirmados por envío de exudado faríngeo, análisis de RT-PCR y tipificación de virus en caso positivo.

El análisis estadístico se realizó con SPSS 21 (SPSS Inc. Chicago). Se analizaron las variables dicotómicas construyendo tablas de contingencia y se compararon usando chi cuadrada (χ^2), se realizó un análisis univariado obteniendo las razones de probabilidades (OR) de cada signo y síntoma, posteriormente se realizó un análisis multivariado en un modelo de regresión logística, se calcularon las razones de probabilidades e intervalos de confianza (IC) para 95%. Las diferencias entre variables fueron consideradas significativas con un valor de $p < 0.005$. Se reporta también la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitudes positiva y razón de verosimilitudes negativa de cada signo y síntoma.

RESULTADOS

Se incluyeron 526 estudios epidemiológicos de caso, los rangos de edad de los pacientes fueron de 18 a 94 años con una media de 42.85 ± 16.59 años y de los cuales 54.9% ($n = 289$) fueron mujeres y 45.1% ($n = 237$) fueron hombres, de ellos 46.2% hombres y 53.8% mujeres fueron confirmados con influenza ($p = 0.683$).

El subtipo de virus más frecuente fue AH1N1 en 61.1% ($n = 127$), seguido de AH3N3 22.6% ($n = 47$) e influenza tipo B en 16.3% ($n = 34$) (Cuadro 1).

La razón de probabilidades por signo y síntoma en análisis univariado se muestra en el cuadro 2 y los que tuvieron significancia estadística en el análisis multivariante se muestran en el cuadro 3.

La exactitud diagnóstica por síntoma se muestra en el cuadro 4.

En el análisis multivariante los signos y síntomas que mostraron mejor predicción son mialgias OR de 1.84 (IC 95% 1.14-2.97) $p = 0.011$, artralgias OR 1.89 (IC 95% 1.19-3.01) $p = 0.006$, malestar general OR 1.74 (IC 95%

Cuadro 1. Características clínicas de los pacientes con y sin infección confirmada por virus de Influenza.

Categorías	Influenza n = 208 n (%)	Sin influenza n = 318 n (%)
Edad	41.23 ± 14.8	43.92 ± 17.5
Sexo		
Hombre	96 (46.2)	141 (44.3)
Mujer	112 (53.8)	177 (55.7)
Fiebre	191 (91.8)	280 (88.1)
Tos	199 (95.7)	297 (93.4)
Odinofagia	136 (65.4)	204 (64.2)
Disnea	122 (58.7)	212 (66.7)
Diarrea	70 (33.7)	102 (32.1)
Dolor torácico	150 (72.1)	214 (77.3)
Escalofrío	163 (78.4)	239 (75.2)
Cefalea	186 (89.4)	282 (88.7)
Mialgias	180 (86.5)	247 (77.7)
Artralgias	178 (86.6)	241 (75.8)
Malestar general	184 (88.5)	259 (81.4)
Rinorrea	147 (70.7)	201 (63.2)
Polipnea	77 (37.0)	118 (37.1)
Vómito	45 (21.6%)	72 (22.6)
Dolor abdominal	74 (35.6)	92 (28.9)
Cianosis	51 (24.5)	48 (15.1)

Cuadro 2. Análisis univariado de signos y síntomas de pacientes con y sin diagnóstico de infección por virus de influenza confirmada por laboratorio.

	OR (IC 95%)	p (Valor)
Fiebre	1.52 (0.83-2.78)	0.166
Tos	1.56 (0.70-3.48)	0.271
Odinofagia	1.05 (0.73-1.52)	0.772
Disnea	0.70 (0.49-1.01)	0.062
Diarrea	1.07 (0.74-1.55)	0.706
Dolor torácico	1.25 (0.85-1.84)	0.242
Escalofrío	1.19 (0.78-1.81)	0.397
Cefalea	1.07 (0.61-1.89)	0.790
Mialgias	1.84 (1.14-2.97)	0.011
Artralgias	1.89 (1.19-3.01)	0.006
Malestar general	1.74 (1.04-2.91)	0.031
Rinorrea	1.40 (0.96-2.04)	0.077
Polipnea	0.99 (0.69-1.43)	0.984
Vómito	0.94 (0.61-1.43)	0.786
Dolor abdominal	1.35 (0.93-1.97)	0.109
Cianosis	1.82 (1.17-2.83)	0.007

Cuadro 3. Análisis multivariado de signos y síntomas de pacientes con y sin diagnóstico de infección por influenza confirmada por laboratorio

	OR (IC 95%)	p (Valor)
Disnea	0.60 (0.41-0.88)	0.009
Artralgias	1.80 (1.12-2.90)	0.015
Cianosis	1.90 (1.19-3.01)	0.006

1.04-2.91) p = 0.031, cianosis OR 1.82 (IC 95% 1.17-2.83) p = 0.007. Los signos y síntomas con significancia estadística en el análisis multivariado fueron disnea OR 0.60 (IC 95% 0.41-0.88) p = 0.009, artralgias OR 1.80 (IC 95% 1.12-2.90) p = 0.015 y cianosis OR 1.90 (IC 95% 1.19-3.01) p = 0.006 (Cuadro 4).

DISCUSIÓN

El diagnóstico clínico es la base para el inicio oportuno de tratamiento en las infecciones respiratorias agudas, el diagnóstico diferencial de la infección por virus de influenza es un reto para el médico.⁹

Las definiciones operativas ETI e IRAG surgen por el análisis de signos y síntomas más comunes en la población después de la última pandemia por influenza AH1N1 en 2009. De forma clásica los síntomas que el médico asociaba con la enfermedad eran fiebre, cefalea, mialgias y tos; sin embargo, la forma de presentación clínica en análisis retrospectivos mostró que no la presencia, sino la ausencia de fiebre, tos o congestión nasal disminuía la probabilidad de la enfermedad.¹⁰⁻¹⁴ Actualmente sabemos que las definiciones operativas incluyen estos signos y síntomas para seleccionar a los individuos en quienes se iniciará el tratamiento de forma oportuna. En el momento de realizar este estudio, la conducta en el manejo antiviral a nivel mundial ha cambiado, ya que el medicamento principal oseltamivir ha sido degradado por la OMS como fármaco complementario.^{15,16}

La evaluación clínica de los pacientes con influenza ha cambiado de forma drástica, ya que la severidad de los signos y síntomas a lo largo del tiempo se ha intensificado sin encontrar disminución de respuesta al tratamiento con inhibidores de neuraminidasa.¹⁷

Hasta ahora la recomendación para el uso de este inhibidor de neuraminidasa es utilizarlo en individuos críticamente enfermos con infección confirmada o con alta sospecha.^{18,19}

En nuestro análisis los signos y síntomas con mayor poder de predicción fueron mialgias, artralgias, malestar



Cuadro 4. Exactitud diagnóstica de los síntomas clínicos en pacientes con enfermedad tipo influenza e infección respiratoria aguda grave.

Síntomas	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %	RVP	RVN
Fiebre	41	69	92	12	1.32	0.86
Tos	40	70	96	7	1.33	0.86
Odinofagia	40	61	65	36	1.03	0.98
Disnea	37	55	96	33	0.82	1.15
Diarrea	41	61	34	68	1.05	0.97
Dolor torácico	41	64	72	33	1.14	0.92
Escalofrío	41	64	78	25	1.14	0.92
Cefalea	40	62	89	11	1.05	0.97
Mialgias	42	72	87	22	1.50	0.81
Artralgias	42	72	86	24	1.50	0.81
Malestar general	42	71	88	19	1.45	0.82
Rinorrea	42	66	71	37	1.24	0.88
Polipneea	39	60	37	63	0.98	1.02
Vómito	38	60	22	77	0.95	1.03
Dolor abdominal	45	63	36	71	1.22	0.87
Cianosis	52	63	25	85	1.41	0.76

VPP = Valor predictivo positivo, VPN = Valor predictivo negativo, RVP = Razón de verosimilitudes positiva, RVN = Razón de verosimilitudes negativa.

general y cianosis en comparación con Monto y cols. En el análisis multivariable fueron artralgias y cianosis; éstas difieren completamente de las definiciones operativas. Lo anterior considerando que la evaluación de los pacientes se realizó en un hospital de segundo nivel de atención por médicos de servicios generales y de urgencias así como del servicio de epidemiología y no por médicos especialistas apoyados por estudios paraclínicos de rayos X y laboratorio clínico.

En nuestro análisis los síntomas de la definición operativa fiebre (VPP 92%), tos (VPP 96%) y cefalea (VPP 89%) muestran elevado valor predictivo positivo de forma individual. Destaca en primer lugar la disnea (VPP 96%) que no forma parte de las definiciones, asimismo es un síntoma de importancia para cualquier infección de vías respiratorias bajas y cobra vital importancia para el diagnóstico diferencial en cuanto al tiempo de evolución; no obstante, la sensibilidad y especificidad es constante en todos los signos y síntomas.

Es necesario que la capacitación del médico de primer contacto sea continua y adecuada para la identificación de casos de ETI e IRAG, ya que aunque la prioridad de iniciar de forma inmediata tratamiento antiviral ha cambiado, las medidas de aislamiento y prevención de contagio deben reforzarse ante la presencia de casos o brotes de influenza en nuestro país.

CONCLUSIONES

Los predictores clínicos de la infección por influenza han cambiado en severidad y variedad en los últimos años, la frecuencia y poder de predicción de los signos y síntomas que se mencionan en las definiciones operativas del manual de vigilancia epidemiológica de influenza en México difieren de los resultados de nuestro estudio.

Conocerlos puede ayudar al clínico a predecir la evolución de los pacientes con influenza. La disnea, fiebre, tos y cefalea son los principales factores predictores.

REFERENCIAS

1. Paules C, Subbarao K. Influenza. Lancet 2017; 390(10095): 697-708.
2. Wu X, Wu X, Sun Q, Zhang C, Yang S, Li L, et al. Progress of small molecular inhibitors in the development of anti-influenza virus agents. Theranostics 2017; 7(4): 826-45.
3. Das K, Aramini JL, Ma LC, Krug RM, Arnold E. Structures of influenza A proteins and insights into antiviral drug targets. Nat Struct Mol Biol 2010; 17(5): 530-8.
4. Guía de Práctica Clínica. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la influenza estacional. SSA. México 2015.
5. Manual para la Vigilancia epidemiológica de influenza. Secretaría de Salud; México 2014.
6. Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012, Para la vigilancia epidemiológica.



7. Aviso Epidemiológico de Influenza/CONAVE/01/2016/Influenza/10/ Febrero/2016.
8. Monto A, Gravestein S, Elliot M, Colopy M, Scheweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 2000; 160(21): 3243-7.
9. Simon E, Long B, Koyfman A. Clinical mimics: an emergency medicine-focused review of influenza mimics. *J Emerg Med* 2017; 53(1): 49-65.
10. Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis* 2000; 31(5): 1166-9.
11. Call SA, Vollenweider MA, Hornung CA, Simel DL, McKinney WP. Does this patient have influenza? *JAMA* 2005; 293(8): 987-97.
12. Peltola V, Reunanan T, Ziegler T, Silvennoinen H, Heikkinen T. Accuracy of clinical diagnosis of influenza in outpatient children. *Clin Infect Dis* 2005; 41(8): 1198-200.
13. Yang JH, Huang PY, Shie SS, Yang S, Tsao KC, Wu TL, et al. Predictive symptoms and sings of laboratory-confirmed influenza: a prospective surveillance study of two metropolitan areas in Taiwan. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(44): e1952.
14. Yang S, Zhou Y, Cui Y, Ding C, Wu J, Deng M, et al. The need for strengthening the influenza virus detection ability of hospital clinical laboratories: an investigation of the 2009 pandemic. *Sci Rep* 2017; 7(1): 43433.
15. Kmietowicz Z. WHO downgrades oseltamivir on drug list after reviewing evidence. *BMJ* 2017; 357(1): j2841.
16. Ebell MH. WHO downgrades status of oseltamivir. *BMJ* 2017; 358(1): j3266.
17. Kawai N, Ikematsu H, Kawashima T, Maeda T, Ukai H, Hirotsu N, et al. Increased symptom severity but unchanged neuraminidase inhibitor effectiveness for A(H1N1)pdm09 in the 2010-2011 season: comparison with the previous season and with seasonal A(H3N2) and B. *Influenza Other Respir Viruses* 2013; 7(3): 448-55.
18. Kmietowicz Z. Tamiflu reduces complications of flu, new review finds. *BMJ* 2015; 350: h537
19. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2015; 385(9979): 1729-37.

Solicitud de sobretiros:

Dr. César Daniel Alonso Bello
Servicio de Medicina Interna,
Hospital Juárez de México.
Av. Instituto Politécnico Nacional Núm. 5160,
Col. Magdalena de las Salinas,
Del. Gustavo A Madero, C.P. 07760,
Ciudad de México, México.
Correo electrónico: cesar_alonso86@hotmail.com