

Características clínicas de pacientes que acudieron por enfermedad tipo influenza a un centro de tercer nivel en el invierno de 2013-2014

Alejandra Albarrán-Sánchez,^a Claudia Ramírez-Rentería,^b
Fernando Huerta-Montiel,^a Angélica Martínez-Jerónimo,^a
Alejandro Herrera-Landero,^a José Luis García-Álvarez,^a
Elia Ortiz-Rodríguez,^a Lorena Palmas-Pineda^a

Clinical features of patients with influenza-like illness who went to a third level center in the winter of 2013-2014

Background: between October 2013 and April 2014, the Centers for Disease Control and Prevention reported a high incidence of AH1N1 influenza cases. Not all suspicious cases of influenza are confirmed; however, all patients need treatment and generate additional costs to the institutions. Our objective was to describe the characteristics of the patients treated for influenza suspicion at Hospital de Especialidades in Centro Médico Nacional Siglo XXI during a new epidemic.

Methods: Cross-sectional study of all cases admitted at the Emergency Service (of the aforementioned hospital) for influenza-like illness, defined according to current guidelines. Based on these guidelines, we analyzed the risk factors that may have increased the severity of the infection.

Results: We registered a total of 109 patients with a mean age of 44 years, 78 % were under 60 years of age, 62 % were women, 75 % had at least one comorbidity, such as obesity (26 %) or hypertension (27 %). Only 65 patients had results from a confirmatory test, 33.8 % had positive diagnosis, and 21 % of them eventually died.

Conclusions: The frequency of confirmed cases for influenza infection is low. The risk factors associated with complications and increased mortality are hypertension, leukocytosis and clinical presentation of severe acute respiratory syndrome.

Keywords Palabras clave

Influenza A virus H1N1 subtype Virus de la influenza A subtipo H1N1
Mortality Mortalidad

Los efectos de las epidemias de influenza sobre la morbilidad y la mortalidad a nivel mundial son considerables¹ La epidemiología de estos eventos tiene aún varias interrogantes, como la ubicuidad del virus, forma en que inician y terminan los brotes, la presencia de epidemias sincrónicas en latitudes similares del planeta o la tasa de infección secundaria.² En los países en desarrollo las pruebas confirmatorias de diagnóstico no están fácilmente disponibles en todos los centros y donde se llevan a cabo; por lo tanto, debido a la elevada demanda, los resultados suelen retrasarse.³ Esto genera que los pacientes reciban tratamiento y sean hospitalizados bajo un criterio puramente clínico, el cual puede tener diversos grados de precisión,⁴ puesto que los estudios de laboratorio y gabinete (incluidas las pruebas rápidas) tienen baja sensibilidad para establecer un diagnóstico diferencial con otras infecciones respiratorias. La severidad del brote es variable y se estima con el incremento asociado de neumonía y mortalidad.⁵ En México se han registrado dos brotes recientes de importancia: uno asociado a la pandemia del 2009 y otro en el 2013.⁶ En el 2009, Neri *et al.*⁷ realizaron un estudio en el que encontraron que los valores de linfocitos $> 1000/\text{mm}^3$, de creatina fosfoquinasa (CPK) $> 500 \text{ U/L}$ y de dehidrogenasa láctica (DHL) $> 1000 \text{ U/L}$ predecían la probabilidad de requerir asistencia mecánica ventilatoria y que ese nivel de DHL predecía mortalidad con una sensibilidad de 80 % y una especificidad del 60 %. La *Guía de Práctica Clínica para la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Influenza A (H1N1)*⁸ fue elaborada con los datos obtenidos en el 2009 y considerando las limitantes en nuestro país. Se contempla la posibilidad de atender a pacientes sospechosos de padecer influenza, aun cuando no se cuente con todos los elementos confirmatorios. Se registra a los pacientes con enfermedad tipo influenza (ETI) cuando se trata de casos leves e insuficiencia respiratoria aguda grave (IRAG) y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) en los casos más graves. Los pacientes en estos grupos, además de los casos confirmados, deben ser evaluados estrechamente. El diagnóstico requiere de experiencia por parte del médico y conocimiento de los criterios clínicos de gravedad.⁹ La clasificación permite que los pacientes

^aServicio de Admisión Continua

^bServicio de Endocrinología Experimental

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Alejandra Albarrán Sánchez
Correo electrónico: albarranalejandra@gmail.com

Recibido: 02/11/2015

Aceptado: 02/05/2016

Introducción: el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) registró, entre octubre de 2013 y abril de 2014, el pico más alto de casos relacionados con la influenza AH1N1. No todos los casos sospechosos de influenza resultan positivos, pero todos les generan costos a las instituciones. Nuestro objetivo fue describir las características de la población que acude con sospecha de influenza al Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante una nueva epidemia.

Métodos: estudio transversal de casos admitidos al servicio de Urgencias del hospital mencionado por sospecha de influenza de acuerdo con las guías de

práctica clínica. Con base en estas se analizaron los factores asociados a la severidad de la infección.

Resultados: se registraron 109 pacientes con promedio de 44 años edad; el 78 % de ellos tenía menos de 60 años; el 62 % fueron mujeres; 75 % tenía por lo menos un factor de riesgo como obesidad (26 %) o hipertensión (27 %). Solo 65 pacientes tuvieron prueba confirmatoria, 33.8 % fueron diagnóstico positivo y 21 % de ellos fallecieron.

Conclusiones: la frecuencia de casos confirmados de influenza es baja. Los factores asociados a mortalidad en los casos confirmados son la presencia de hipertensión, de leucocitosis y la presentación clínica de insuficiencia respiratoria aguda grave (IRAG).

Resumen

con alto riesgo de complicaciones sean referidos rápidamente a centros especializados, dentro de los cuales se encuentra el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Nuestro centro recibe a adultos que conforman un gran porcentaje de la población mexicana que presenta múltiples comorbilidades y los pacientes más graves ingresan a través del servicio de Admisión Continua. Los servicios de Urgencias y Admisión Continua tienen un papel vital en la atención inicial, en la generación de la sospecha clínica, en el inicio del manejo y finalmente en la referencia del paciente, por lo que la preparación del personal y de las instalaciones es prioritaria, especialmente en periodos de epidemia.¹⁰ Para esto, los criterios deben basarse en evidencias locales y prácticas costo-efectivas adaptadas a las necesidades particulares del centro.¹¹ En este centro permanecen quienes requieren manejo de alta especialidad, mientras que los demás pueden ser manejados en otro nivel de atención hospitalaria e incluso en su domicilio. Por lo anterior, nuestro objetivo es describir las características de los pacientes que solicitan atención por cuadro sospechoso de influenza al servicio de Admisión Continua y analizar los factores de riesgo asociados al cuadro durante una nueva epidemia.

Métodos

Se realizó un estudio transversal, en el que se recabaron los expedientes de los casos sospechosos de influenza atendidos de febrero de 2013 a marzo de 2014 en Admisión Continua. Se incluyeron los que cumplieron los criterios para caso sospechoso de influenza, por lo que quedaron clasificados de la siguiente manera: enfermedad tipo influenza (ETI), insuficiencia respiratoria aguda grave (IRAG) y los casos confirmados de influenza, de acuerdo con la *Guía de Práctica Clínica para la Prevención, Diag-*

nóstico y Tratamiento de la Influenza A (H1N1). Se revisaron los antecedentes médicos y los datos clínicos de los pacientes, así como los resultados de laboratorio y gabinete realizados. Se registró el diagnóstico final y el destino del paciente. Los datos obtenidos se analizaron según el tipo de variable y distribución con el paquete estadístico SPSS 21.0 y se consideró como significativa una $p < 0.05$.

Resultados

Características de los casos sospechosos de influenza

Se analizaron los datos de 109 pacientes con edad promedio de 44.4 ± 16.7 años (rangos de 16 a 91 años); 78 % de los pacientes fueron menores de 60 años. El 62 % fueron mujeres. El 22 % de los casos se registró en trabajadores de la salud (11 médicos, tres enfermeras y 11 de otras áreas hospitalarias) y el 58 % se presentó en febrero del 2014.

Al ingreso, la mayoría de los pacientes tenía en promedio más de 72 horas desde el inicio de los síntomas. Los datos clínicos y de laboratorio más frecuentes se presentan en el cuadro I.

De los factores tradicionalmente descritos como de riesgo para tener complicaciones se determinó que solamente el 48 % de la población tenía un peso normal (índice de masa corporal o IMC de 18.5 a 24.9 kg/m^2); la obesidad se presentó en 26 % (IMC > 30 kg/m^2), la hipertensión en 27 %, estado postrasplante en 16 %, diabetes en 12 % y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en 11 %. El tabaquismo se registró en 13 % de los pacientes, con una mediana de índice tabáquico de 2 (RIC de 1-12). El 75 % de los pacientes tenía por lo menos uno de los factores de riesgo mencionados previamente.

Cuadro I Características de los casos sospechosos de influenza ($n = 109$)

Datos clínicos	
Parámetro	Frecuencia (%)
Fiebre (> 38 °C)	35.3
Saturación con oxígeno ambiental < 95 %	53.8
Tos	39.0
Cefalea	25.0
Disnea	24.7
Artralgias	16.8
Dolor torácico	15.0
Odinofagia	14.2
Postración	14.2
Rinorrea	11.5
Congestión nasal	8.0
Dolor abdominal	4.4
Coriza	1.8
Laboratorio	
Leucocitosis (> 12 000 por μ L)	30.1
Neutrofilia (> 7500 por μ L)	39.4
Trombocitopenia (< 140 000 por μ L)	14.3
DHL elevada (U/l)	
> 480	49.3
> 1000	10.2
Hallazgos radiográficos	
Normal	67
Neumonía de focos múltiples	12.8
Neumonía lobar	11.9
Neumonía intersticial	8.3
DHL = dehidrogenasa láctica	

Casi la mitad de los pacientes (48.7 %) tenían por lo menos un medicamento considerado como factor de riesgo para presentar complicaciones de la infección por influenza. Los más frecuentes fueron los esteroides con 32.5 %, el 17.4 % tomaba azatioprina, 15.6 % micofenolato, 6.4 % tacrolimus, 4.6 % ciclosporina, 2.8 % sirolimus, 1.8 % metotrexate y el 11.9 % ingería omeprazol de manera crónica.

Características de los casos confirmados de influenza

Se realizaron pruebas de detección de influenza en 68 pacientes (59.6 %), de las cuales 42 se reportaron negativas; 20 fueron positivas para H1N109 (17.5 %) y tres para H3. Al comparar a los pacientes que tuvieron prueba contra los que no, se encontró que

a los pacientes que sí se les realizó prueba confirmatoria, tuvieron en mayor frecuencia el antecedente de EPOC (11.8 % frente a 0 %, $p = 0.047$) y tuvieron una frecuencia respiratoria más elevada (25 frente a 21 respiraciones por minuto, $p = 0.027$). No hubo diferencias entre otros parámetros clínicos ni de laboratorio entre los pacientes con y sin prueba, y tampoco el desenlace clínico fue diferente entre estos grupos de pacientes.

Los 23 pacientes que tuvieron prueba positiva para influenza (20 %) fueron prácticamente iguales al grupo total en cuanto a las características epidemiológicas, clínicas, de laboratorio y de gabinete. El 47.8 % fueron mujeres con edad promedio de 45 ± 19 años, 14.3 % tenían diabetes y 26.8 % estaban en estado de postrasplante, lo cual es similar al grupo completo. De ellos solo el 25 % reportó haber estado inmunizado en el último año. Al ingreso, la DHL en este grupo se reportó en 466 (393-657), los leucocitos en 9350 (6875-13875) y los neutrófilos en 7320 (5010-11580). Las radiografías de tórax de estos pacientes se encontraron normales en el 39.1 %; el 21.7 % tuvo neumonía intersticial; 17.5 % padeció neumonía lobar, y el 21.7 % presentó neumonía de focos múltiples. En cuanto al destino de los casos confirmados para influenza, después de la evaluación inicial nueve de ellos (39 %) fueron egresados a su domicilio, mientras que los 14 restantes (61 %) permanecieron hospitalizados en esta unidad; dos de ellos requirieron internamiento en terapia intensiva y cinco fallecieron durante su hospitalización (mortalidad del 21 %). Los pacientes con radiografía de tórax anormal tuvieron mayor probabilidad de que se les solicitarán pruebas confirmatorias (chi cuadrada = 13.7, $p < 0.001$), tal y como se les pidieron al 85 % de los pacientes con neumonía lobar, al igual que al 93 % de los casos con neumonía de focos múltiples y al 88 % de los que tuvieron infiltrados de otro tipo, mientras que solo al 51 % de los que tuvieron placas normales se les solicitó esa prueba. De la misma manera, fue más probable que se solicitara la prueba en mayores de 65 años que en otras edades (chi cuadrada = 5.5, $p = 0.029$). Ninguna de las otras variables analizadas mostró diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo sin prueba confirmatoria, ni respecto al grupo con prueba negativa.

En el mismo grupo de pacientes con prueba positiva sí se encontraron diferencias entre los pacientes que murieron y los que no. Los pacientes con prueba positiva para influenza tuvieron la mayor frecuencia de casos de defunción; sin embargo, no alcanzaron una diferencia significativa respecto al grupo con prueba negativa ($p = 0.12$). Los pacientes que murieron tuvieron leucocitos totales más elevados (15900 frente a 8550, $p = 0.035$), al igual que neutrófilos más altos

(15280 frente a 5910, $p = 0.014$) y la hemoglobina se encontró más baja (12.3 frente a 14.8, $p = 0.035$). Asimismo, en los pacientes que murieron, con mayor frecuencia se registraron neumonías de focos múltiples (80 % frente a 6 %, $p = 0.003$). Entre los pacientes que fallecieron se encontraron las enfermedades comórbidas más frecuentes: hipertensión (100 %) y cardiopatía (44.4 %). Las comparaciones del grupo con prueba positiva de los que murieron contra los que no murieron se pueden apreciar en el cuadro II.

Los pacientes que fallecieron fueron clasificados con mayor frecuencia entre las categorías de IRAG y SIRA, mientras que los pacientes que no murieron quedaron en las categorías de menor riesgo. No se encontraron diferencias significativas entre las frecuencias de inmunización; sin embargo, en todos los grupos fueron bajas.

Discusión

A pesar de ser impredecibles en su comportamiento, las recientes epidemias de influenza son manejadas con mayor eficiencia y la mortalidad se ha reducido a nivel mundial.^{11,12} En México aún existen limitantes para confirmar el diagnóstico de manera temprana, por lo que las guías consideran que el tratamiento aceptado (actualmente el oseltamivir) no debe retrasarse hasta tener el resultado de la prueba.⁸ En la epidemia más reciente, se reportaron en México un total de 7886 eventos de cuadros respiratorios severos, con 3.2 hospitalizaciones con A/H1N1 confirmada por cada 100 000 habitantes y 0.52 muertes confirmadas en pacientes con prueba positiva de A/H1N1 por cada 100 000 habitantes.¹³ En nuestro estudio reportamos un 21 % de mortalidad intrahospitalaria entre los pacientes que tuvieron prueba positiva (casos confirmados de influenza), la cual representa un descenso respecto a la pandemia del 2009, cuando México reportaba mortalidades de más de 40 % para el serotipo H1N1; sin embargo, esta cifra contrasta con la cifra de 0.52 por cada 100 000 habitantes reportada por la OMS,¹³ la cual pudiera deberse al sesgo de selección de estos pacientes al ser una población intrahospitalaria, con comorbilidades y polifarmacia importante, que no representa al espectro completo de la enfermedad. Las formas graves se presentaron en adultos cuya edad promedio fue de 55 años, la mayoría menores de 65 años.^{14,15}

A pesar de la mortalidad en epidemias previas en los grupos de alto riesgo, solamente el 32.3 % de los pacientes habían sido vacunados, porcentaje aún menor al reportado a nivel nacional, que es de 56.5 %, lo cual refleja que aún falta implementar estrategias y difundir más información en nuestro país

respecto a la importancia de la vacunación, sobretudo en pacientes de riesgo que están en contacto frecuente con los servicios de salud por sus comorbilidades.

En la literatura internacional se menciona que el internamiento por influenza se presenta en menos del 5 % de los casos,¹⁶ y se muestra que en México se internan más pacientes (en esta serie 60 %); sin embargo, se considera que esto también se debe a que los pacientes de este centro tienen alta comorbilidad y no se descarta infección por otros agentes, además de que solo se le hace la prueba a aquellos pacientes con alta sospecha de infección y riesgo de complicaciones, a diferencia del escrutinio sistemático que se hace en otros países. Por ejemplo, el CDC recomienda el uso de pruebas rápidas siempre que hay brotes de influenza, que es cuando el estudio tiene un mayor poder predictivo.¹⁷ Estas frecuencias se empiezan a presentar también en otros países, en los que algunas aseguradoras médicas no cubren el costo de la prueba a menos que esté justificado por la gravedad de los síntomas.

Llama la atención que no se detectaron muchas diferencias entre los casos confirmados y sospechosos de influenza. Esto puede reflejar las limitantes de los estudios retrospectivos y el hecho de que, en pacientes inmunocomprometidos, toda enfermedad respiratoria se presenta de manera similar, independientemente del patógeno asociado, lo cual incluso representa un reto diagnóstico.¹⁸ A pesar de que no se encontraron diferencias significativas entre los grupos respecto a la mayoría de las variables, sí se encontraron ciertas diferencias en el abordaje, manejo y resultado final. El criterio clínico del médico evaluador fue importante en la decisión de realizar la prueba confirmatoria. Los pacientes con pruebas positivas tuvieron una mayor probabilidad de morir, respecto a los que tuvieron infecciones respiratorias de otro tipo o no confirmadas como influenza.

A pesar del costo potencial del manejo actual, el resultado final fue una reducción de la mortalidad, comparada con estudios publicados en el 2009. Considerando que todos los pacientes confirmados para influenza que murieron tenían por lo menos dos comorbilidades, hipertensión en todos más otra enfermedad, estos resultados sugieren que la mortalidad se limita a los grupos de más alto riesgo.

A pesar de que los hallazgos clínicos, así como los estudios de laboratorio y de gabinete no distinguen los casos de influenza de aquellos cuadros severos generados por otros patógenos, sí permiten establecer con buen grado de certeza qué pacientes pueden presentar cuadros graves y se encuentran en riesgo de complicarse e incluso morir. Nuestros resultados sugieren que todos los pacientes con más de dos comorbilidades, la presencia de DHL elevada, radiografía anormal

Cuadro II Comparación de las características de los casos confirmados de influenza que murieron frente a los que no murieron ($n = 23$)

Variable	Defunción ($n = 5$)		No defunción ($n = 18$)		p
	Media	RI	Media	RI	
Edad (en años)	55	41-66	37	29-50	0.155
IMC (en kg/m ²)	31.9	30-32	25	23.9-26.8	0.444
TAM (en mm Hg)	78.3	71.6-80	90	82.5-100.4	0.255
Oximetría (%)	86	76-90.5	95	91-96	0.038
Leucocitos (normal 4600 a 10200 por mL)	15900	13500-19850	8550	6650-10600	0.035
Neutrófilos (normal 1500 a 7000 por mL)	15280	11340-15960	5910	4852-7885	0.014
Hemoglobina (normal 13.0 a 18.0 g/dL)	12.3	9.8-13.4	14.8	13.5-16.6	0.035
DHL (normal 240-480 U/L)	509	431-1276	462	377-558	0.999
	%		%		
Obesidad (IMC > 25 kg/m ²)	40		5.9		0.067
Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2	40		5.9		0.128
Hipertensión	100		17.6		0.003
Enfermedad vascular cerebral	20		5.9		0.429
Cardiopatía	40		0		0.048
Neumonía de focos múltiples al ingreso	80		5.6		0.003
Paciente clasificado con enfermedad tipo influenza (ETI) al ingreso	0		83.3		0.002
Paciente clasificado con infección respiratoria aguda grave (IRAG) al ingreso	100		16.7		0.002
Paciente clasificado con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) al ingreso	100		11.1		0.001
Antecedente de inmunización contra influenza en el último año	40		23.5		0.529

RI = rango intercuartílico; IMC = índice de masa corporal; TAM = tensión arterial media; DHL = dehidrogenasa láctica; ETI = enfermedad tipo influenza; IRAG = insuficiencia respiratoria aguda grave; SIRA = síndrome de insuficiencia respiratoria aguda

y baja saturación presentaron los principales factores de riesgo para complicaciones. Aunque estos factores de riesgo han sido analizados en otras publicaciones,¹⁹⁻²¹ continúa siendo controversial el valor de la DHL o el patrón radiográfico que mejor predice el riesgo y tal vez deban estandarizarse para cada centro y población. Asimismo, otros factores de riesgo y los puntos de corte predictivos para complicaciones por influenza o enfermedades respiratorias severas siguen siendo controversiales, en parte debido a la variación entre poblaciones, los estudios y las características de las diferentes epidemias.

Por el momento se deberán continuar los esfuerzos para alertar a la población de tomar medidas de prevención y vacunación en todos los niveles de atención. En nuestro centro es preciso continuar con la vigilancia de cambios en el comportamiento habitual de este virus y reportarlos para tomar las acciones necesarias.

Conclusiones

Los casos confirmados de influenza de todos los pacientes que acuden por atención con sospecha de esta enfermedad son bajos. La mortalidad en los casos confirmados de influenza ha disminuido. Los factores asociados a complicaciones y muerte son la presencia de dos comorbilidades, obesidad y la presentación clínica de insuficiencia respiratoria aguda grave (IRAG) o síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA).

Agradecimientos

Agradecemos al ingeniero Alejandro Hinojosa Rojas de la Unidad de Investigación de Enfermedades Nefrológicas del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI por su apoyo en la captura de datos.

Nota importante

Este estudio derivó del proyecto con el mismo título registrado el 4 de abril del 2014 ante el Comité Local de Ética del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, del Centro Médico Nacional Siglo XXI, autorizado con el número de registro R-2014-3601-35.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

- Dawood FS, Iuliano AD, Reed C, Meltzer MI, Shay DK, Cheng PY, et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *Lancet Infectious Dis.* 2012;12(9):687-95.
- Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect.* 2006;134(6):1129-40.
- Fedson DS. Meeting the challenge of influenza pandemic preparedness in developing countries. *Emerging Infectious Diseases.* 2009;15(3):365-71.
- Ebell MH, Afonso AM, Gonzales R, Stein J, Genton B, Senn N. Development and validation of a clinical decision rule for the diagnosis of influenza. *J Am Board Fam Med.* 2012;25(1):55-62.
- Simonsen L, Taylor RJ, Viboud C, Miller MA, Jackson LA. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy. *Lancet Infectious Dis.* 2007;7(10):658-66.
- Arriola CS, Brammer L, Epperson S, Blanton L, Kniss K, Mustaquim D, et al. Update: influenza activity - United States, September 29, 2013-February 8, 2014. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(1):48-54.
- Neri-Salvador J, Barranco-Garduño L, León-Molina H, Tovar-Serrano A, Rendón-Macias M, Flores-Murrieta F. Factores predictores de defunción en pacientes con neumonía por influenza A H1N1. *Med Int Mex.* 2011;27(5):421-8.
- Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Influenza A(H1N1). México: IMSS; 2009. Disponible en http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/000GER_H1N1.pdf
- Abdelaty NM. Risk factors and prognostic criteria in 230 patients with influenza A (H1N1) infection. *Egypt J Chest Dis Tuberc.* 2013;62(1):1-8.
- Sugerman D, Nadeau KH, Lafond K, Cameron W, Soetebier K, Jhung M, et al. A survey of emergency department 2009 pandemic influenza A (H1N1) surge preparedness--Atlanta, Georgia, July-October 2009. *Clin Infect Dis.* 2011;52(Suppl 1):S177-82.
- Chretien JP, George D, Shaman J, Chitale RA, McKenzie FE. Influenza forecasting in human populations: a scoping review. *PLoS One.* 2014;9(4):e94130.
- Doshi P. Trends in recorded influenza mortality: United States, 1900-2004. *Am J Public Health.* 2008;98(5):939-45. doi: 10.2105/AJPH.2007.119933.
- Davila J, Chowell G, Borja-Aburto VH, Viboud C, Grajales-Muñiz C, Miller M. Substantial Morbidity and Mortality Associated with Pandemic A/H1N1 Influenza in Mexico, Winter 2013-2014: Gradual Age Shift and Severity. *PLoS Curr.* 2014 March 26; 6: ecurrents.outbreaks.a855a92f19db1d90ca955f5e908d6631. Published online 2014 March 26. doi: 10.1371/currents.outbreaks.a855a92f19db1d90ca955f5e908d6631
- Bansal S, Pourbahloul B, Hupert N, Grenfell B, Meyers LA. The shifting demographic landscape of pandemic influenza. *PLoS One.* 2010 Feb 26;5(2):e9360. doi: 10.1371/journal.pone.0009360.
- Trejo-Valdivia B, Mendoza-Alvarado LR, Palma-Coca O, Hernández-Ávila M, Téllez-Rojo Solís MM. Encuesta Nacional de Cobertura de Vacunación (influenza, neumococo y tétanos) en Adultos Mayores de 60 años en México. *Salud Publica Mex.* 2012;54(1):39-46. Consultado el 16 de febrero de 2016. Disponible en <http://www.redalyc.org/pdf/106/10623032006.pdf>
- Godlee J. Predicting and preparing for pandemic flu. *BMJ.* 2009;339:b2988.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Rapid Diagnostic Testing for Influenza: Information for Clinical Laboratory Directors. Last updated: October 13, 2015. Disponible en <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/rapidlab.htm>
- Sanchez JF, Ghamande SA, Midturi JK, Arroliga AC. Invasive diagnostic strategies in immunosuppressed patients with acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med.* 2014 Dec;35(4):697-712. doi: 10.1016/j.ccm.2014.08.008.
- Wu UI, Wang JT, Ho YC, Pan SC, Chen YC, Chang SC. Factors associated with development of complications among adults with influenza: a 3-year prospective analysis. *J Formos Med Assoc.* 2012;111(7):364-9. doi: 10.1016/j.jfma.2011.04.005.
- Lee N, Choi KW, Chan PK, Hui DS, Lui GC, Wong BC, et al. Outcomes of adults hospitalised with severe influenza. *Thorax.* 2010 Jun;65(6):510-5. doi: 10.1136/thx.2009.130799.
- Rorat M, Jurek T, Kuchar E, Szenborn L. The clinical course of late diagnosed fatal cases of A (H1N1) influenza in Poland. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2013 Jun 20;67:595-600. doi: 10.5604/17322693.1053910.