



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Especialidad en Salud Pública y Medicina Preventiva
Generación 2011-2014

Tesis “Perfil clínico y epidemiológico de pacientes con influenza A H1N1, de 2009 a 2012 en el INER”

Jaqueline Garduño Saavedra



Director :

Dr. Manuel Jesús Castillejos López

Asesoras:

Dra. Leticia Hernández Cadena

Dra. Aida Jiménez Corona

México D.F., a 11 de junio de 2014

Agradecimientos

A mis padres porque gracias a su esfuerzo y ejemplo he logrado cumplir mis sueños.

Gracias a todos mis hermanos y hermanas, ya que todos han sido un gran ejemplo para mí, gracias a su cariño, confianza y compañía.

También agradezco a una persona especial, que llego en un momento donde mi vida, no tenía motivos y me ha impulsado a seguir en este sueño, y el cual es mi motor y mi alegría. Gracias Alan por todo.

Gracias a mis amigos y compañeros de clase, por todas esas charlas y palabras de aliento que supieron decir en situaciones o momentos difíciles.

A mis maestros que a lo largo de la especialidad me ayudaron a construir mi propio criterio para servir a la Salud Pública

Al Instituto Nacional de Salud Pública por abrirme las puertas de sus aulas y darme herramientas para servir mejor a mi país.

A mis asesores de tesis, el Dr. Manuel de Jesús Castillejos López, Dra. Leticia Hernández Cadena y la Dra. Aida Jiménez Corona por orientarme pacientemente y apoyarme en todo momento a lo largo de la realización de mi tesis.

Al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, que me abrió sus puertas a mi rotación libre y que sin ellos no hubiese sido posible la realización de esta tesis. Un agradecimiento especial al Dr. Andrés Hernández Jefe de la UVEH por ser parte de mi jurado de tesis y por su apoyo durante mi estancia en esta institución.

A todos y cada, uno mil gracias.

Contenido

	Pág.
Abreviaturas.....	7
Resumen.....	8
1. Introducción.....	9
2. Planteamiento del problema.....	11
3. Justificación.....	13
4. Marco Teórico.....	15
4.1. Antecedentes históricos.....	15
4.2. Historia de la Pandemia en México.....	16
4.3. Características del virus de Influenza.....	22
4.4. Características de la Influenza Humana A (H1N1).....	25
4.5. Panorama Epidemiológico Nacional de la Influenza en México del 2009-2012.....	27
4.6. Impacto económico de la Pandemia en México.....	37
4.7. El Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Influenza.....	40
4.7.1. Objetivos del sistema de vigilancia epidemiológica de Influenza.....	40
4.7.2. Modelo de vigilancia.....	41
4.7.3. Unidades de Salud Monitoras de Influenza.....	42
4.7.4. Indicadores epidemiológicos y alerta temprana.....	42
4.8. Estudios actuales sobre Influenza.....	43
5. Objetivos.....	45
5.1. Objetivo general.....	45
5.2. Objetivos específicos.....	45
6. Metodología.....	45
6.1. Tipo y diseño general del estudio.....	45
6.2. Universo de estudio.....	45
6.3. Criterio de selección.....	46
6.3.1. Criterios de inclusión.....	46
6.3.2. Criterios de Exclusión.....	46
6.3.3. Criterios de Eliminación.....	46
6.4. Definición y operacionalización de las variables de estudio.....	47
6.5. Plan de Análisis de estadístico.....	50
6.5.1. Análisis univariado.....	50
6.5.2. Análisis bivariado.....	50
6.5.3. Análisis multivariado.....	51
7. Consideraciones éticas y de bioseguridad.....	51
8. Resultados y Análisis.....	53
8.1. Análisis univariado de casos sospechosos de influenza del INER de 2009-2012.....	53
8.2. Análisis bivariado entre casos positivos y negativos a Influenza A (H1N1).....	61
8.3. Análisis multivariado.....	67
8.4. Complicaciones en los casos positivos de Influenza A (H1N1) en pacientes hospitalizados en el INER.....	68
8.5. Análisis de influenza por temporada invernal.....	72

9. Discusión.....	80
10. Conclusiones.....	85
11. Recomendaciones.....	87
12. Limitaciones.....	88
13. Bibliografía.....	89
14. Anexos.....	94
14.1. Anexo 1. Definiciones Operacionales de Influenza A (H1N1) de los. lineamientos de la Secretaria de Salud.....	94
14.2. Anexo 2. Definiciones Operacionales de organismos nacionales e internacionales.....	95
14.3. Anexo 3. Cuadro 1. Frecuencia de presentación de los síntomas de Influenza A (H1N1), SS.2009.....	96
14.4. Anexo 4. Cuadro 2. Características de grupos de riesgo para Influenza.....	96
14.5. Anexo 5. Formato de Estudio de caso Influenza.....	98
14.6. Anexo 6. Cuadro 3. Costo de la atención médica relacionada con la pandemia de Influenza.....	99
14.7. Anexo 7. Cuadro 4. Costos estimados en el 2009 por la pandemia de Influenza.....	98

Índice de gráficos, tablas y figuras

Gráficos

Grafico 1. Serie de casos de IRA, México, 2003 a 2010	27
Grafico 2. Canal endémico IRAS. México 2009.....	28
Grafico 3. Casos sospechosos y confirmados a Influenza A (H1N1), USMI. México, abril 2009 - 2010.....	28
Grafico 4. Resultados de laboratorio de Influenza A (H1N1), USMI. México, abril 2009 - 2010..	29
Grafico 5. Distribución de casos confirmados de Influenza A (H1N1), USMI. México, abril 2009 - 2010.....	30
Grafico 6. Distribución por entidad federativa de casos confirmados de Influenza A (H1N1), USMI. México, abril 2009 - 2010.	31
Grafico 7. Distribución de defunción de casos confirmados a Influenza A (H1N1), USMI. México, abril 2009 - 2010.	32
Grafico 8. Casos y letalidad por influenza de acuerdo a grupo de edad y subtipo de virus identificado. 2012-2013	34
Grafico 9. Casos de influenza confirmados por laboratorio según semana de ocurrencia. México 2009-2013	35
Grafico 10. Comparativo de Temporadas de Influenza 2011-2012 y 2012-2013.....	36
Grafico 11. Casos confirmados de influenza y letalidad por grupo etario y virus de influenza identificado	36
Grafico 12. Porcentaje de RT-PCR en casos sospechosos de Influenza en el INER 2009-2012.	58
Grafico 13. Porcentaje de uso de los diferentes servicios clínicos del INER donde se atienden los casos positivos de Influenza A (H1N1) 2009-2012.	71
Grafico 14. Distribución de Casos sospechosos de Influenza por semanas epidemiológicas en el INER 2009-2013.....	72

Tablas

Tabla 1. Las características de las cuatro pandemias de Influenza	16
Tabla 2. Clasificación taxonómica y características de la Familia Ortomixovirus.....	22
Tabla 3. Características clínicas de casos confirmados y sospechosos, Secretaria de Salud, 2009.....	25
Tabla 4. Distribución de casos y defunción por ETI, IRAG e Influenza, México, 2011- 2013.	34
Tabla 5. Definición y operacionalización de las variables del estudio.....	47
Tabla 6. Variables del perfil clínico, casos sospechosos de Influenza.	48
Tabla 7. Variable co-morbilidades de casos sospechosos de Influenza	48
Tabla 8. Definiciones operacionales de caso de Influenza	49

Tabla 9. Características demográficas de casos sospechosos de influenza en el INER 2009-2012.....	54
Tabla 10. Días de diferencia entre inicio del cuadro clínico y fecha de evaluación por personal del INER. 2009-2012.....	54
Tabla 11. Datos clínicos de los casos sospechosos de Influenza, INER 2009-2012	55
Tabla 12. Terapéutica farmacológica empleada en casos sospechosos de influenza. INER 2009-2012.....	57
Tabla 13. Requerimiento de ventilación mecánica en casos sospechosos de influenza. INER 2009-2012	58
Tabla 14. Resultado de RT-PCR de casos sospechosos de Influenza. INER 2009-2012.	59
Tabla 15. Comorbilidades en casos sospechosos de influenza. INER 2009-2012	60
Tabla 16. Antecedente de vacunación contra influenza en casos sospechosos de influenza, INER 2009-2012.....	60
Tabla 17. Características generales entre casos positivos y casos negativos de Influenza A (H1N1), INER 2009-2012.	61
Tabla 18. Datos clínicos de los casos positivos y negativos de Influenza A (H1N1), INER 2009-2012.....	62
Tabla 19. Terapéutica farmacológica empleada en casos positivos y negativos de influenza A (H1N1). INER 2009-2012	64
Tabla 20. Requerimiento de ventilación mecánica en casos positivos y negativos de influenza A (H1N1). INER 2009-2012	64
Tabla 21. Comorbilidades en casos positivos y negativos a influenza A (H1N1). INER 2009-2012	65
Tabla 22. Antecedente de vacunación contra influenza en casos positivos y negativos con Influenza A (H1N1), INER 2009-2012.....	65
Tabla 23. Factores asociados a ser caso positivo a Influenza A (H1N1), INER 2009-2012	67
Tabla 24. Modelo multivariado. Casos de Influenza A (H1N1) en el INER 2009-2012	67
Tabla 25. Complicaciones de casos positivos de Influenza en el INER 2009-2012.....	69
Tabla 26. Motivo de egreso en pacientes positivos a Influenza A (H1N1), INER 2009-2012	70
Tabla 27. Tasa de letalidad por Influenza A (H1N1), INER 2009-2012	70
Tabla 28. Resultado de RT-PCR de casos sospechosos de Influenza por temporada invernal. INER 2009-2013.....	73
Tabla 29. Características demográficas de casos positivos de influenza A(H1N1)por temporada invernal. INER 2009-2013.	74
Tabla 30. Datos clínicos de los casos positivos de Influenza A (H1N1), por temporada invernal en el INER 2009-2013.....	75
Tabla 31. Terapéutica farmacológica empleada en casos de influenza A (H1N1), por temporadas invernales en el INER 2009-2013	77
Tabla 32. Requerimiento de ventilación mecánica en casos de influenza A (H1N1), por temporadas invernales en el INER 2009-2013	77

Tabla 33. Comorbilidades en casos de influenza A (H1N1), por temporadas invernales en el INER 2009-2013.....	78
Tabla 34. Antecedente de vacunación contra influenza en casos de influenza A (H1N1) por temporada invernal en el INER 2009-2013.....	78
Tabla 35. Factores asociados para ser caso positivo a Influenza A (H1N1), en temporadas invernales en el INER 2009-2013	79
Figuras	
Figura 1. Composición del virus de la Influenza	23

Abreviaturas

CDC	Centro de Control y Prevención de Enfermedades
CEPAL	Comisión Económica para América Latina y el Caribe
DGE	Dirección General de Epidemiología
DGIS	Dirección General de Información en Salud.
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
InDRE	Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos
INER	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
INSP	Instituto Nacional de Salud Pública
ISSSTE	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
IRA	Infección Respiratoria Aguda
IRAG	Infección Respiratoria Aguda Grave
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PIB	Producto Interno Bruto
SINAIS	Sistema Nacional de Información en Salud
SINAVE	Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica
SISVEFLU	Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Influenza
SSA	Secretaría de Salud
SSN	Sistema Nacional de Salud
SUIVE	Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica
USMI	Unidad de Salud Monitora de Influenza
UVEH	Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria

Resumen

Introducción: La influenza es una enfermedad respiratoria aguda, cuyas manifestaciones incluyen fiebre, cefalea, mialgia, dolor de garganta y tos. En México no se tiene información amplia del panorama epidemiológico en hospitales de tercer nivel. **Objetivos:** Describir clínica y epidemiológicamente el comportamiento de la influenza A (H1N1), en pacientes atendidos en el INER de 2009-2012, así como determinar los factores de riesgo para resultado positivo a Influenza A (H1N1). **Metodología:** Se realizó un estudio transversal y descriptivo, a partir del sistema de vigilancia epidemiológica que cuenta con una base de datos de casos de influenza en la UVEH del INER, generada desde la pandemia de influenza A (H1N1) en 2009, hasta el 31 de diciembre de 2012. Se realizó análisis univariado, bivariado y multivariado comparando casos A (H1N1) vs Negativos a PCR viral. El análisis estadístico se realizó con STATA v12.0. **Resultados:** De 2203 casos sospechosos de Influenza, se compararon 515 casos con diagnóstico de PCR positivo y 746 casos con prueba negativa, se excluyeron los positivos a otros virus. Los síntomas clínicos más frecuentes en pacientes con Influenza A (H1N1) ($p < 0.05$) fueron: ataque al estado general, mialgias, lumbalgias y artralgias. El porcentaje de pacientes que requirieron ventilación mecánica fue mayor en los positivos A (H1N1) en comparación con los negativos (36.89% y 28.95, $p = 0.003$). Las comorbilidades asociadas a Influenza A (H1N1) fueron: VIH (+), obesidad. En el modelo multivariado, los factores de riesgo fueron: obesidad (RM 1.4 IC95%:1.42-1.95) uso de ventilación mecánica (RM 1.4, IC95%:1.12-1.84) y ocupación chofer (RM1.75, IC95%:1.07-2.8), sexo masculino (RM=1.4, IC95%:1.12-1.80), Los factores protectores; edad > 60 años (RM 0.63, IC95%:0.4 -0.91) y el antecedente de vacunación (RM 0.45, IC al 95% 0.29-0.69). En los casos positivos de (H1N1) la media de estancia hospitalaria fue de 12.1 días. Motivo de egreso: 85.1% por mejoría, 12.9% defunción, 1.1% alta voluntaria, 0.7% traslado y 0.2% máximo beneficio **Conclusiones:** Los síntomas asociados a Influenza A (H1N1) ($p < 0.05$) fueron ataque al estado en general, lumbalgias, mialgias y artralgias. Los factores de riesgo son: obesidad, ocupación y sexo. El porcentaje de pacientes que requirieron ventilación mecánica fue mayor y estadísticamente significativo ($p = 0.003$) en los positivos A (H1N1) en comparación con los negativos. Las comorbilidades asociadas fueron: VIH (+) y obesidad.

Palabras claves: Influenza A (H1 N1), perfil clínico y epidemiológico, factores de riesgo y complicaciones.

1. Introducción

Las Infecciones Respiratorias Agudas (IRA) constituyen un grupo complejo y heterogéneo de enfermedades ocasionadas por un gran número de agentes causales que afectan algún punto de las vías respiratorias y representan para todos los países un importante problema de salud tanto por sus grandes cifras de morbilidad, como por su vigente mortalidad, a todo lo cual contribuyen las dificultades inherentes a la implementación de programas eficaces para su prevención y control. En México constituye un problema de salud prioritario por su continua presencia dentro de las diez principales causas de defunción en los distintos grupos de edad.

La influenza estacional o gripe es una enfermedad infecciosa que se distribuye mundialmente durante todo el año, con preferencia en los meses de invierno, de acuerdo a la estacionalidad de cada continente. Anualmente, en promedio, la población afectada puede estar entre un rango de 5 a 20%, lo que provoca hasta 500 000 defunciones cada año. De acuerdo a los datos referidos por los Centros para la Prevención y Control de las Enfermedades (CDC), en los E.U.A más de 200,000 personas son hospitalizadas por complicaciones de la influenza y unas 36,000 personas mueren a causa de la influenza

En abril de 2009 se reportaron los primeros casos de influenza A (H1N1) en México, asociados con alta mortalidad. El primer brote afectó el área metropolitana de la Ciudad de México, San Luis Potosí y Zacatecas, de abril a junio de 2009. Del 28 de abril al 2 de mayo del mismo año se reportaron 2,800 casos. El segundo brote ocurrió en el sureste de México, durante junio y julio en: Yucatán, Tabasco, Chiapas y Veracruz, con intervalos de una semana.¹ Durante la pandemia en México se reportó una tasa de mortalidad para mujeres embarazadas de 6.3% y en Estados Unidos de 8%.

Algunos caso en México y Estados Unidos fueron identificados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una nueva cepa del (H1N1). En marzo y abril de

2009 se detectaron más de 1,000 casos sospechosos en México y en el Suroeste de Estados Unidos. También se notificaron casos en los estados de San Luis Potosí, Hidalgo, Querétaro y el Estado de México.

El objetivo de la presenta tesis fue dar a conocer el perfil clínico y epidemiológico de la pandemia de Influenza A (H1N1) en México que comprende de abril de 2009 hasta los casos registrados en diciembre de 2012 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

Es importante hacer énfasis en la vigilancia epidemiológica ya que a través de ésta, en sus diferentes rubros, se podrá lograr la obtención de información para así poder estudiar y analizar el impacto y la severidad de la enfermedad a diferentes estratos poblaciones. El impacto a nivel internacional es primordial para poder hacer una comparativa del comportamiento de la pandemia en otros países y las variables en común que se encontraron con fines de estudio.

Es fundamental no olvidar las lecciones aprendidas de esta Pandemia de influenza donde se demostró que se requiere establecer un sistema de vigilancia epidemiológica de alerta temprana donde se planee, construya una metodología operativa de vanguardia con base a evidencia científica, que es parte elemental para enfrentar crisis de Salud Pública.

El presente estudio se enfocó a describir las características epidemiológicas, evolución clínica, entre ellas las complicaciones agudas y crónicas, además de la identificación de factores de riesgo en pacientes con Influenza A (H1N1).

2. Planteamiento del problema

En México, las infecciones respiratorias agudas (IRAs) constituyen un importante problema de salud pública y representan la morbilidad más alta del país, así como la primera causa de consulta en los centros de salud. Anualmente se presenta un promedio 26 millones de este tipo de padecimientos, incluidas 152 mil bronconeumonías y neumonías y 13 mil defunciones.²³

Entre las IRAs cabe destacar la influenza, padecimiento que sin considerar el año pandémico del 2009 y el remanente del 2010, representó en el periodo 2006 a 2008 un promedio de solamente 217 casos anuales, en comparación con los un promedio de 24 millones de IRAs, lo que sin duda refleja el gran subregistro e inoperatividad de un sistema general basado en la cuenta de casos y dependiente de la situación sociocultural, política y financiera del momento.²³

En contraste durante el 2009 y derivado de la introducción de un nuevo virus de influenza el número ascendió a 98,953 casos confirmados de influenza, lo que corroboró la explosiva transmisión de este tipo de padecimientos. Dentro de las áreas de oportunidad derivadas de los brotes ocurridos en este año puede resaltarse la necesidad de reenfocar la estrategia de vigilancia, como se hace en otros países, a la vigilancia centinela, toda vez que la vigilancia en la totalidad de las unidades de salud impidió tener la caracterización oportuna e integral del padecimiento para orientar las acciones de prevención y control, lo cual derivó en graves problemas en la detección oportuna de casos y brotes, demora en los diagnósticos y saturación de laboratorios, así como de ocurrencia de elevado número de defunciones pero sobre todo, en la obtención de información parcial, desintegrada e inoportuna para el análisis integral y multidisciplinario para la implementación de las acciones de control dirigidas a la mitigación del daño. Así mismo en estos años la influenza causó graves problemas económicos, gran ausentismo laboral y pérdidas de productividad.

El 24 de abril de 2009, la OMS, informó acerca de un brote epidémico en México, causado por una nueva cepa de Influenza A (H1N1), de origen porcino, declarado emergencia de salud pública de importancia internacional, alcanzando un nivel de alerta fase 6, para el 11 de junio de 2009, después de la confirmación de diseminación global de la pandemia. Esta nueva influenza A (H1N1), puede causar enfermedad severa, con insuficiencia respiratoria aguda y muerte, en jóvenes previamente sanos. Los síntomas más frecuentes son tos, fiebre, rinorrea, dolor de garganta, malestar, cefalea y menos frecuentemente vómitos y diarrea. La complicación más frecuente, es la infección respiratoria aguda grave (IRAG), con la manifestación clínica de neumonía, con o sin infección bacteriana secundaria, falla renal y empeoramiento de enfermedades de base, como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y diabetes mellitus.

El problema desde el inicio de la pandemia fue el plantear la definición de “caso” basándose en las manifestaciones clínicas principalmente fiebre alta, cefalea y catarro. Esto propició el desconocimiento de que miles de personas estaban infectadas por el virus, quienes no presentaron las manifestaciones clínicas definitorias de la enfermedad, o bien, ni siquiera tuvieron rasgos clínicos de la infección. Como se expuso anteriormente, ésta es la razón por la cual la pandemia ahora ha experimentado un freno súbito.

Por ello la importancia de que el INER que funge como unidad de referencia y de concentración de casos de Influenza A (H1N1) desde el 2009, describiera el perfil epidemiológico, clínico y complicaciones de los casos sospechosos a influenza con prueba negativa y los casos sospechosos con prueba positiva para así determinar los factores asociados a esta infección con base en la información que se tiene en la base de datos del SISVEFLU en la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria (UVEH).

Así la investigación planteada intentó responder la siguiente pregunta:

¿Cuál es el perfil clínico y epidemiológico de los casos de Influenza A (H1N1) desde la pandemia de 2009 al 2012 en el INER?

3. Justificación

Los virus que provocan la influenza estacional cambian periódicamente, lo que obliga a modificar la composición de la vacuna utilizada para prevenirla. En 1997, se empezaron a presentar en países del sureste asiático casos de influenza humana producidos por el virus A (H5N1) de origen aviar, con una letalidad muy alta.

Desde entonces, la amenaza de una pandemia de influenza producida por ese virus ha estado latente, a pesar de que se ha reportado su baja capacidad, hasta ahora, para transmitirse de persona a persona. Debido a ello, la OMS a nivel global y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en la región de las Américas han apoyado a los países para fortalecer sus sistemas de vigilancia epidemiológica y formular planes nacionales de respuesta, ante una posible pandemia de influenza.

México cuenta con un Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una pandemia de influenza, en cuyo capítulo III se establece que, por norma, la influenza es una enfermedad sujeta a vigilancia epidemiológica y notificación inmediata. Dada la gran labilidad genética del virus de la influenza, el plan establece la vigilancia epidemiológica en caso de la aparición de una nueva cepa del virus con potencial pandémico.

Su impacto en la economía del país es invaluable y el monto de este desastre de origen sanitario es superior con creces a muchos de los desastres de origen natural que han ocurrido en el país en el pasado. De hecho, es el valor más alto de cualquiera de los desastres en la historia reciente, superando incluso el costo del terremoto de la Ciudad de México en 1985; representa varias veces el valor de, por ejemplo, los daños y pérdidas ocasionados por los huracanes que afectaron a México en 2005 así como el correspondiente a las inundaciones del Estado de Tabasco en 2007; y resulta ser equivalente a varias veces el valor promedio anual de los desastres de origen natural que han afectado a México

desde 1985 a la fecha. Es relevante anotar que de las pérdidas totales, 88.782 millones de pesos, ocurrieron hasta el 30 de junio, momento, lo que equivale al 70% del total de pérdidas estimadas; el monto restante (38.577 millones de pesos) serán las pérdidas que se estima ocurrirán entre julio y diciembre en caso de no haber mayores rebrotes del virus.²¹ La pandemia agravó el panorama de la economía mexicana ante la crisis financiera internacional.

La Secretaría de Salud estima que anualmente el 5 a 20% de la población se ve afectada por alguna IRA, lo que provoca hasta 500 000 defunciones cada año. De acuerdo a los datos referidos por el CDC, en los E.U.A más de 200,000 personas son hospitalizadas por complicaciones de la influenza y unas 36,000 personas mueren a causa de la influenza.

El presente estudio pretendió contribuir con algunas respuestas a estas preguntas a través de la descripción clínica y epidemiológica del comportamiento de la infección, donde se incluyeron casos de infección documentada por virus influenza A (H1N1) en población que requirió hospitalización en el INER, adicionalmente a esto se describieron las complicaciones clínicas documentadas en la base de morbi-mortalidad del instituto con el fin de buscar las complicaciones clínicas que presentaron los pacientes con diagnóstico confirmado de Influenza A (H1N1), para así tener un panorama más amplio de la enfermedad.

Es preciso tomar en cuenta lo sucedido y considerar los riesgos superados para no sufrir las consecuencias del olvido. El esfuerzo social requerido para controlar la epidemia de influenza en una ciudad del tamaño y características como México fue enorme. Además que es una enfermedad que seguirá presente, por lo cual se tiene que reforzar los hábitos saludables y la puesta en práctica de una nueva cultura preventiva y también de vigilancia centinela para esta patología.

4. Marco teórico

4.1. Antecedentes históricos

Aunque existen referencias históricas mucho más remotas, no fue sino hasta principios del siglo XV, durante el inicio del Renacimiento, que comenzó a utilizarse en Italia el nombre de influenza para caracterizar esta enfermedad respiratoria, por atribuirle a la influencia de los astros y del frío. Después, junto con el descubrimiento de América, la enfermedad llegó a nuestro continente.

La primera descripción clara de la influenza se atribuye a Robert Johnson, un médico de la ciudad de Filadelfia, quien describió una epidemia en 1793. Según Ghendon, durante el siglo XVIII se registraron 13 grandes epidemias a nivel mundial y 12 durante el siglo XIX; posiblemente 8 ó 9 de ellas fueron debidas a la influenza. Sin embargo, el episodio más importante de la historia con respecto a este virus fue la pandemia de gripe española de 1918, que causó de 20 a 40 millones de muertes en todo el mundo (Ghendon 1994).

La etiología viral de la enfermedad se estableció hasta 1933, cuando Smith, siguiendo los trabajos que realizó Shope en 1931 con el virus porcino, pudo lograr la identificación del virus humano. Posteriormente en 1946, 1957, 1968 y 1977 se registraron otras epidemias de influenza, que causaron varios millones adicionales de muertes.

La influenza es una enfermedad respiratoria viral aguda altamente transmisible de importancia mundial, que ha causado epidemias y pandemias por siglos. En el siglo XX se han producido tres grandes pandemias: la primera “La Gripe Española” (1918-1919) causó entre 40 y 100 millones de defunciones; la segunda “Influenza Asiática” (1957) ocasionó aproximadamente 4 millones de muertes, y la última pandemia conocida como “Influenza de Hong Kong” (1968), tuvo una morbilidad muy alta y como consecuencia aproximadamente 1,5 millones de muertes.¹ (ver tabla 1)

Tabla 1. Las características de las cuatro pandemias de Influenza

Pandemia (fecha y nombre conocido)	Zona de aparición		Serotipo del virus de Influenza A	Numero reproductivo básico calculado (R0)	Porcentaje de letalidad	Mortalidad mundial atribuida a la pandemia		Grupo de edad más afectado	Perdida del PIB (cambio porcentual)
1918-1919 "Influenza española"	Indefinida		(H1N1)	1.5 a 1.8	2-3%	20 a 50 millones		Adultos jóvenes	-16.9 a 2.4
1967-1968 "Influenza Asiática"	Sur	de	H2N2	1.5	<0.2%	1 a 4 millones		Niños	-3.5 a 0.4
1968-1969 "Influenza de Hong Kong"	Sur	de	H3N2	1.3 a 1.6	<0.2%	1 a 4 millones		Todos los grupos	-1.5 a 0.4
2009-2010 Influenza A (H1N1) 2009 o Influenza porcina	EUA	y	H1N	1.4 a 1.6 2.0 a 2.6	0.01-0.06%	14,286 (Confirmadas ECDC) ≥8,768 (Confirmadas OMS)		Adultos y jóvenes	No disponible

Fuente: OMS, OPS, SSA/Plan Nacional de Preparación y respuesta ante la intensificación de influenza estacional o ante una pandemia de influenza.2010

4.2. Historia de la Pandemia en México

La primera pandemia del siglo XXI inició el 21 de abril de 2009, cuando se publicó un comunicado especial en la *revista Informe Semanal de Morbilidad y Mortalidad* (MMWR, por sus siglas en inglés), a través del cual se dio a conocer la aparición de dos casos de enfermedad respiratoria febril. Los cuales correspondían el primero de ellos a un niño de 10 años y el segundo de una niña de 9 años, residentes de los condados de San Diego e Imperial, respectivamente, en el estado de California (MMWR, 2009b).²

La evolución de los casos fue de la siguiente; el primer niño identificado acudió a consulta el 13 de abril, por presentar fiebre, tos y vómito, se tomó una muestra para análisis de laboratorio, se le dio tratamiento sintomático y se recuperó por completo en una semana; la evolución del segundo caso acudió a consulta cuatro días después por presentar tos y catarro, se le tomó muestra, se dio tratamiento

sintomático y antibióticos, esta se curó en el plazo de una semana. Cabe mencionar que ninguno de los tenían antecedentes de vacunación contra la influenza.^{2,3}

Ambas muestras de estos pacientes evidenciaron que se trataba de un virus de Influenza A negativo a los subtipos conocidos; (H1N1) estacional, H3N2 y H5N, por lo que se enviaron a los Centros para el Control de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) en Atlanta, este determinó el 17 de abril que se trataba de un virus de Influenza A de origen porcino con dos genes de linaje eurasiático. Las pruebas de sensibilidad mostraron que el nuevo virus era resistente a los antivirales amantadina y rimantadina, pero sensible al oseltamivir y al zanamivir.³

Dos días después de la publicación del MMWR, el 23 de abril, en México se dio a conocer la noticia de que el mismo virus, descrito en California, había sido encontrado en muestras provenientes de pacientes mexicanos, procesadas en los laboratorios de Winnipeg en Canadá y de los CDC en Atlanta, EUA. Además, se habían registrado al menos 20 muertes en pacientes atendidos en hospitales mexicanos con cuadros clínicos de neumonía viral. Con base en esta información, se decidió el cierre inmediato de escuelas públicas y privadas en todos los niveles educativos, desde preescolar hasta las universidades, y se implementaron diversas medidas para propiciar el aislamiento social.⁴

Los días siguientes, se informó acerca de la presencia de casos en otros estados del país, como Oaxaca, San Luis Potosí y el Estado de México. Entonces se pensó que el primer caso este nuevo virus había sido el de una mujer que fue hospitalizada y falleció en un hospital de Oaxaca el día 13 de abril. Aunque dos días después, se publicó la noticia de que un niño residente de la comunidad La Gloria, en el municipio de Perote, Veracruz, era el primer caso, puesto que había enfermado durante la primera semana de abril y su prueba de laboratorio había resultado positiva.^{5,6}

En los primeros meses de la contingencia por influenza A (H1N1), se optó por reportar casos confirmados por laboratorio en varios países. En México esta modalidad exigió infinitos recursos materiales y humanos. Por estas razones, la DGAE se apoyó en la detección diagnóstica clínica o vigilancia sindrómica, estipulada en los lineamientos de vigilancia epidemiológica como definiciones operacionales de caso sospechoso, probable y confirmado de influenza (Anexo 1). Con el principal fin de llevar a cabo un monitoreo del comportamiento de la infección por A (H1N1) en México.

La OMS también publicó sus definiciones operacionales en la “Actualización de Vigilancia Epidemiológica de Influenza A (H1N1)”; donde se estandarizó y coordinó la vigilancia internacional para el manejo de la pandemia global.²⁹ Así también, se utilizaron otras definiciones operacionales en otras instituciones internacionales como el CDC (Ver Anexo 2).³⁰

La información recabada por la Secretaría de Salud del Estado de Veracruz, el brote de La Gloria inició el 3 de marzo de 2009; alcanzó su pico máximo hacia los días 24 y 25 de dicho mes, y se prolongó hasta el 6 de abril.¹⁸ Durante los primeros días de abril se llevaron a cabo acciones de registro y control de casos, y se tomaron alrededor de 45 muestras de exudado nasal para enviarlas al laboratorio, con el fin de caracterizar el germen responsable.

Las muestras se enviaron primero al Laboratorio de Salud Pública de la ciudad de Veracruz, donde los análisis permitieron identificar la participación de virus de influenza tipo A estacional y B, así como un virus A para el cual no fue posible reconocer el subtipo. En consecuencia, las muestras fueron llevadas al laboratorio del Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) en la Ciudad de México, a partir de donde se envió al menos una de las muestras obtenidas en La Gloria al laboratorio de referencia internacional ubicado en Winipeg, Canadá, junto con otras muestras similares acumuladas en el InDRE. nuevo virus A (H1N1)

Al estudiar todas las muestras, varias semanas después, se supo que al menos uno de los casos de enfermedad respiratoria aguda registrados en La Gloria había sido afectado por el nuevo virus tipo A de la influenza humana, concluyendo que éste era el “caso cero” sin darle importancia al hecho de que el paciente había enfermado hasta la primera semana de abril, es decir, al final del brote, y que en ningún otro caso de esa comunidad se había identificado el nuevo virus. Como se mencionó en la Introducción, los medios de comunicación masiva en México divulgaron estos datos, casi de inmediato publicaron noticias acerca del brote en La Gloria, y se destacó la presencia de grandes criaderos de cerdos pertenecientes a la empresa Granjas Carroll de México, en las inmediaciones de la comunidad afectada. Así, se configuró un escenario que contenía todos los componentes necesarios para concluir que el nuevo virus surgió en el Valle de Perote y que a partir de ahí se diseminó por el mundo.

Sin embargo, semanas después, se publicó en la revista *New England Journal of Medicine* un artículo referente a la experiencia clínica con pacientes internados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) de la Ciudad de México, en el cual se reconoce que durante la primera quincena de marzo se habían internado pacientes con enfermedad respiratoria grave, en quienes después se confirmó la presencia del nuevo virus pandémico.¹⁹

Con esto se demuestra que el virus estaba circulando en la Ciudad de México, por lo menos al mismo tiempo que en La Gloria, Veracruz. Dos datos adicionales deben ser tomados en consideración: a) durante una entrevista publicada a finales de julio de 2009, la directora del InDRE hizo mención de un caso comprobado de influenza A (H1N1) en una niña de 6 meses de edad, residente del estado de San Luis Potosí, que presentó síntomas de la enfermedad el 24 de febrero, o sea, dos semanas antes de que iniciara el brote en La Gloria; y b) en Estados Unidos se reconoció que el nuevo virus estaba presente en una muestra tomada de un paciente que tuvo síntomas durante los últimos días de marzo de 2009.¹¹

En conjunto, toda esta información permite suponer que el nuevo virus estuvo circulando en México y al menos en el sur de Estados Unidos desde febrero, sin ser reconocido. Además, los análisis filogenéticos han permitido reconocer que un virus precursor había circulado años antes entre poblaciones porcinas de varios continentes y que el cambio genético, que finalmente configuró al nuevo virus A (H1N1) 2009, se dio en Asia, comenzando a circular meses antes de que fuera identificado.¹¹

Por otra la enfermedad se diseminó en Estados Unidos, Canadá, España, Inglaterra y Nueva Zelanda. Y por primera vez en la historia de la humanidad se dio difusión masiva por los medios de comunicación, provocando diversas reacciones de temor y desconcierto entre la población general, el sector académico y las autoridades de salud nacionales e internacionales, trataban de lograr acuerdos para implementar medidas para el control de la enfermedad y sus consecuencias.^{5,6,7,8}

Por otra parte, menos de una semana después de haberse declarado su presencia en México, el nuevo virus ya había provocado casos en otros diez países de Europa, el Pacífico Occidental y el Medio Oriente. En paralelo, la OMS se enfocó en el análisis de la epidemia y el 25 de abril declaró la fase 3 de la pandemia; dos días después, el 27 de abril, la fase 4 y el 29 de abril la fase 5. Esta última declaración implicó el reconocimiento de que la pandemia ya no podía detenerse y que se había establecido la transmisión de persona a persona en al menos tres continentes.⁸

Al cumplirse tres semanas de la notificación mexicana, el virus se encontraba en más de treinta países de todos los continentes, con excepción de África. Este número siguió creciendo hasta llegar a 74 países el 11 de junio de 2009, día en que la OMS declaró, finalmente, que el mundo se encontraba en fase 6. Para ese entonces, aunque seguían apareciendo casos en el valle de México, la vida se había normalizado por completo, mientras que en el sureste mexicano iniciaba

otro brote de gran magnitud, mismo que se prolongó hasta la primera semana de agosto.⁸

En total, la OMS reconoció, al final de 2009, casi 13 mil muertes por la nueva influenza en todo el mundo. El continente americano aportó más del 50% de esas defunciones. El número de casos confirmados dejó de ser reportado mucho antes de terminar el 2009. En México, al final de diciembre, se habían acumulado casi 70 mil casos confirmados y alrededor de mil muertes. Con base en la información acumulada en todo el mundo, fue posible tener la seguridad de que la inmensa mayoría de los pacientes afectados se curan sin mayores consecuencias, pues la mortalidad tiende a ubicarse hacia el 1% de los casos confirmados.⁸ En contra de todos los pronósticos, al final de noviembre de 2009 comenzó a evidenciarse que la velocidad de aparición de casos nuevos estaba disminuyendo en varios países del hemisferio norte; casi de inmediato pudo notarse que también disminuía la demanda de hospitalización, incluyendo los internamientos en servicios de cuidados intensivos y, finalmente, pudo observarse que la mortalidad por neumonías tendía a ubicarse dentro de los límites establecidos en años anteriores.¹¹

El 10 de agosto de 2010, el Reglamento Comité de Emergencia (RSI por sus siglas en inglés) de la OMS de Salud Internacional y la Dirección General de la OMS declaró el fin de la pandemia de (H1N1), basada en fuertes indicios de que influenza estaba en transición hacia patrones estacionales de transmisión en todo el mundo. Sin embargo, subrayó que durante el período posterior a la pandemia del virus (H1N1) probablemente tomaría en el comportamiento de un virus de la gripe estacional y continuar circulando, en localizados brotes de (H1N1) de diferentes magnitudes, además la OMS recomienda la vacunación a grupos de alto riesgo en total, de enero a octubre de 2010, se distribuyeron 78.066.290 dosis de Vacuna (H1N1) a 77 países.

4.3 Características del virus de Influenza

El agente causal de la Influenza fue aislado por primera vez en 1933, a partir de secreciones respiratorias de casos humanos y fue denominado virus influenza tipo A. Los virus de influenza, pertenecen a la familia de los ortomixovirus, esta familia se divide en cinco géneros, según el Comité Internacional para la Taxonomía y Clasificación de los Virus, de acuerdo con su estructura genómica, se clasifican en tres tipos A, B y C; los tres son patógenos para el hombre. (Ver tabla 2)

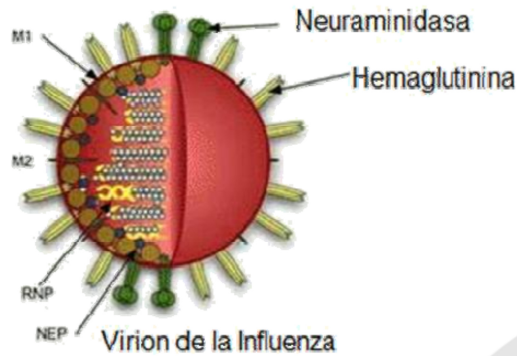
Tabla 2. Clasificación taxonómica y características de la Familia Ortomixovirus

Tipo	Características virales	Características epidemiología
Influenzavirus A	Antigénicamente muy variables ARN lineal, genoma constituido por 8 segmentos que contienen dos genes (M y NS).	Responsables de brotes epidémicos y pandemias Infecta; hombre, cerdos, caballos, mamíferos marinos, aves de corral, y muchas especies de aves silvestres
Influenzavirus B	Variabilidad antigénica menor, ARN lineal, genoma constituido por 8 segmentos que contienen dos genes (M y NS).	Afecta solo al hombre
Influenzavirus C	Variabilidad antigénica estable ARN lineal, genoma está constituido 7 segmentos	Causa enfermedad respiratoria leve. Afecta a humanos, pero se ha aislado también en cerdos.

Fuente: Modificado a partir de ICTVdB Management (2006). 00.046.0.01.001. Influenza A virus. In: ICTVdB – The Universal Virus Database, version 4. Büchen-Osmond, C. (Ed), Columbia University, New York, USA

Morfológicamente los ortomixovirus son esféricos pleomórficos, tienen un tamaño de 80 a 120 nanómetros (nm) de diámetro, algunas veces adopta una forma alargada de hasta 400nm.

El virus está compuesto por una envoltura cubierta de proyecciones, que recubre una estructura proteica (nucleocápside) segmentada de simetría helicoidal. La envoltura presenta dos capas, una externa de naturaleza lipídica, derivada de la membrana citoplásmica de la célula huésped, y una capa interna, constituida por una proteína de información viral, de bajo peso molecular, que representa el 33% de todas las proteínas y comunica estabilidad al virión, se le conoce como proteína matriz o M. (Ver figura 1)

Figura 1. Composición del virus de la Influenza

En la envoltura lipídica se insertan radialmente a modo de proyecciones o espículas, las dos glicoproteínas del virus, la Hemaglutinina (HA) en forma alargada de sección triangular, con la extremidad libre en forma globular, están constituidas por 3 polipéptidos (trímero) y cada polipéptido se descompone a su vez en dos subunidades HA1 y HA2. Por la extremidad hidrófoba (HA2) se une a la capa lipídica de la envoltura y por su extremidad hidrófila (HA1) se fija a los receptores mucoproteicos de los glóbulos rojos y de las células del epitelio respiratorio, son responsables del fenómeno de hemaglutinación y de la fijación del virus a las células, primer paso para su penetración y replicación. Las espículas de neuraminidasa (NA) están compuestas por una cabeza y un filamento, la cabeza está constituida por la asociación de cuatro glicopéptidos (tetramero), que presentan actividad fermentativa, pues al actuar sobre el ácido siálico (N-acetilneuramínico), principal componente de los receptores celulares, los destruye, produciendo el fenómeno de elución o separación del virus de los glóbulos rojos y células infectadas.

El virus de influenza, está constituido por nueve proteínas estructurales diferentes:

- Hemaglutinina (HA) Fijación al receptor celular
- Neuraminidasa (NA) Enzima que descompone el ácido siálico y libera el virus del receptor.
- Nucleoproteína (NP) Ordenación helicoidal. Síntesis de ARN-
- Ribonucleoproteína nucleocápsida o RNP (reunión de la NP con el RNA viral)

- Transcriptasa. Síntesis de ARN+ (PB2)
- Transcriptasa. Síntesis de ARN+ (PB1)
- Transcriptasa. Síntesis de ARN- (PA)
- Proteína matriz (M1) Maduración y liberación del virus
- Proteína no estructural (M2)
- Existen además dos proteínas virales no estructurales que se detectan en las células infectadas (NS1 y NS2) cuya función se desconoce.

La clave del potencial epidémico de este virus reside en la gran variabilidad de las dos glicoproteínas de superficie, la Hemaglutinina (HA) y la Neuranimidasa (NA).

Se han descrito dos mecanismos que contribuyen al cambio en el virus: salto antigénico (shift) y la desviación antigénica (drift). El salto antigénico, es un cambio grande, en uno o ambos antígenos superficiales del virus. Este implica la aparición de una HA nueva, que puede ir acompañada o no por la aparición de una también nueva NA. La desviación antigénica (drift), se da dentro de un mismo subtipo. Implica una serie de mutaciones puntuales o cambios genéticos menores que se acumulan en los determinantes antigénicos del virus y que confieren a este una cierta resistencia a la neutralización por los anticuerpos preexistentes en la población.

Se han identificado 16 subtipos antigénicos de HA y 9 de NA. La causa más probable de estos cambios es la redistribución o reordenamiento de segmentos de ARN viral en células infectadas simultáneamente con cepas de virus de influenza A humano y de animales, estas recombinaciones son las responsables del surgimiento de las cepas pandémicas. La alta probabilidad para que ocurra una pandemia se da cuando el nuevo virus es altamente transmisible de persona a persona, y si hay grandes poblaciones humanas susceptibles. Una pandemia de influenza inicia con un cambio abrupto y significativo del virus, la gran variabilidad antigénica del virus de la influenza hace que la infección por este, se desarrolle generalmente en forma de brotes epidémicos y pandemias, con una gran morbilidad.

4.4. Características de la Influenza Humana A (H1N1)

La influenza es una enfermedad viral aguda de las vías respiratorias, cuyo período de incubación es de 1 a 7 días y el período infeccioso, de 7 a 10 días. Clínicamente, la enfermedad se caracteriza por la presencia de fiebre de más de 38° C, dolor de cabeza, tos, dolor muscular y/o articular, cansancio, escurrimiento nasal, dolor de garganta y, en ocasiones, diarrea.

La tos generalmente es intensa y duradera, aunque el paciente suele recuperarse en el transcurso de 2 a 7 días. Algunos pacientes evolucionan hacia formas más graves de la enfermedad, con un intenso ataque al estado general y signos de insuficiencia respiratoria, hasta que se instala un cuadro de neumonía atípica que puede conducir a la muerte. (Ver anexos, Cuadro 1)⁹.

La experiencia en México sirvió para hacer una valiosa aportación a nivel mundial en la elaboración de la Guía de práctica-clínica preliminar para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la Influenza tipo A (H1N1). En dicho documento se describen los principales signos y síntomas encontrados en los pacientes sospechosos y confirmados (ver tabla 3)¹⁰

Tabla 3. Características clínicas de casos confirmados y sospechosos, Secretaría de Salud, 2009

Casos Confirmados		Casos sospechosos	
Datos Clínicos	%	Datos Clínicos	%
Tos	88.9	Tos	83.3
Cefalea	83.3	Cefalea	78.7
Fiebre	82.9	Fiebre	66.3
Insuficiencia respiratoria	79.2	Insuficiencia respiratoria	63.2
Rinorrea	74	Rinorrea	62.6
Odinofagia	70.6	Odinofagia	30.3
Mialgias	68.6	Mialgias	58.9
Disneas	64.9	Disneas	56.8
Dolor torácico	63.8	Dolor torácico	55.4
Artralgias	56	Artralgias	52.5
Congestión nasal	44.7	Congestión nasal	47.5
Polipnea	36.8	Polipnea	43.7
Dolor abdominal	21.6	Dolor abdominal	34.5
Irritabilidad en menores de 5 años	57.1	Irritabilidad en menores de 5 años	51.2

Fuente: Guía de práctica-clínica, Secretaría de Salud, 2009

Los expertos concluyeron lo siguiente en esta nueva pandemia producida por el virus de influenza A (H1N1);^{10, 11,12}

- Los cuadros clínicos difieren notablemente.
- Las formas graves de la nueva influenza se pueden dar en personas jóvenes, previamente sanas y sin factores de riesgo o predisponentes que justificaran la aparición de la enfermedad.
- El deterioro del paciente comienza entre los 3 y 5 días de evolución y avanza rápidamente.
- La mayoría de los pacientes con insuficiencia respiratoria requieren, desde el inicio, ventilación mecánica y servicios de cuidados intensivos.
- La vacuna de influenza pandémica ((H1N1)) se tuvo hasta octubre del 2009.
- Dada la variabilidad en la evolución de las pandemias, las predicciones sobre el futuro son imprecisas.

Se llevó a cabo un consenso según las evidencias para identificar a pacientes que llegaran a presentar los siguientes signos clínicos, debido a que a la evolución de la enfermedad podría complicarse: ^{9, 14,}

- En adultos: dificultad para respirar en reposo o tras el esfuerzo físico, cianosis, expectoraciones sanguinolentas o de color anormal, dolor torácico, alteración de la conciencia, fiebre elevada por más de tres días e hipotensión arterial.
- En niños: taquipnea, dificultad respiratoria, entorpecimiento o falta de reacción a los estímulos normales, letargo y adinamia.

También se identificaron tres grupos con mayor riesgo de padecer una forma grave o mortal de la enfermedad: a) las mujeres embarazadas, particularmente en el tercer trimestre de la gestación; b) los menores de dos años; y c) las personas con neuropatía crónica, en especial con asma. Asimismo, se reconoció que los trastornos neurológicos pueden aumentar el riesgo de enfermedad grave en los niños y, aunque su verdadera importancia todavía está en estudio, hubo coincidencia en que la obesidad ha sido frecuentemente observada en los casos graves y mortales (ver anexos cuadro 2). ^{15, 16,17}

4.5. Panorama Epidemiológico Nacional de la Influenza en México del 2009-2012

La Dirección General de Epidemiología publicó el documento de “El Perfil epidemiológico de la pandemia de Influenza A (H1N1) 2009 en México”, donde gracias al monitoreo de los casos de IRAs, permitió vigilar el aumento de los mismos de acuerdo a las notificaciones.³²

Se nota un incremento importante en el reporte de casos en el 2009, que es congruente con el desfase de las medias móviles del percentil 25, lo que muestra claramente que existió un problema; un análisis similar se tendrá que realizar año con año para conocer la estabilización de las notificaciones y el impacto que la epidemia de 2009 provocó en el comportamiento de la enfermedad y de la solicitud de atención por problemas respiratorios en la población mexicana. (Ver gráfico 1)

Grafico 1. Serie de casos de IRA, México, 2003 a 2010

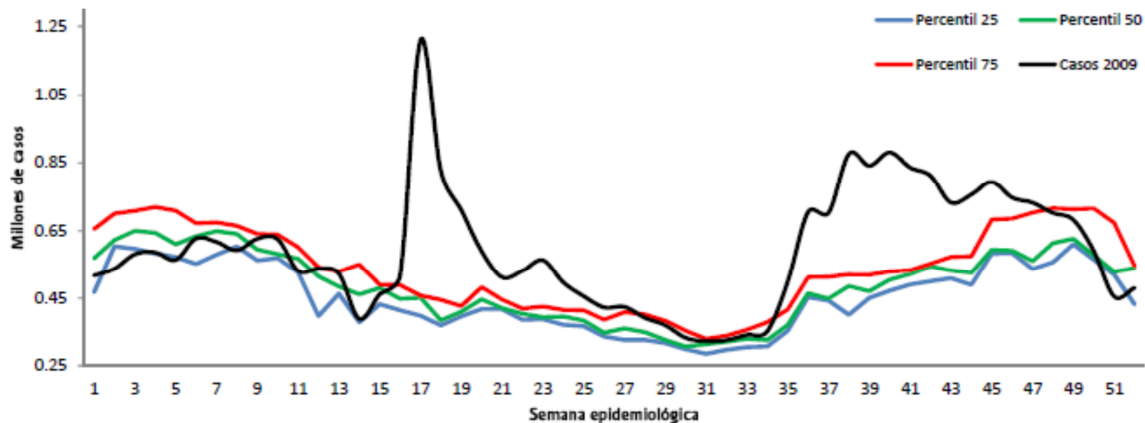


Fuente: SSA. Perfil epidemiológico de la pandemia de Influenza A (H1N1) 2009 en México.

Durante el 2009, se observó un comportamiento inusual dentro del canal endémico de las IRAs, entre las semanas 15 y 17 (del 12 de abril al 2 mayo) el número de reportes de casos nuevos se incrementó en promedio 162% (de 461,653 a 1, 209, 475 casos semanales nuevos). Este incremento correspondió al inicio de la pandemia de Influenza A H1 N1 2009. El período anteriormente comentado correspondió a la primera ola epidémica en México, sin embargo, una vez disminuida dicha ola, se presentó una más con diferentes picos, que inició en

la semana 36 (5 al 11 septiembre) alcanzando en la semana 40 (3 al 9 octubre) su mayor expresión (880,677 casos) y se mantuvo hasta las últimas semanas del año. (Ver gráfico 2)

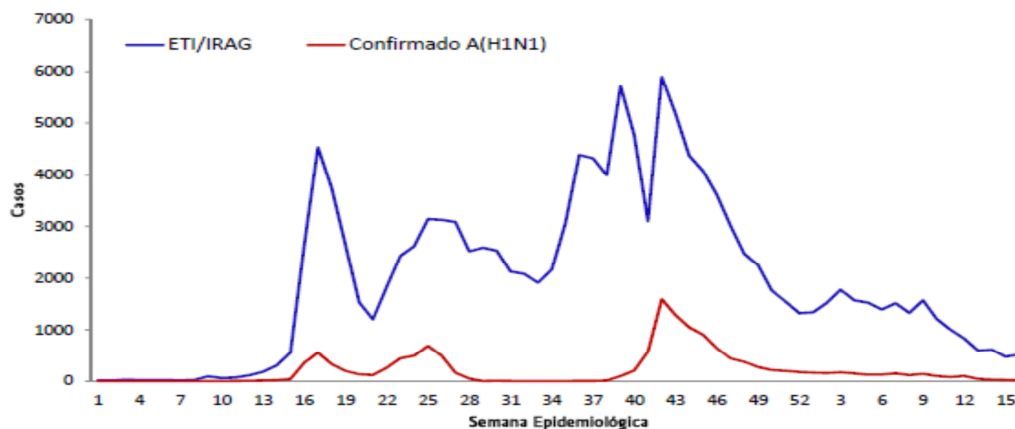
Grafico 2. Canal endémico IRAS. México 2009



Fuente: SSA. Perfil epidemiológico de la pandemia de Influenza A (H1N1) 2009 en México.

En la gráfica 3 muestra los casos sospechosos y confirmados por semana epidemiológica desde el año 2009 al 2010, en ella se muestra la información correspondiente a la vigilancia centinela de las Unidades de Salud Monitoras de Influenza (USMI). Se observa que los casos confirmados están en menor proporción debido a que su reporte solamente es de USMI, mientras que los casos sospechosos son todos los presentados a nivel nacional.

Grafico 3. Casos sospechosos y confirmados a Influenza A (H1N1), USMI. México, abril 2009 - 2010.



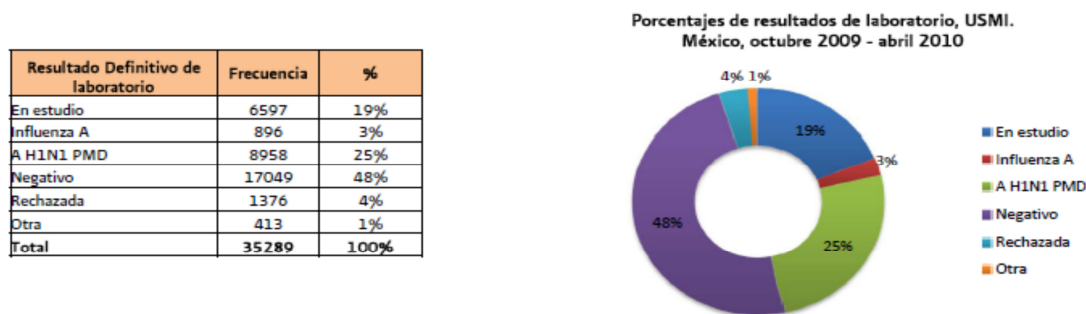
Fuente: SSA. Perfil epidemiológico de la pandemia de Influenza A (H1N1) 2009 en México.

En las USMI se monitoreó la enfermedad tipo influenza (ETI) y las infecciones respiratorias agudas graves (IRAG), la proporción fue mayor en la primera, con una razón de 1.5 a 1.

El 74% de las USMI pertenece a la Secretaria de Salud (SSA), el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en sus dos regímenes, tiene bajo su responsabilidad el 23% de las USMI. Catorce USMI dependen del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) y 3 de Petróleos Mexicano (PEMEX).

Las instituciones del sector salud, han reportado los casos por ETI e IRAG con variaciones, tanto en número como en la periodicidad. La proporción de casos reportados por las instancias de la SSA, IMSS e ISSSTE, fueron en promedio de 39, 59, 41 % respectivamente, en las semanas epidemiológicas 42 a la 50 del 2009; a partir de esta semana, PEMEX tiene una participación importante con el 57% de los reportes de casos. A continuación se muestran los resultados de laboratorio en las muestras tomadas a casos sospechosos de influenza para este año 2009.

Grafico 4. Resultados de laboratorio de Influenza A (H1N1), USMI. México, abril 2009 - 2010.

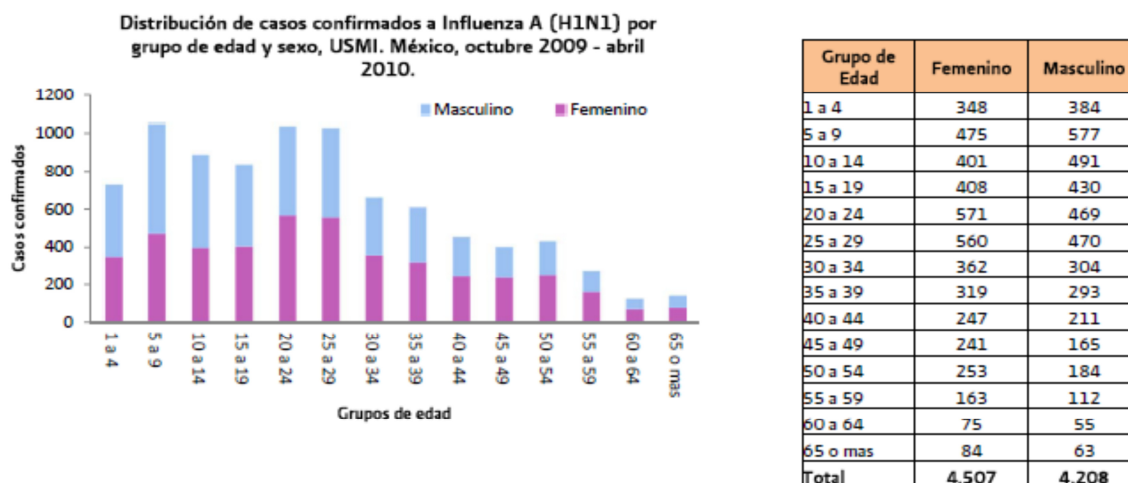


Fuente: SSA. Perfil epidemiológico de la pandemia de Influenza A (H1N1) 2009 en México.

La influenza A (H1N1) atacó mayormente a grupos etarios que regularmente la influenza estacional no lo hacía, que son los que pertenecen a la tercera década

de la vida. Asimismo, los niños de entre cinco y nueve años de edad fueron un tercer grupo afectado con un mayor número de casos. (Ver gráfico 5)

Grafico 5. Distribución de casos confirmados de Influenza A (H1N1), USMI. México, abril 2009 - 2010.

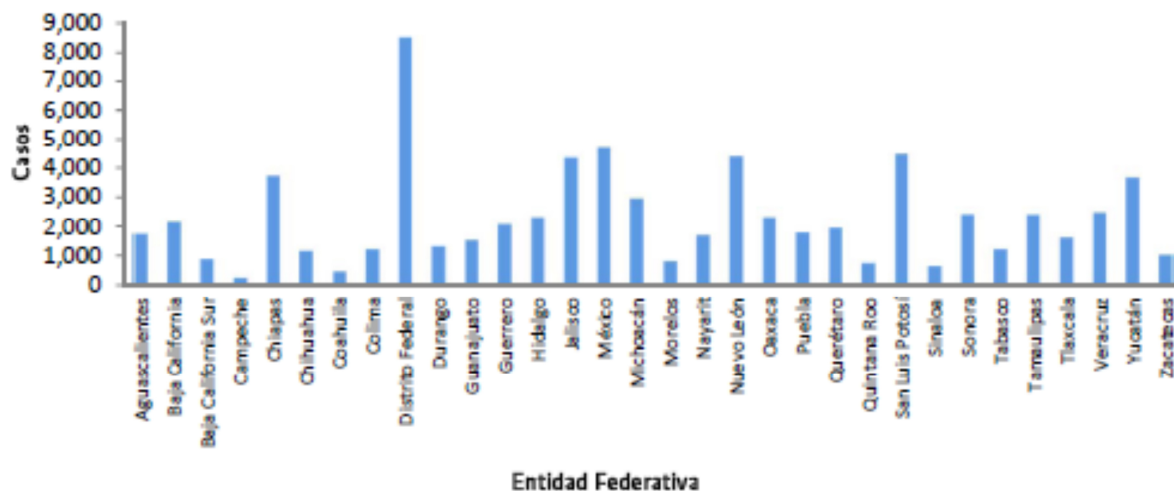


Fuente: SSA. Perfil epidemiológico de la pandemia de Influenza A (H1N1) 2009 en México

De acuerdo al cálculo de la tasa de incidencia, la población más afectada por Influenza A (H1N1), por grupo etario, fue la de 10 a 19 años de edad seguido de los menores de nueve años. De acuerdo con los datos obtenidos, se diagnosticaron 67 casos de Influenza A (H1N1) por cada 100 mil mexicanos.

Los casos confirmados a Influenza A (H1N1) correspondieron al 30% de la población que presentó la sintomatología de la ETI e IRAG (casos sospechosos). Se confirmó la positividad del virus a través de RT – PCR. Las diez entidades federativas que presentaron tasas de incidencia por Influenza A (H1N1), más altas fueron: Chihuahua, con 189.38; Yucatán, 189.18; San Luís Potosí, 178.92; Nayarit, 172.76; Baja California Sur, 152.64; Aguascalientes, 150. 44; Chiapas, 141.16; Tlaxcala, 140.37; Querétaro 112.52 y Nuevo León con 97.98 por 100,000 habitantes. La tasa de incidencia nacional fue de 67.3 por 100,000 habitantes, en el periodo de abril 2009 - 2010. (Ver Gráfico 6)

Grafico 6. Distribución por entidad federativa de casos confirmados de Influenza A (H1N1), USMI. México, abril 2009 - 2010.



Fuente: SSA. Perfil epidemiológico de la pandemia de Influenza A (H1N1), 2009 en México

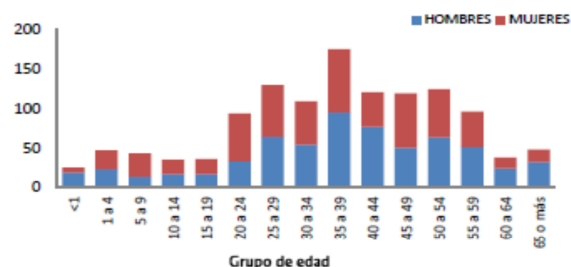
Por semana epidemiológica se encuentra un primer repunte a partir de la semana número 15, alcanzando el pico en la semana 17 con una tasa de incidencia de casi dos, un segundo pico en la semana 25 con un registro de 2.2 casos y el repunte más evidente a partir de la semana 35, donde se observa un aumento gradual que alcanza el registro más elevado en la semana 38, con 5.6 casos por 100,000 habitantes por semana, a partir de la cual existió una disminución constante hasta el final de la epidemia.

Las defunciones de casos sospechosos fueron 2196, se registraron 1022 defunciones en hombres y 1173 defunciones en mujeres. De estas se confirmaron por Influenza A (H1N1) 1244 fallecimientos, de los cuales ocurrieron 638 en hombres y 606 en mujeres; el porcentaje de defunciones en hombres fue de 51% y en mujeres de 49%. Las defunciones por grupo etario se encontró que; en menores de un año la relación Hombre-mujer fue de 3:1, en el grupo de 40 a 44 años esta misma relación fue 1.7:1, en el grupo de mayores de 65 años fue de 1.8:1. (Ver gráfico 7)

Grafico 7. Distribución de defunción de casos confirmados a Influenza A (H1N1), USMI. México, abril 2009 - 2010.

Grupo de edad	Casos sospechosos		Casos confirmados	
	Sexo		Sexo	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
<1	27	19	19	6
1 a 4	37	39	23	25
5 a 9	25	47	14	30
10 a 14	25	31	17	19
15 a 19	33	35	17	20
20 a 24	63	96	33	61
25 a 29	116	112	65	64
30 a 34	98	85	55	54
35 a 39	157	118	95	80
40 a 44	139	85	77	43
45 a 49	110	103	51	68
50 a 54	101	86	64	60
55 a 59	90	65	52	44
60 a 64	46	30	24	15
65 y más	101	66	32	17
Sin edad	5	5	-	-
Total	1173	1022	638	606
Sin dato	1	-	-	-
Total	2196		1244	

Defunciones de casos confirmados a Influenza A (H1N1) por grupo de edad y sexo. México, abril 2009-2010.



Fuente: SSA. Perfil epidemiológico de la pandemia de Influenza A (H1N1) 2009 en México

Respecto a las defunciones de los casos sospechosos por lugar de residencia, se encontró que el mayor número de defunciones se localizó en las entidades del Distrito Federal, el Estado de México, Nuevo León y Oaxaca, con un porcentaje global de 37%, respecto del total de fallecimientos en México (2,196 defunciones).

En las defunciones confirmadas a Influenza A (H1N1) se observa que las entidades con mayor número de fallecimientos son el Distrito Federal y el Estado de México, con un total de 292 defunciones; el menor número de muertes se encontró en el estado de Colima, con una defunción confirmada.

En relación a las 1,244 defunciones confirmadas a Influenza A (H1N1), se encontró que el 60% de ellas presentó alguna comorbilidad asociada en el momento del diagnóstico. Las patologías asociadas con mayor frecuencia fueron Diabetes Mellitus en un 12.3%, seguida por la Obesidad en el 9% e Hipertensión Arterial Sistémica en 6.6%, que correspondieron al 27.9% de los registros. Finalmente los padecimientos menos presentes fueron el Alcoholismo y el VIH/SIDA.

La tasa de mortalidad nacional se reportó en 11 defunciones por cada millón de habitantes; por grupo de edad y sexo muestra una tendencia homogénea en cuanto a la distribución; se encontró la cifra más elevada en el rango de edad de 35 a 39 años, tanto para hombres como para mujeres, casi una defunción por cada millón de habitantes (0.88 y 0.74, casos por cada millón de habitantes, respectivamente), la siguiente posición se encuentra en el rango de 40 a 44 años en el sexo masculino (0.71 casos) y para mujeres en el rango de 45 a 49 años (0.63 casos), finalmente las tasas más bajas se encontraron en los menores de 19 años para ambos sexos.

El análisis de la tasa de letalidad de Influenza A (H1N1) en la población general se calculó a partir de las defunciones y casos confirmados en ese lapso; la letalidad general fue de 1.72%, es decir que fallecieron casi 2 pacientes por cada 100 personas confirmadas a Influenza A (H1N1); letalidad similar a la presentada en el estudio realizado por el Dr. Fajardo-Dolci y cols., durante los meses de Abril y Mayo del año 2009, cuando se reportó una letalidad de 2.2%.

Por sexo, los hombres presentan una letalidad de 1.79% (638 defunciones de 35604 casos confirmados) y las mujeres de 1.64% (606 defunciones de 36900 casos confirmados).

En la comparación por grupo etario se observó que generalmente la letalidad tiende a aumentar en los grupos de mayor edad, la más elevada se encontró en el rango de 50 a 59 años (6.30%), en los menores de un año se encuentra de 1.27%. Opuesto a la mortalidad, la morbilidad disminuye con la edad

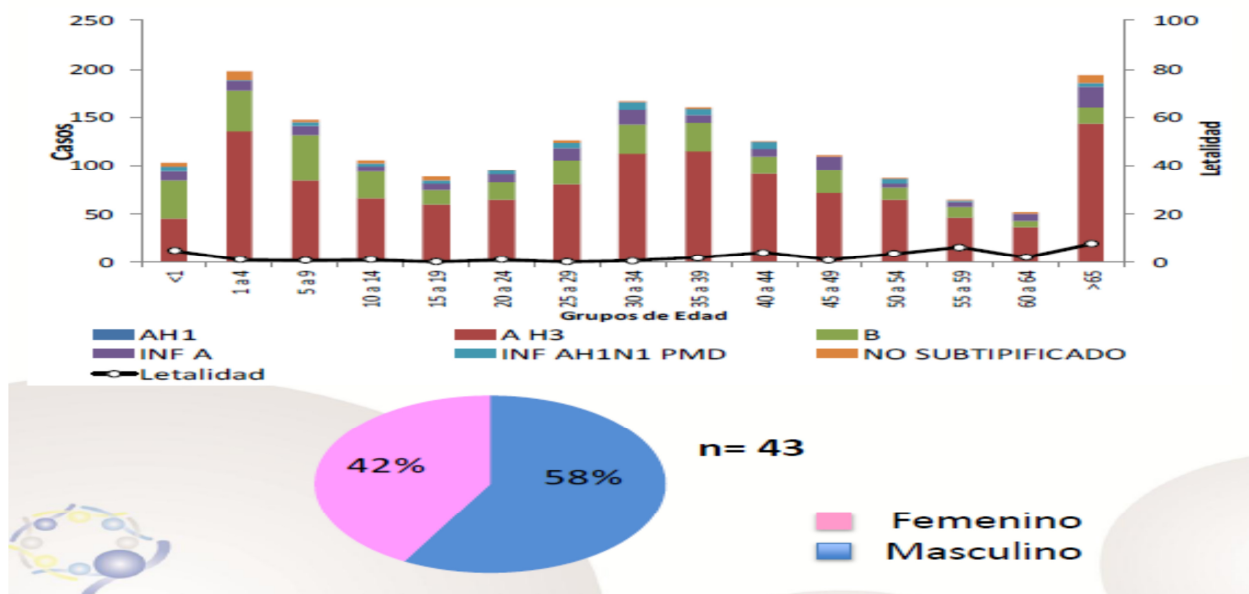
A partir del año pandémico se ha reforzado el Sistema de Vigilancia epidemiológica para Influenza (SISVEFLU), y se tiene el comportamiento de Influenza en los últimos años (ver tabla 4). En el 2011 se presentaron 372 casos de influenza A (H1N1), en el 2012 hubo un repunte con 6,090 casos.³³

Tabla 4. Distribución de casos y defunción por ETI, IRAG e Influenza, México, 2011- 2013.

Información	Cierre 2010	Cierre 2011	% de cambio 2010-2011	Corte al 13/6/2012	Corte al 13/6/2012	% de cambio de 2012-2013
Casos de ETI/IRAG	17,961	43,129	143.8	32,220	14,642	-54.6
Defunciones ETI/IRAG	519	1,218	134.7	959	285	-70
Casos de Influenza	962	8,204	752.8	7,026	1,821	-74.1
Defunciones por Influenza	58	322	455.2	310	43	-86.1
Casos de A (H1N1)	372	6,090	1537.1	6084	58	-99.0
Defunciones por A(H1N1)	47	266	466.0	266	7	-97.4

Fuente: SINAVE/DGE/Sistema de Vigilancia de Influenza, 2010-2013.

En el año 2012, además del repunte de casos de Influenza A (H1N1), se presentó una mayor proporción de defunciones de casos por el subtipo A H3N2 y los grupos de edad más afectados son: de 1-4 años y mayores de 65 años. La tasa de letalidad más alta se presenta en mayores de 65 años con el 7% (ver gráfico 8)

Grafico 8. Casos y letalidad por influenza de acuerdo a grupo de edad y subtipo de virus identificado. 2012-2013

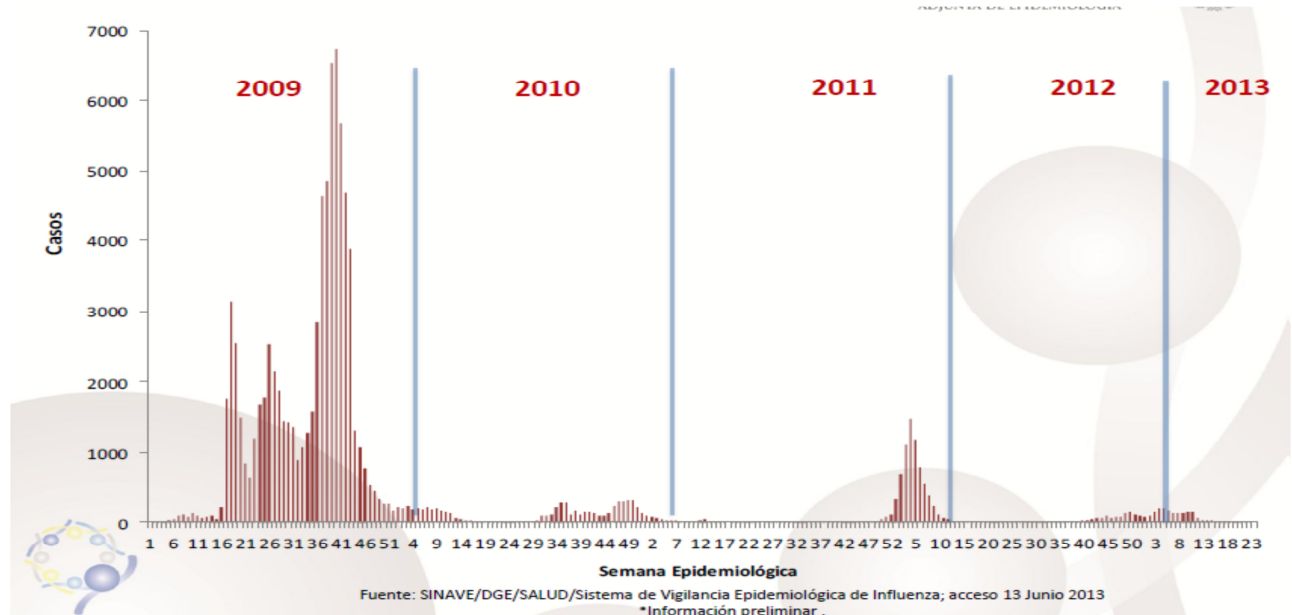
Fuente: SINAVE/DGE/Sistema de Vigilancia de Influenza, 2012-2013.

Para esta última temporada invernal en promedio, los casos de influenza acudieron a los servicios de salud a los 2 días de haber iniciado el cuadro clínico.

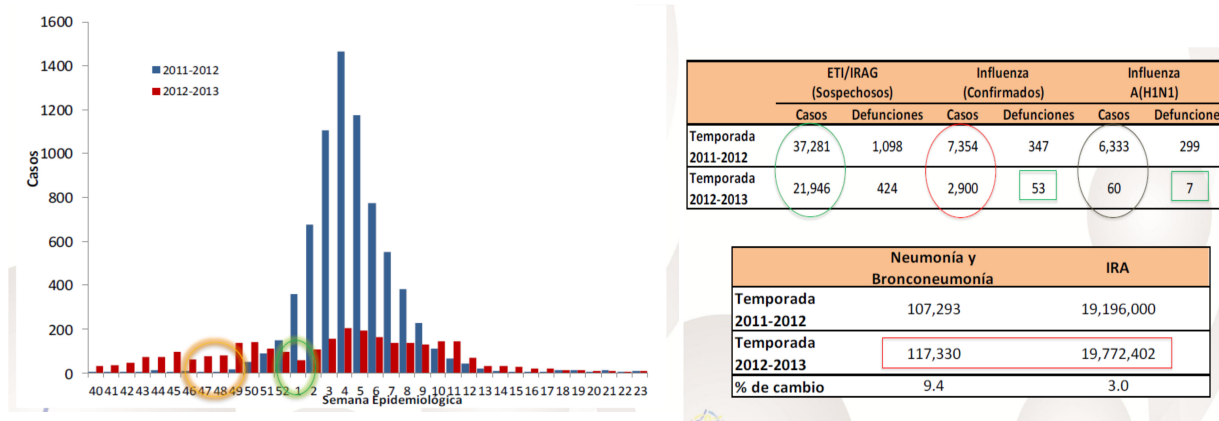
En promedio, las defunciones confirmadas a influenza tardaron 5 días en demandar atención médica.

En la Grafica 9 se muestra un comparativo desde año pandémico hasta la semana epidemiológica 23 del 2013, donde se aprecia el comportamiento de casos de influenza confirmados, en esta se observa una disminución de 2010 a 2011, un pico en la semana 5 de 2012. En el 2013 se observa un decremento de casos a partir de la semana epidemiológica 12. Además el índice de positividad durante la temporada de influenza 2012-2013 fue del 47%

Grafico 9. Casos de influenza confirmados por laboratorio según semana de ocurrencia. México 2009-2013

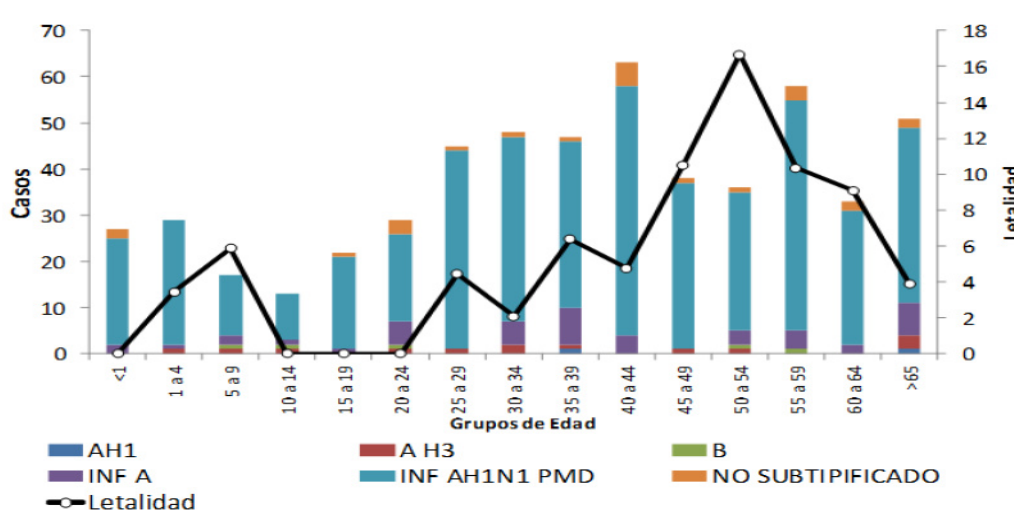


Al comparar las dos últimas temporadas de influenza se observa un mayor número de casos y defunciones en la temporada de 2011-2012 tanto para ETI/IRAG e Influenza (ver gráfico 10).

Grafico 10. Comparativo de Temporadas de Influenza 2011-2012 y 2012-2013


Fuente: SINAVE/DGE/SALUD/Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Influenza; acceso 13 Junio 2013

En la temporada invernal de 2013-2014 en México hasta en enero del 2014 se tenían contabilizadas 453,595 casos de IRAs y 4,148 casos de neumonía y bronconeumonía.³⁴ Del 1° al 16 de enero del 2014 se tiene un registro en el SISVEFLU de 4,316 casos sospechosos de influenza, de estos se confirmó 556 y se han registrado 32 defunciones. La población que más se ve afectada abarca de los 25 a 59 años y el comprendido en 65 a más, en donde arriba del 95% de los pacientes presenta una o varias comorbilidades y/o no se vacunaron para prevención de influenza. (Ver gráfico 11)

Grafico 11. Casos confirmados de influenza y letalidad por grupo etario y virus de influenza identificado


1.Fuente: SINAVE/DGE/Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Influenza. acceso al 16/1/2014.

4.6. Impacto económico de la Pandemia en México

Los efectos de la pandemia han sido evaluados con base en la metodología para la evaluación de efectos socio-económicos y ambientales de los desastres, elaborada desde principios de los años setenta por parte de la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL por sus siglas). Dicha metodología, que ha sido utilizada a lo largo de cerca de treinta y cinco años y aplicada tanto en la región latinoamericana como en otras regiones del mundo, contó con la cooperación directa de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para algunos de los sectores de actividad económica, especialmente para el sector de la salud.²⁰

A continuación se presentan los resultados que se obtuvieron de la evaluación del impacto económico de la pandemia de influenza A (H1N1) en México, entre los datos más destacados encontramos los siguientes;²¹

Las pérdidas ocasionadas por la pandemia durante el año de 2009, ascienden a los 127.360 millones de pesos. De dicha cantidad, 121.978 millones de pesos corresponden a menor producción y venta de bienes y servicios (el 96% del total), en tanto 5.380 millones más (el 4% restante) se refieren a mayores gastos por encima de lo normal para atender las necesidades de la emergencia sanitaria. Dicho monto equivale al 1% del producto interno bruto del año anterior.

Los sectores de actividad económica más afectados en términos de pérdidas fueron, en orden de magnitud decreciente, el turismo (47.646 millones de pesos o el 37%), el comercio (45.517 millones de pesos o el 36% del total), el transporte de personas (16.912 millones de pesos y el 13%), y los restaurantes y bares (12.534 millones de pesos y 10%), seguidos de salud, ganadería, educación y electricidad y agua.

El costo de la atención de la población ante la pandemia por costos de diagnóstico, tratamiento y vigilancia, ascienden a 3.873 millones de pesos, equivalentes a un 3% de las pérdidas totales.

Las medidas de distanciamiento social, resultaron en pérdidas estimadas en los 83.800 millones (66% del total), un 31% del restante fue por el temor de los extranjeros que se estimaron en 39.700 millones de pesos.

Por estados de la Republica el más afectado fue el Distrito Federal que acumuló pérdidas por valor de 58.470 millones de pesos (49%) el segundo Quintana Roo con pérdidas estimadas de 14.614 millones de pesos (12%), y tercero más afectado fue el Estado de México con 2.689 millones de pesos (2%).

El impacto de la pandemia de Influenza A (H1N1) no guarda relación directa con la tasa de incidencia de la enfermedad o ya sea por el contagio, ya que si bien el Distrito Federal acumula las mayores pérdidas causadas por la pandemia y el mayor número de casos de la enfermedad. El Estado de Quintana Roo, sufrió pérdidas por las medidas de distanciamiento social y de forma significativa por el temor en el exterior ante la enfermedad que redujo considerablemente el número de turistas extranjeros que normalmente llegaban tanto a Cancún como a la Riviera Maya, así como el número de pasajeros transportados por vía aérea.

El valor bruto de las pérdidas causadas por la pandemia de influenza en todo el país, asciende a los 127.360 millones de pesos, lo que equivale a un 1% del valor del producto interno bruto correspondiente a 2008 de acuerdo con cifras del INEGI.

Los efectos de la pandemia en el sector de salud, una vez que se identificó el nuevo virus, las autoridades encabezadas por el Secretario de Salud, emprendieron todas las actividades requeridas para diagnosticar y dar el tratamiento a los pacientes que acudieron a los establecimientos del sector en busca de atención médica.

Al inicio de la pandemia, muchas personas acudieron a los centros de salud y hospitales del sector, en busca de diagnóstico y tratamiento inmediato. Se

contabilizaron cerca de 737.800 personas que acudieron a tales centros, de los cuales 536.000 solicitaron ser vacunados contra la influenza anual, a pesar de que no existían garantías de su efectividad contra el nuevo virus.

El análisis económico se realizó con base en información referente a la evolución del número de casos y de su gravedad relativa, así como de los costos unitarios para proveer atención médica en casos hospitalizados y ambulatorios, proporcionada por la Dirección General Adjunta de Epidemiología de la Secretaría de Salud, se estimaron los costos incurridos por el sector. Para ello, se usaron cifras reales acerca del número de casos hasta el día 3 de agosto del año en curso, y se realizaron proyecciones acerca del número adicional de casos que podrían darse desde dicha fecha hasta fin de año, asumiendo que no ocurrirían brotes de mayor intensidad que aquellos que se han medido hasta ese momento. Se supuso además que la tasa de hospitalización y gravedad, en comparación con el número de casos confirmados, se mantendría como hasta ahora.

Así, el número de casos sospechosos para todo el año se situó en 378.800, en tanto que los casos confirmados se asumió en 37.500 (el 9,9%), de los cuales 16.875 serían hospitalizados (45%) y unos 938 casos requerirían de ingreso a cuidados intensivos (2,5%). Teniendo en cuenta los costos unitarios para cada tipo de tratamiento, de acuerdo con las cifras de la Secretaría de Salud y otras instituciones del sector, el costo total de tratamiento de los pacientes hasta el fin de diciembre se estima alcanzaría los 1.773 millones de pesos (véase en anexos el cuadro 3). Además de dichos costos, se incurriría en una serie de gastos asociados que incluyen; los costos de prevención para el personal del sector, la adquisición de equipos de detección temprana, la reposición del stock de antivirales, las campañas de información al público, y costos misceláneos.

Todo ello elevó el costo total para el sector al 31 de diciembre, en término de gastos no previstos y por encima de las asignaciones del presupuesto regular del sector salud, a los 3.873 millones de pesos. (Ver anexo cuadro 4)

4.7. El Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Influenza

En México, la influenza es una enfermedad de notificación obligatoria desde los años 80's a partir de las Normas Técnicas para la Vigilancia de Influenza, a partir de 1994 se integra a la Norma Oficial Mexicana. En el título octavo, capítulo segundo, artículo 134 de la Ley General de Salud, se establece que la Secretaría de Salud y los gobiernos de las entidades federativas realizarán vigilancia epidemiológica, prevención y control de influenza.

Posteriormente se estableció también la estrategia de la vigilancia centinela a partir de 2006, que consiste en la recolección, integración, verificación y análisis de información epidemiológica, detallada en un reducido conjunto de unidades monitoras.

Actualmente, se conoce que en México operan 583 (hasta enero de 2014), Unidades de Salud Monitoras de Influenza (USMI), las cuales representan ampliamente al Sistema Nacional de Salud y se distribuye en las 32 entidades federativas. De acuerdo a lo establecido por la Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-1994 para la vigilancia epidemiológica, la notificación debe hacerse en forma inmediata antes de que transcurran 24 horas desde su detección.²⁷

4.7.1. Objetivos del sistema de vigilancia epidemiológica de influenza

El objetivo principal de la vigilancia epidemiológica de influenza es favorecer la salud de la población, previniendo o mitigando epidemias y brotes de enfermedades respiratorias, mediante vigilancia epidemiológica funcional que permita detectar oportunamente la aparición de casos nuevos de enfermedad respiratoria asociada con el incremento de la influenza estacional y la recirculación de (H1N1) en el país.³⁰

Con este fin, los objetivos específicos del sistema son:

- Monitorizar el comportamiento epidemiológico de la influenza en el país para orientar las medidas de prevención y control.

- Identificar con oportunidad los tipos y subtipos de virus de influenza circulantes.
- Identificar grupos y áreas de riesgo
- Promover la difusión y uso de la información epidemiológica para la toma de decisiones.
- Conformar grupos multidisciplinarios y multisectoriales que permitan evaluar en forma permanente las medidas de control de la influenza.

4.7.2. Modelo de vigilancia

El SISVEFLU tiene como estrategia central la vigilancia centinela de la influenza, que se añade a la vigilancia rutinaria obligatoria en todas las unidades de salud del país. El modelo centinela sigue en términos generales lo recomendado por el protocolo genérico de la Organización Mundial de la Salud, y es análogo al utilizado por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Estados Unidos y por la Agencia de Salud Pública de Canadá (PHAC). La vigilancia centinela se orienta a:

1. La alerta temprana ante variaciones en el comportamiento epidemiológico local o nacional de influenza.
2. La identificación de los patrones de distribución geográfica y social de la enfermedad.
3. La caracterización de la población afectada.
4. El monitoreo de la utilización de servicios de salud.
5. La vigilancia de la comorbilidad asociada con influenza.
6. La vigilancia de la mortalidad asociada con influenza
7. La identificación de cepas circulantes,
8. La estimación de tasas de incidencia.
9. El monitoreo de la evolución de brotes en situaciones de pandemia.

Existen varios métodos para estudiar las tendencias del comportamiento de influenza en una comunidad. Uno de ellos es el monitoreo mediante vigilancia sindrómica, casos confirmados por laboratorio, admisiones hospitalarias,

defunciones, etc. El término vigilancia sindrómica, se refiere a un sistema que provee datos o indicadores de las condiciones de salud de una población, antes de que se establezca un diagnóstico confirmado, en esta metodología se contemplan, actividades de vigilancia activa y pasiva. Este sistema de información es útil para proveer datos sobre la aparición de brotes de enfermedades, e información importante para evaluar magnitud y trascendencia.³¹

4.7.3. Unidades de Salud Monitoras de Influenza (USMI)

La vigilancia centinela de influenza se hace a través del sistema de unidades de salud monitoras de influenza (USMI). Estas unidades incluirán centros de salud de atención primaria y hospitales. Podrán participar como USMI las unidades de tercer nivel que por sus características puedan contribuir a ampliar el panorama de información epidemiológica, entre ellas las que cuenten con especialidad de neumología, infectología o pediatría.

Las USMI detectarán casos sospechosos de influenza, y los reportarán a través de la plataforma del SINAVE, se tomará muestra para diagnóstico por laboratorio de influenza al 10% de pacientes ambulatorios, 100% de hospitalizados y 100% de defunciones que cumplan con las definiciones operacionales de caso sospechoso de influenza, y siempre y cuando se encuentren dentro del periodo adecuado para la toma de muestra³⁰

4.7.4. Indicadores epidemiológicos y alerta temprana

Los indicadores que permitirán monitorear de manera rutinaria la situación epidemiológica de influenza son:

- Número de casos sospechosos de influenza (ETI, IRAG y defunciones)
- Número de casos confirmados de influenza
- Consultas debidas a casos sospechosos de influenza como porcentaje de las consultas totales

- Ingresos debidos a casos sospechosos de influenza como porcentaje de los ingresos totales
- Defunciones con sospecha de influenza como porcentaje de las defunciones totales

Estos indicadores se evaluarán a nivel de unidad de salud (USMI) y agregados a nivel de localidad, jurisdicción, estado y nacional. Su análisis permitirá generar una línea basal del comportamiento de influenza que posteriormente sirva como umbral para definir el incremento significativo.

Por otro lado, las estrategias de alerta temprana son esenciales para detectar oportunamente brotes o modificaciones en el espectro clínico de la enfermedad por influenza. Como señales de alerta temprana se utilizarán:

- Incremento en los indicadores de vigilancia rutinaria de influenza arriba descritos (por arriba de dos veces el valor en la semana previa)
- Frecuencia de infecciones respiratorias agudas y neumonías en la zona de alarma del canal endémico
- Incremento en ingresos a servicios de urgencias por causas respiratorias (por arriba de dos veces el valor en la semana previa)
- Severidad clínica: razón casos sospechosos hospitalizados: casos sospechosos ambulatorios
- Letalidad: defunciones confirmadas como proporción de los casos confirmados
- Monitoreo de rumores, recopilación de información en medios, reportes de la población, reportes de clínicos.

4.8. Estudios actuales de influenza

En un estudio elaborado por INSP sobre mortalidad por el virus de Influenza A (H1N1) en 2009; la letalidad general fue de 2.2% y varió entre 0.3% en el grupo de 10 a 19 años y 6.3% en el de 50 a 59. Una cifra de 43% de las defunciones se concentró en dos de las 32 entidades federativas y 51% se atendió en instituciones de seguridad social. Sólo 17% recibió atención hospitalaria en las

primeras 72 horas y 42% falleció en las primeras 72 horas de hospitalización. En 58.2% de los fallecidos había algún padecimiento asociado.¹⁷

En otro estudio realizado en el Hospital General de México se observó la relación de insuficiencia respiratoria aguda secundaria a neumonía severa en un 75% en pacientes con RT PCR positiva para influenza A (H1N1).²⁴

En un estudio realizado en Oaxaca donde se analizaron 27 casos sospechosos de infección por el virus de la influenza A (H1N1) en mujeres embarazadas, sólo 13 fueron positivas por RT-PCR. Se encontró que la tasa de mortalidad durante el periodo de estudio fue de 7.6 por cada 100 mujeres embarazadas infectadas y se concluyó que en esta población la infección por influenza A (H1N1) tiene una alta tasa de mortalidad al final del embarazo.²⁵

En otro estudio realizado en Argentina en pacientes pediátricos internados en 34 centros, se obtuvieron los siguientes resultados; de 2367 casos sospechosos, se realizó PCR al 47,8%, siendo positivos para (H1N1) 65.5%, el 45.1% con enfermedad subyacente; las formas clínicas de presentación más frecuentes fueron: neumonía 39.7% y bronquiolitis 25.8%; en tanto que la letalidad fue de 5,9%, concluyeron que no existe asociación significativa entre edad, enfermedad respiratoria crónica, inmunosupresión y coinfección viral con la letalidad.²⁶

5. Objetivos

5.1. Objetivo general:

- ✚ Determinar el perfil clínico y epidemiológico del comportamiento de la influenza A (H1N1), así como los factores de riesgo y sus complicaciones, de pacientes atendidos en el INER de 2009-2012.

5.2 Objetivos específicos

- ✚ Comparar la evolución clínica y el perfil epidemiológico de los casos sospechosos de Influenza por años, en el INER de 2009-2012.
- ✚ Comparar el perfil clínico y epidemiológico entre casos positivos y casos negativos a influenza A (H1N1), en el INER de 2009-2012.
- ✚ Determinar los factores de riesgo asociados en los casos positivos a influenza A (H1N1), en el INER de 2009-2012.
- ✚ Identificar las principales complicaciones clínicas agudas y crónicas de los casos positivos a Influenza A (H1N1), en el INER de 2009-2012.

6. Metodología

6.1. Tipo y diseño general del estudio

Se realizó un estudio transversal, descriptivo y analítico.

6.2. Universo de estudio

Contempla todos los registros de casos sospechosos de influenza, en la base de la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria (UVEH) del INER, durante el período del 1 de febrero de 2009 al 31 de diciembre de 2012.

La muestra se seleccionó por conveniencia, ya que se utilizaron todos los casos sospechosos de Influenza, registrados en la base de la UVEH del INER.

La unidad de análisis fue cada uno de los pacientes sospechosos de influenza ya sea estacional o pandémica, que acudieron a la atención médica del INER (consulta externa, urgencias y hospitalización) y que constituyen cada uno de los

registros de la base de la UVEH del INER, durante el período del 1 de febrero de 2009 al 31 de diciembre de 2012.

Para la identificación de complicaciones clínica en los casos con prueba positiva a RT-PCR para influenza A (H1N1), se buscaron sus registros en la base de morbi-mortalidad del INER, de esta base se obtuvieron los diagnósticos con los que el paciente fue cursando a lo largo de su estancia hospitalaria, su motivo de egreso, sus días de estancia hospitalaria y servicio en el cual fue atendido.

6.3. Criterios de selección

6.3.1. Criterios de inclusión

- Registros completos de casos sospechosos de influenza A (H1N1) en INER que se hayan presentado en el periodo de estudio.
- Casos sospechosos a Influenza, con resultado positivos a partir de la prueba de laboratorio RT-PCR a Influenza A (H1N1)
- Casos sospechosos a Influenza, con resultado negativo a partir de la prueba de laboratorio RT-PCR a Influenza A (H1N1), a otros subtipos de influenza y a panel viral
- Los casos confirmados con Influenza A (H1N1), con registro en la base de morbi-mortalidad del INER.

6.3.2. Criterios de exclusión

- Casos sospechosos, que no corresponda al periodo de estudio.
- Casos repetidos de casos sospechosos

6.3.3. Criterios de eliminación

- Registros incompletos de casos sospechosos a influenza. (se eliminó un caso, le faltaban variables de demográficas y clínicas)

- Pacientes con prueba positiva de RT-PCR para Influenza A (H1N1), que no tuvieran registro en la base de morbi-mortalidad del INER. (se eliminaron 64 casos)

6.4. Definición y operacionalización de las variables

Las variables demográficas que se contemplan en la base de datos elaborada a partir del formato de estudio de caso de Influenza (Ver anexo 5) en la UVEH del INER son; edad, sexo, estado civil, escolaridad, localidad y ocupación. Su definición y operacionalización se muestra en la tabla 5.

Tabla 5. Definición y operacionalización de las variables del estudio

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y categorías
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta el momento de la entrevista	Registro en años en la base de datos de UVEH del INER	Cuantitativa discreta Intervalo . Años
Sexo	Caracteres genéticos, morfológicos y funcionales, que distinguen a los hombres de las mujeres	Sexo registrado en la base de datos de UVEH del INER.	Cualitativa nominal: . masculino . femenino
Estado civil*	Es la situación de las personas físicas determinada por sus relaciones de familia, provenientes del matrimonio o del parentesco, que establece ciertos derechos y deberes	Situación de estado civil registrado en la base de datos de UVEH del INER.	Cualitativa nominal: . soltero . casado o unión libre . divorciado . viudo
Escolaridad*	Conjunto de cursos que un estudiante sigue en un establecimiento docente	Escolaridad registrada en la base de datos de UVEH del INER.	Cualitativa ordinal: Primaria Secundaria Preparatoria Licenciatura Posgrado
Localidad	Es el lugar donde ha vivido los últimos seis meses la persona	El referido por la base de datos de UVEH del INER.	Cualitativa nominal: -Se especifica por estados.
Ocupación	Actividad a la que una persona se dedica en un determinado tiempo	La ocupación de la base de datos de UVEH del INER	Cualitativa nominal

*Estas variables no se contemplan en la base de datos de la UVEH del INER

Para el perfil clínico se contemplan las variables de sintomatología clínica que un paciente puede presentar cuando se sospecha de influenza, según el formato de

caso de Influenza de la Secretaria de Salud. Las variables se enlistan en la tabla 6.

Tabla 6. Variables del perfil clínico, casos sospechosos de Influenza.

Variable	Definición operacional	Tipo de variable y categorías
Fiebre Tos Cefalea Disnea Mialgias Artralgias Escalofríos Odinofagia Dolor torácico Ataque al estado general Rinorrea Polipnea Vomito Dolor abdominal Conjuntivitis Cianosis Irritabilidad*	Que el paciente en el momento del Triage de influenza, presentara alguno de los siguientes síntomas; fiebre, tos, cefalea, disnea, mialgias, artralgias, escalofrío, odinofagia, dolor torácico, ataque al estado en general, rinorrea, polipnea, vomito, dolor abdominal, cianosis, conjuntivitis e irritabilidad en los menores de 5 años.. Esto queda asentado en el Formato de estudio de caso epidemiológico de Influenza y posteriormente se registró en base de datos de la UVEH del INER.	Cualitativa nominal SI NO

*Estas variables no se contemplan en la base de datos de la UVEH del INER

La base de datos de la UVEH del INER contempla las siguientes co-morbilidades: Diabetes, EPOC, asma, inmunosupresión, obesidad, VIH, tabaquismo y otra comorbilidad

Tabla 7. Variable co-morbilidades de casos sospechosos de Influenza

Variable	Definición operacional	Tipo de variable y categorías
Diabetes EPOC Asma Inmunosupresión VIH/SIDA Obesidad Tabaquismo Hipertensión Arterial* Enfermedades cardiovasculares* Insuficiencia Renal* Embarazo*	Que el paciente en el momento del Triage de influenza, hubiera referido padecer uno o más de las siguientes comorbilidades; Diabetes; EPOC, Asma, VIH/SIDA, obesidad, tabaquismo, Hipertensión, Enfermedades cardiovasculares, Insuficiencia Renal y embarazo. Esto queda asentado en el Formato de estudio de caso epidemiológico de Influenza y posteriormente se registró en base de datos de la UVEH del INER .	Cualitativa nominal SI NO

Otra Comorbilidad	Incluye alguna otra comorbilidad diferentes a las mencionada anteriormente las registradas en la base de datos de la UVEH del INER	Cualitativa nominal SI NO
-------------------	--	------------------------------

*Estas variables no se contemplan en la base de datos de la UVEH del INER

La Definiciones operacionales de caso se muestran en la tabla 8, estos criterios son en base a las definiciones operacionales de la Secretaria de Salud emitidos en los lineamientos para la vigilancia epidemiologia de Influenza desde 2009.

Tabla 8. Definiciones operacionales de caso de Influenza

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable
Caso sospechoso de Influenza	Se considera caso sospechoso de influenza a todo caso o defunción que cumpla los criterios de ETI o IRAG.	Que el médico del triage de influenza del INER, que reviso al paciente haya determinado ser un caso sospechoso de influenza siguiendo los criterios de la secretaria de salud y halla llenado el formato de estudio de casos	Cualitativa nominal Caso confirmado de influenza Caso de influenza confirmado por asociación epidemiológica Caso descartado de influenza Enfermedad Tipo influenza - Infección respiratoria aguda grave Lo referido en la base de datos
Caso positivo o confirmado de influenza A (H1N1):	Se considera caso confirmado de influenza a todo sujeto de quien se tenga una muestra con resultado de laboratorio positivo para ese virus.	Resultado positivo de PCR-RT a Influenza A (H1N1), y a otros virus diferentes de Influenza y a panel viral	
Caso negativo o descartado de influenza A (H1N1):	Se considera caso descartado de influenza al que tenga resultado de laboratorio negativo a ese virus.	Resultado negativo de RT-PCR a Influenza A (H1N1)	
Enfermedad Tipo Influenza (ETI):	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: rinorrea, coriza, artralgias, mialgias, postración, odinofagia, dolor torácico y/o 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 requerirá la fiebre como síntoma cardinal	Paciente que a su valoración por el médico del INER presente los criterios de la definición operacional emitida por los lineamientos de la Secretaria de Salud.	

Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG):	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, polipnea, o Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA)1.	Paciente que a su valoración por el médico del INER presente los criterios de la definición operacional emitida por los lineamientos de la Secretaria de Salud.	
Virus aislado	El virus que se logar aislar o detectar en las pruebas de laboratorio	Lo referido en la base de datos de la UVEH del INER, según el reporte final de laboratorio de microbiología.	Cualitativa nominal Influenza A Influenza B Parainfluenza Otro
Complicaciones agudas	Aquella condición médica que se presenta 24 horas posteriores a la que se adquirió influenza y persiste hasta 15 días posteriores.	Lo referido en la base de morbi-mortalidad del INER en el periodo de estancia del paciente en la institución	Cualitativa Nominal
Complicaciones Crónicas	Aquella condición médica que se presenta 24 horas posteriores a la que se adquirió influenza y persiste por más 3 semanas.	Lo referido en la base de morbi-mortalidad del INER en el periodo de estancia del paciente en la institución	Cualitativa Nominal

6.5 Plan de Análisis estadístico

El análisis estadístico a se realizó en 3 etapas:

6.5.1. Análisis univariado

Se realizó un análisis descriptivo, obteniendo medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas y frecuencias para variables cualitativas, de acuerdo con la tabla de variables de definición y operacionalización de variables.

6.5.2. Análisis bivariado

Se realizó la descripción estadística de la asociación encontrada entre las variables independientes (sexo, edad, ocupación, días de diferencia, datos clínicos, tratamiento, vacunación, comorbilidades) con la variable dependiente cuando se hizo la comparación entre casos positivos y negativos, mediante pruebas t para evaluar la diferencia de medias entre los dos grupos, se

describieron los intervalos de confianza al 95%. La significancia estadística se estableció considerando valores de “p” menor de 0.05, y se calculó mediante la Ji de Mantel y Haenzel

Para comparar las características de los dos grupos, es decir los casos positivos y los casos negativos, se utilizó la Ji-Cuadrada o comparación de medias o medianas según correspondió.

6.5.3. Análisis multivariado

De acuerdo con los resultados obtenidos en el análisis bivariado para aquellas variables independientes que resultaron ser significativas y biológicamente plausibles, se propuso un modelo logístico que permitió estimar aquellas características que predisponen a ser caso positivo de influenza A (H1N1) y con sus respectivas Razones de Momios (RM); siempre tomando en cuenta los ajustes pertinentes por las variables confusoras.

Para el análisis se usó el paquete estadístico STATA 12

7. Consideraciones éticas y de bioseguridad

El presente estudio se efectuó por los investigadores a cargo y con la asistencia del personal de la UVEH del INER, y este fue aprobado por las comisiones de ética de dicha institución y además se siguieron las medidas pertinentes para asegurar la confidencialidad y seguridad de la información personal de los resultados obtenidos de la base de datos proporcionada por UVEH, esto se hizo mediante la eliminación de nombre y apellidos del paciente y su posteriormente la asignación de folios.

Se siguen los lineamientos vigentes de la Ley General de Salud en el título quinto para la investigación para la Salud en su capítulo único, en el Artículo 96, donde se menciona que la investigación para la salud comprende el desarrollo de acciones que contribuyan a la prevención y control de los problemas de salud que

se consideren prioritarios para la población.

Los datos recabados fueron protegidos de acuerdo a la ley vigente del Distrito Federal, conocida como Ley De Protección De Datos Personales Para El Distrito Federal (GODF: 3 DE OCT 2008) Artículos 2, 5, 7, 8, 9, 13, 14, 15 y 18. En referencia directa al Artículo 38, de la Ley de Información Estadística y Geográfica en vigor; “Los datos e informes que los particulares proporcionen para fines estadísticos o provengan de registros administrativos o civiles, serán manejados, para efectos de esta ley, bajo la observancia de los principios de confidencialidad y reserva, y no podrán comunicarse, en ningún caso, en forma normativa o individualizada, ni harán prueba ante la autoridad administrativa o fiscal, ni juicio o fuera de él.”

Se tomaron en consideración el código de ética de la institución y las medidas pertinentes para asegurar la confidencialidad y seguridad de la información personal de los resultados obtenidos de la base de datos proporcionada por la UVEH del INER, además para asegurar dicha confidencialidad los datos se cuentan agrupados.

Finalmente es importante mencionar que los resultados finales de la presente investigación tendrán un carácter descriptivo del comportamiento de la enfermedad de acuerdo a los registros de la base de datos y de los registros clínicos de los casos de influenza A (H1N1) del INER en los periodos a estudiar.

En el aspecto de bioseguridad no aplica al no ser un estudio experimental y solo se hace a través de una análisis secundario de una base de datos.

8. Resultados y análisis

8.1. Análisis univariado de casos sospechosos de influenza del INER de 2009-2012

Se analizaron un total de 2205 casos sospechosos de influenza atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias desde el inicio de la pandemia en el año 2009 hasta el 31 de diciembre de 2012. Se descartaron 2 casos sospechosos, uno debido a que se encontraba repetido y otro por que su registro estaba incompleto y no se encontró el formato de SISVEFLU Por lo tanto nuestra muestra consistió en analizar 2203 casos sospechosos de Influenza.

En la tabla 9, se muestra las características demográficas de todos los casos sospechosos de influenza registrada en la base de datos de la UVEH del INER, en los diferentes años que constituyen el periodo de estudio.

El año donde más se presentaron casos sospechosos fue en el año pandémico con 844 casos, le siguen el 2010 con 571, el 2012 con 514 y el 2011 fue el año que menos casos registró con 274.

Las características generales de la población, el sexo con mayor prevalencia de casos es el sexo masculino con frecuencia del 57.33%, con una media de edad de 38.21 años. Las entidades donde proviene los pacientes en un 93.64% del Distrito federal y Estado de México.

La ocupación más frecuente de los casos sospechosos es empleados con un 26.42%, le siguen personas que se encuentran en su hogar con un 25.65% y en tercer lugar con un 19.43% los choferes y comerciantes.

Tabla 9. Características demográficas de casos sospechosos de influenza en el INER 2009-2012.

Características	Año (n=2203)				
	2009 (n=844)	2010 (n=571)	2011 (n=274)	2012 (n=514)	Total n=2203
	Casos (%)	Casos (%)	Casos (%)	Casos (%)	
Sexo					
Femenino	336 (39.86)	254 (44.85)	125 (44.85)	225 (43.77)	1,263 (57.33)
Masculino	507 (60.14)	317 (55.52)	149 (54.38)	289 (56.23)	940 (42.67)
Edad					
Media (Min.-Max)	35.36 (0-93)	39.72 (0.1-100)	41.41 (0.1-100)	39.50 (0.2-95)	38.21271
Entidad Federativa					
D.F. y Edo. de México	787 (93.23)	543 (95.1)	255 (93.07)	478 (93)	2063 (93.64)
Otros Edos. De la Republica	46 (5.47)	23 (4.02)	19 (6.93)	36(7)	124 (5.62)
Se desconoce entidad	11 (1.3)	5 (.88)	0 (0)	0 (0)	16 (.74)
Ocupación					
Lactante/menor	97 (11.49)	59 (10.33)	35 (12.77)	83 (16.15)	274 (12.44)
Hogar/Discapacitado/Jubilado/ Desempleado	196 (23.22)	160(28.02)	97 (35.40)	112 (21.79)	565 (25.65)
Empleados/Obreros/Oficios	222 (26.30)	157 (27.50)	62 (22.63)	141 (27.43)	582 (26.42)
Estudiante	93 (11.02)	37 (6.48)	13 (4.74)	57 (11.09)	200 (9.08)
Profesionistas	32 (3.79)	40 (7.01)	15 (5.47)	19 (3.70)	106 (4.81)
Chofer/Comerciante	189 (22.39)	101 (17.69)	47 (17.15)	91 (17.70)	428 (19.43)
Personal de Salud	15 (1.78)	17 (2.98)	5 (1.82)	11 (2.14)	48 (18)

Fuente: Base de datos de casos sospechosos de influenza de la UVEH, INER. 2009-2012

Cabe mencionar que los días de diferencia entre el inicio de síntomas y la fecha en que fue atendido u hospitalizado el paciente (si el cuadro clínico lo ameritaba) tuvo una media de 7.7 días con una desviación estándar de 11.89 y un intervalo de 0 hasta 274 días, sin embargo, la mediana es de 4 a 5 días como se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10. Días de diferencia entre inicio del cuadro clínico y fecha de evaluación por personal del INER. 2009-2012

	Año			
	2009 (n=844)	2010 (n=571)	2011 (n=274)	2012 (n=514)
P 25	3	2	2	2
P 50	5	5	4	5
P 75	8	8	10	10

Fuente: Base de datos de casos sospechosos de influenza de la UVEH, INER. 2009-2012

El perfil clínico de los casos sospechosos de Influenza que se atendieron en el INER durante el periodo de estudio se muestra en la tabla 11. Los síntomas clínico que son lo de mayor presentación en los casos sospechosos de influenza son; inicio súbito 83.89%, fiebre con 82.12%, tos seca 82.12%, y disnea 75.44. Los síntomas menos reportados son; trastorno del estado de conciencia con un 1.68%, conjuntivitis 8.94% y diarrea con 10.62%. La frecuencia de cada uno de los síntomas se muestra en la tabla 11.

Tabla 11. Datos clínicos de los casos sospechosos de Influenza, INER 2009-2012

Datos clínicos	Año				
	2009 (n=844) Casos (%)	2010 (n=571) Casos (%)	2011 (n=274) Casos (%)	2012 (n=514) Casos (%)	Total (n=2203) Casos (%)
Fiebre					
Si	738 (87.44)	469 (82.14)	207 (75.55)	395 (76.85)	1,809 (82.12)
No	106 (12.56)	102 (17.86)	67 (24.45)	119 (23.15)	394 (17.88)
Cefalea					
Si	436 (51.66)	271 (47.46)	91 (33.21)	198 (38.52)	996 (45.21)
No	408 (48.34)	300 (52.54)	183 (66.79)	316 (61.48)	1,207 (54.79)
Ataque al estado general					
Si	468 (55.45)	311 (54.47)	140 (51.09)	249 (48.44)	1,168 (53.02)
No	376 (44.55)	260 (45.53)	134 (48.91)	265 (51.56)	1,035 (46.98)
Tos seca					
Si	699 (82.82)	484 (84.76)	216 (78.83)	410 (79.77)	1,809 (82.12)
No	145 (17.18)	87 (15.24)	58 (21.17)	104 (20.23)	394 (17.88)
Ardor de garganta					
Si	172 (20.38)	124 (21.72)	18 (6.57)	SD*	1,375 (62.41)
No	672 (79.62)	447 (78.28)	256 (93.43)	SD*	314 (14.25)
Odinofagia					
Si	245 (29.03)	152 (26.62)	54 (19.71)	97 (18.87)	548 (24.88)
No	599 (70.97)	419 (73.38)	220 (80.29)	417 (81.13)	1,655 (75.12)
Dolor abdominal					
Si	98 (11.61)	55 (9.63)	14 (5.11)	26 (5.06)	193 (8.76)
No	746 (88.39)	516 (90.37)	260 (94.89)	488 (94.94)	2,010 (91.24)
Rinorrea Hialina					
Si	311 (36.85)	252 (44.13)	103 (37.59)	171 (33.27)	837 (37.99)
No	533 (63.15)	319 (55.87)	171 (62.41)	343 (66.73)	1,366 (62.01)
Rinorrea Purulenta					
Si	80 (9.48)	22 (3.85)	11 (4.01)	29 (5.64)	142 (6.45)
No	764 (90.52)	549 (96.15)	263 (95.99)	485 (94.36)	2,061 (93.55)
Inicio súbito					
Si	179 (21.21)	109 (19.09)	26 (9.49)	41 (7.98)	1,848 (83.89)
No	665 (78.79)	462 (80.91)	248 (90.51)	473 (92.02)	355 (16.11)
Postración					
Si	135 (16.00)	86 (15.06)	31 (11.31)	38 (7.39)	290 (13.16)
No	709 (84.00)	485 (84.94)	243 (88.69)	476 (92.61)	1,913 (86.84)
Escalofrío					
Si	210 (24.88)	168 (29.42)	69 (25.18)	96 (18.68)	543 (24.65)
No	634 (75.12)	403 (70.58)	205 (74.82)	418 (81.32)	1,660 (75.35)
Disfonía					
Si	90 (10.66)	36 (6.30)	10 (3.65)	30 (5.84)	166 (7.54)
No	754 (89.34)	535 (93.70)	264 (96.35)	484 (94.16)	2,037 (92.46)

Mialgias					
Si	377 (44.67)	251 (43.96)	68 (24.82)	183 (35.60)	879 (39.90)
No	467 (55.33)	320 (56.04)	206 (75.18)	331 (64.40)	1,324 (60.10)
Artralgias					
Si	309 (36.61)	233 (40.81)	62 (22.63)	177 (34.44)	781 (35.45)
No	535 (63.39)	338 (50.19)	212 (77.37)	337 (65.56)	1,422 (64.55)
Lumbalgias					
Si	68 (8.06)	46 (8.06)	8 (2.92)	20 (3.89)	142 (6.45)
No	776 (91.94)	521 (91.94)	266 (97.08)	494 (96.11)	2,061 (93.55)
Conjuntivitis					
Si	85 (10.07)	56 (9.81)	19 (6.93)	37 (7.20)	197 (8.94)
No	759 (89.93)	515 (90.19)	255 (93.07)	477 (92.80)	2,006 (91.06)
Congestión nasal					
Si	111 (13.15)	96 (16.81)	43 (15.69)	74 (14.40)	324 (14.71)
No	733 (86.85)	475 (83.19)	231 (84.31)	440 (85.60)	1,879 (85.29)
Diarrea					
Si	92 (10.90)	71 (12.43)	27 (9.85)	44 (8.56)	234 (10.62)
No	752 (89.10)	500 (87.57)	247 (90.15)	470 (91.44)	1,969 (89.38)
Dolor torácico					
Si	258 (30.57)	195 (34.15)	96 (35.4)	150 (29.18)	699 (31.73)
No	586 (69.43)	366 (65.85)	178 (64.96)	364 (70.82)	1,504 (68.27)
Disnea					
Si	629 (74.53)	448 (78.46)	204 (74.45)	381 (74.12)	1,662 (75.44)
No	215 (25.47)	123 (21.54)	70 (25.55)	133 (25.88)	541 (24.56)
Cianosis					
Si	170 (20.14)	117 (20.49)	39 (14.29)	79 (15.37)	405 (18.39)
No	674 (76.89)	454 (79.51)	234 (85.71)	435 (84.63)	1,797 (81.61)
Polipnea					
Si	205 (24.29)	121 (21.19)	51 (18.61)	117 (22.76)	494 (22.42)
No	639 (75.71)	450 (78.81)	223 (81.39)	397 (77.24)	1,709 (77.58)
Trastorno de edo. de conciencia					
Si	2 (0.24)	9 (1.58)	4 (1.46)	22 (4.28)	37 (1.68)
No	842 (99.76)	562 (98.48)	270 (98.54)	492 (95.72)	2,166 (98.32)
Otro síntoma*					
Si	292 (34.60)	426 (78.71)	240 (87.57)	466 (90.66)	1,424 (64.64)
No	552 (65.40)	145 (25.29)	34 (12.41)	48 (9.34)	779 (35.36)

*Abreviaturas:

SD; sin datos en este año este síntoma no se registro

Otro síntoma; abarca una serie de datos clínicos que no se registraban de manera separada entre ellos encontramos: hiperemia faríngea, prurito, expectoración amarilla, edema, vomito, taquicardia, sibilancias, oliguria, palidez, ortopnea, esputo, bradilalia, pérdida de peso, epifora, diaforesis, hiporexia, nausea, estornudos, dolor esternal, hemotipsis, acrocianosis, etc.

Fuente: Base de datos de casos sospechosos de influenza de la UVEH, INER. 2009-2012

El tratamiento que reciben los casos sospechosos de influenza, se contempló uso de antivirales, antibióticos y otro tipo de medicamentos (AINEs, diuréticos, antimicóticos, inhibidores de la bomba de protones, etc.). Es mayor el uso de antivirales, que antibióticos y otros medicamentos.

De forma general el uso de antiviral en el INER de casos sospechosos es de 70.06%. En forma particular por años en el 2009 fue el año donde menos se prescribió el uso de antiviral en los casos sospechosos de influenza con un

29.22%, después de este fue incrementando su uso, siendo el 2012 el año donde más se utilizó con un 97.28%.

En promedio los antibióticos se utilizaron en un 48.09%, aunque este muestra incremento cada uno de los años que conforman el periodo de estudio, en el 2009 fue el año donde menos se utilizaron con un 24.49, incrementando este hasta el 2012 en un 92.02%, los resultados se muestran mayor detalle en la Tabla 12.

Tabla 12. Terapéutica farmacológica empleada en casos sospechosos de influenza. INER 2009-2012

Terapéutica farmacológica	Año				
	2009 (n=844) Casos (%)	2010 (n=571) Casos (%)	2011 (n=274) Casos (%)	2012 (n=514) Casos (%)	Total (n=2203) Casos (%)
Antiviral					
Si	246 (29.22)	544 (95.27)	252 (91.57)	500 (97.28)	1,542 (70.06)
No	100 (11.88)	23 (4.03)	3 (1.09)	14 (2.7)	140 (6.36)
Se ignora	496 (58.91)	4 (70.0)	19 (6.93)	0 (0.00)	519 (23.58)
Antibiótico					
Si	206 (24.49)	166 (29.07)	213 (77.74)	473 (92.02)	1,058 (48.09)
No	141 (16.77)	402 (70.40)	42 (15.33)	41 (7.98)	626 (28.45)
Se ignora	494 (58.74)	3 (0.53)	19 (6.93)	0 (0.00)	516 (23.45)
*Otro medicamento					
Si	96 (11.41)	279 (48.86)	26 (9.49)	SD	401 (18.23)
No	251 (29.85)	289 (50.61)	229 (83.58)	SD	769 (34.95)
Se ignora	494 (58.74)	3 (0.53)	19 (6.93)	SD	1,030 (46.82)

*Abreviaturas:

SD; sin datos en este año este síntoma no se registro

*Otro medicamento; antimicóticos, antiinflamatorios no esteroideos, esteroides, antipiréticos, analgésicos, antihistamínicos, inhibidores de la bomba de protones, diuréticos, etc.

Fuente: Base de datos de casos sospechosos de influenza de la UVEH, INER. 2009-2012

La ventilación mecánica, como parte fundamental del tratamiento y soporte de vida en los casos sospechosos de influenza graves se utilizó en el INER durante el periodo de estudio en un 29.28%, ya en cada uno de los años estudiados, se obtuvo que en el 2009 se requirió en un 36.14%, en el 2010 27.15%, en 2011 25.55% y en el 2012 un 22.37%. (Ver tabla 13)

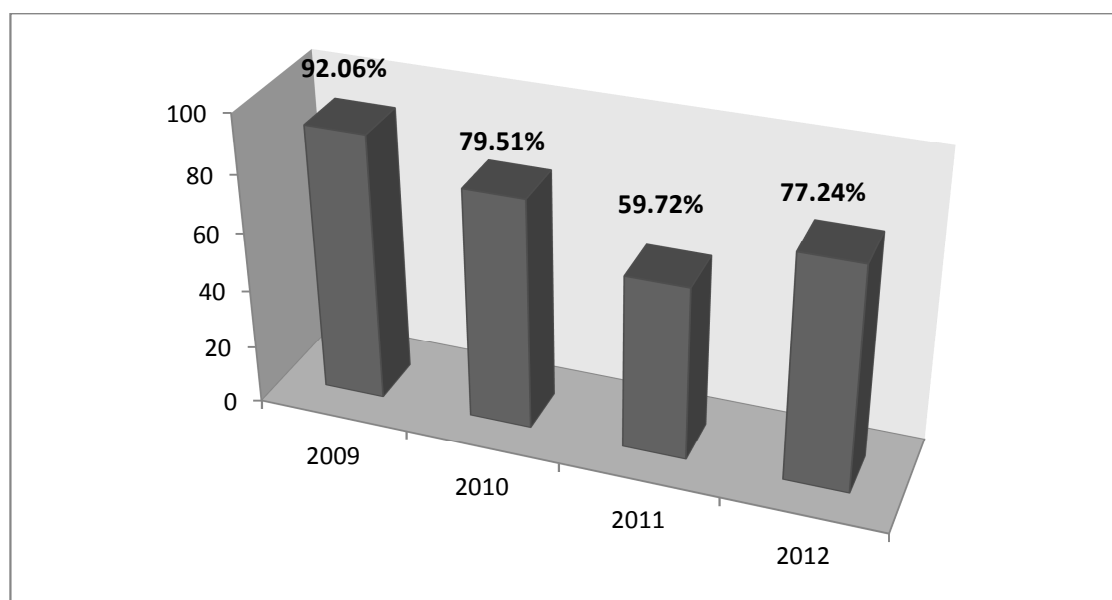
Tabla 13. Requerimiento de ventilación mecánica en casos sospechosos de influenza. INER 2009-2012

	Año				
	2009 (n=844) Casos (%)	2010 (n=571) Casos (%)	2011 (n=274) Casos (%)	2012 (n=514) Casos (%)	Total (n=2203) Casos (%)
Ventilación Mecánica					
Si	305 (36.14)	155 (27.15)	70 (25.55)	115 (22.37)	645 (29.28)
No	539 (63.86)	408 (71.45)	202 (73.72)	399 (77.6)	1,548 (70.27)
Se ignora	0 (0.00)	8 (1.40)	2 (0.73)	0 (0.00)	10 (0.45)

Fuente: Base de datos de casos sospechosos de influenza de la UVEH, INER. 2009-2012

Las pruebas de laboratorio que se realizan en el INER para confirmar el diagnóstico de Influenza, se utiliza RT-PCR, el año donde se realizaron más pruebas a los casos sospechosos fue el año pandémico con el 92.06%, le sigue el año 2010 con el 79.51%, el 2012 con un 77.24% y por último el 2011 con solo se realizaron el 59.12%, siendo este el año con más bajas detecciones (ver Gráfico 12).

Gráfico 12. Porcentaje de RT-PCR en casos sospechosos de Influenza en el INER 2009-2012.



Fuente: Base de datos de casos sospechosos de influenza de la UVEH, INER. 2009-2012

Los resultados de laboratorio de los casos sospechosos de Influenza en el mismo periodo, los casos positivos a Influenza A (H1N1) oscila entre el .73% hasta 39.8 % (Ver tabla 14). El año con mayor número de casos positivos a influenza A (H1N1) es el año pandémico con un 65.24%, le sigue el 2010 con 12.82%, el 2012 con 1.55% y por último el 2011 con 0.39%.

Otros tipos de influenza que se identificaron en las muestras fue Influenza B que solo circulo durante el 2011 y 2012, y del total de casos sospechosos represento el 0.36%. Otro fue Influenza A H3N2 esta se reportó desde el año 2010 hasta el 2012, se obtuvo el 1.2% de las muestras de los casos sospechosos a Influenza, por último la Influenza A se encontró en el 3.35 de las muestras y se presentó todos los años del periodo de estudio excepto en el 2011. En un 4.11% de las muestras se identificaron otros virus respiratorios.

Tabla 14. Resultado de RT-PCR de casos sospechosos de Influenza. INER 2009-2012.

	Año				
	2009 (n=844) Casos (%)	2010 (n=571) Casos (%)	2011 (n=274) Casos (%)	2012 (n=514) Casos (%)	Total (n=2203) (%)
Resultado PCR-RT					
Positivo Influenza					
A (H1N1)	336 (65.24)	66 (12.82)	2 (0.39)	111 (1.55)	515 (23.37)
Influenza A	59 (7.73)	12 (16.22)	0 (0.00)	3 (4.05)	74 (3.35)
Influenza B	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (25.00)	6 (75.00)	8 (0.36)
Influenza A H3N2	0 (0.00)	16 (57.14)	8 (28.57)	4 (14.29)	28 (1.2)
Otros virus respiratorios	1 (1.09)	1 (1.09)	19 (20.65)	71 (77.17)	92(4.1)
Negativo	284 (38.07)	185 (24.80)	94 (12.60)	183 (24.53)	746 (33.86)
No se realizó/ Se desconoce	164 (22.13)	291 (39.27)	149 (20.11)	137 (18.49)	741 (33.63)

Fuente: Base de datos de casos sospechosos de influenza de la UVEH, INER. 2009-2012

Las comorbilidades que presentan los casos sospechosos de influenza del INER en el periodo estudiado, las más elevada es otra comorbilidad en un 38.58%, le sigue en frecuencia, tabaquismo en un 26.01% y asma 12.39%. Las menos frecuentes son inmunosupresión con un 1.72%, EPOC 3.27% y VIH con un 7.13%. En la tabla 15, se muestran la distribución de las comorbilidades por los diferentes años analizados.

Tabla 15. Comorbilidades en casos sospechosos de influenza. INER 2009-2012

Comorbilidad	Año				Total (n=2203) Casos (%)
	2009 (n=844) Casos (%)	2010 (n=571) Casos (%)	2011 (n=274) Casos (%)	2012 (n=514) Casos (%)	
Diabetes					
Si	56 (6.64)	58 (10.16)	23 (8.34)	38 (7.39)	175 (7.94)
No	788 (93.369)	513 (89.84)	251 (95.61)	476 (92.61)	2,028 (92.06)
EPOC					
Si	17 (2.01)	24 (4.20)	13 (4.74)	18 (3.50)	72 (3.27)
No	827 (97.99)	547 (95.80)	261 (95.23)	496 (96.50)	2,131 (96.73)
Asma					
Si	58 (6.87)	93 (16.29)	42 (15.33)	80 (15.56)	273 (12.39)
No	786 (93.13)	478 (83.71)	232 (88.67)	434 (84.44)	1,930 (87.61)
Inmunosupresión					
Si	6 (0.71)	2 (0.35)	13 (4.74)	17 (3.31)	38 (1.72)
No	838 (99.29)	569 (99.65)	261 (95.26)	497 (96.69)	2,165 (98.28)
Tabaquismo					
Si	141 (16.71)	208 (36.43)	78 (28.47)	146 (28.40)	573 (26.01)
No	703 (83.29)	363 (63.57)	196 (71.53)	368 (71.60)	1,630 (73.99)
VIH					
Si	20 (2.37)	50 (8.76)	56 (20.44)	31 (6.03)	157 (7.13)
No	824 (97.63)	521 (91.24)	218 (79.56)	483 (93.97)	2,046 (92.87)
Obesidad					
Si	125 (14.81)	154 (26.97)	13 (4.74)	43 (8.37)	335 (15.21)
No	717 (84.95)	403 (70.58)	222 (81.02)	471 (91.63)	1,813 (82.30)
Se desconoce	2 (0.24)	14 (2.45)	39 (14.23)	0(0.00)	55 (2.50)
Otra comorbilidad					
Si	146 (17.30)	257 (45.01)	115 (41.97)	332 (64.59)	850 (38.58)
No	696 (82.46)	109 (19.09)	159 (58.03)	182 (35.41)	1,146 (52.02)
Se desconoce	2 (0.24)	205 (35.90)			207 (9.40)

Fuente: Base de datos de casos sospechosos de influenza de la UVEH, INER. 2009-2012

En cuanto al antecedente epidemiológico de vacunación contra Influenza, esta tiene una frecuencia general en el periodo de estudio en los casos sospechosos de 11.21%, de forma particular en el año 2010 fue el año con más alto porcentaje (17.69%) de vacunación y el año con más baja cobertura (6.10%) fue en el 2009, los resultados se presentan con mayor detalle en la Tabla 16.

Tabla 16. Antecedente de vacunación contra influenza en casos sospechosos de influenza, INER 2009-2012

	Año				Total (n=2203) Casos (%)
	2009 (n=844) Casos (%)	2010 (n=571) Casos (%)	2011 (n=274) Casos (%)	2012 (n=514) Casos (%)	
Antecedente de vacunación					
Si	54 (6.10)	101 (17.69)	33 (12.04)	59 (11.48)	247 (11.21)
No	790 (93.60)	17.69 (82.14)	240 (87.59)	416 (80.93)	1,915 (86.93)
Se ignora	0 (0.00)	1 (0.18)	(6.93)	39 (7.59)	41 (1.86)

Fuente: Base de datos de casos sospechosos de influenza de la UVEH, INER. 2009-2012

8.2. Análisis bivariado entre casos positivos y negativos a Influenza A (H1N1).

En el análisis bivariado se contemplan los resultados de RT-PCR (ver tabla 7) para así obtener las variables clínicas y epidemiológicas estadísticamente significativas entre los casos positivos versus casos negativos (los casos sospechosos con prueba positiva y negativa a RT-PCR, respectivamente). En la tabla 17 se muestran las características generales entre casos positivos y casos negativos de Influenza A (H1N1) en el periodo de estudio, en el INER. De estas resultaron significativas; el sexo masculino, edad de 60 o más años, y la ocupación de chofer.

Tabla 17. Características generales entre casos positivos y casos negativos de Influenza A (H1N1), INER 2009-2012.

Características	Positivos (n= 515) No (%)	Negativos (n=746) No. (%)	Valor p*
Sexo			
Femenino	188 (36.5)	336 (45.04)	0.003
Masculino	327 (63.5)	410 (54.96)	
Edad			
Media	37.86	38.89	
menores de 9 años	53 (10.29)	90 (12.06)	0.329
10 a 19 años	25 (4.85)	35 (4.69)	0.894
20 a 29 años	74 (14.37)	106 (14.21)	0.936
30 a 39 años	114 (22.14)	146 (19.57)	0.268
40 a 49 años	104 (20.19)	140 (18.77)	0.528
50 a 59 años	95 (18.45)	121 (16.22)	0.302
60 años o más	50 (9.71)	108 (9.71)	0.012
Entidad Federativa			
D.F. y Edo. de México	490 (95.15)	690 (92.49)	0.129
Otros Edos. De la Republica	23 (4.47)	48 (6.43)	0.129
Se desconoce entidad	2 (0.39)	8(1.07)	
Ocupación			
Lactante/menor	41 (7.96)	88 (11.80)	0.086
Hogar/Discapacitado/Jubilado/Desempleado	122 (23.69)	199 (26.68)	0.231
Empleados/Obreros/Oficios	149 (28.93)	181(24.26)	0.064
Estudiante	77 (10.32)	47 (9.13)	0.483
Profesionistas	26 (5.05)	34 (4.56)	0.687
Chofer	41 (53.25)	36 (46.75)	0.022
Comerciante	62 (43.06)	82 (56.94)	0.566
Personal de Salud	8 (1.55)	21 (19.57)	0.142

El valor de p* se refiere a los totales sin dividir por año, cada valor se refiere a la diferencia con respecto al resto de las categorías para cada variable respectiva.

*p<0.05 se refiere a valor estadísticamente significativo

Fuente: Base de datos de casos sospechosos de influenza de la UVEH, INER. 2009-2012

La mediana en los días de diferencia entre el inicio de los síntomas y la fecha de hospitalización para los casos positivos y negativos fue de 5 días. La media de los casos positivos fue de 6.18 días con una desviación estándar de 5.34 y para los casos negativos fue de 8.19 días con una desviación estándar de 14.16, al comparar las medianas se obtuvo un valor de $p=0.673$, por lo tanto existe una diferencia de medianas de ser caso positivo versus caso negativo.

Se presentaron los siguientes síntomas en los casos positivos a Influenza A (H1N1) versus los casos negativos, se muestra en la tabla 18. Como se puede apreciar los síntomas que se muestran significativos ($p<0.05$) son; ataque al estado en general, mialgia, artralgia, lumbalgia y otro síntoma.

Tabla 18. Datos clínicos de los casos positivos y negativos de Influenza A (H1N1), INER 2009-2012

Datos clínicos	Casos		Valor p*
	Positivos (n= 515) No. (%)	Negativos (n=746) No. (%)	
Fiebre			
Si	444 (86.21)	630 (84.45)	0.387
No	71 (13.79)	116 (15.55)	
Cefalea			
Si	263 (51.07)	347 (46.51)	0.112
No	252 (48.93)	399 (53.49)	
Ataque edo. gral.			
Si	306 (59.42)	397 (53.22)	0.029
No	209 (40.58)	349 (46.78)	
Tos seca			
Si	428 (83.11)	627 (84.05)	0.657
No	87 (16.89)	119 (15.95)	
Odinofagia			
Si	145 (28.16)	183 (24.53)	0.149
No	370 (71.84)	563 (75.47)	
Dolor abdominal			
Si	58 (11.26)	60 (8.04)	0.054
No	457 (88.74)	686 (91.96)	
Rinorrea Hialina			
Si	211 (40.97)	274 (36.73)	0.128
No	304 (59.03)	472 (63.27)	
Rinorrea Purulenta			
Si	32 (6.21)	59 (7.91)	0.253
No	483 (93.79)	687 (92.09)	
Inicio súbito			
Si	86 (16.70)	145 (19.44)	0.217
No	429 (83.30)	601 (80.56)	
Postración			
Si	79 (15.34)	115 (15.42)	0.971
No	436 (84.66)	631 (84.58)	
Escalofrío			
Si	133 (25.83)	197 (26.41)	0.817

No	382 (74.17)	549 (73.59)	
Disfonía			
Si	39 (7.57)	65 (8.71)	0.469
No	476 (92.43)	681 (91.29)	
Mialgias			
Si	274 (53.20)	286 (38.34)	0.000
No	241 (46.80)	460 (61.66)	
Artralgias			
Si	238 (46.21)	258 (34.58)	0.000
No	277 (53.79)	488 (65.42)	
Lumbalgias			
Si	47 (9.13)	45 (6.03)	0.038
No	468 (90.87)	701 (93.97)	
Conjuntivitis			
Si	56 (10.87)	67 (8.98)	0.266
No	459 (89.13)	679 (91.02)	
Congestión nasal			
Si	72 (13.98)	116 (15.55)	0.442
No	443 (86.02)	630 (84.45)	
Diarrea			
Si	52 (10.10)	79 (10.59)	0.778
No	463 (89.90)	667 (89.41)	
Dolor torácico			
Si	175 (33.98)	246 (32.98)	0.710
No	340 (66.02)	500 (67.02)	
Trastorno de conciencia			
Si	5 (0.97)	12 (1.61)	0.334
No	510 (99.03)	734 (98.39)	
Disnea			
Si	407 (79.03)	579 (77.61)	0.555
No	108 (20.97)	167 (22.39)	
Cianosis			
Si	94 (18.25)	149 (19.97)	0.446
No	421 (81.75)	597 (80.03)	
Polipnea			
Si	114 (22.14)	187 (25.07)	0.230
No	401 (77.86)	559 (74.93)	
Diaforesis			
Si	45 (8.74)	75 (10.05)	0.434
No	470 (91.26)	671 (89.95)	
Otro síntoma			
Si	267 (51.84)	447 (59.92)	0.004
No	248 (48.16)	299 (40.08)	

*p<0.05 se refiere a valor estadísticamente significativo

Fuente: Base de datos de casos sospechosos de influenza de la UVEH, INER. 2009-2012

El uso de antiviral como terapéutica farmacológica resultó ser significativo ($p=0.009$), es decir, es diferente entre los casos sospechosos con prueba positiva a PCR-RT para Influenza A (H1N1) y casos con prueba negativa, como se muestra en la Tabla 19. El uso de antiviral fue mayor en los casos negativos que en los casos positivos, situación contraria al uso de antibióticos. En ambos casos se desconoce la terapéutica empleada aproximadamente de un tercio de los casos.

Tabla 19. Terapéutica farmacológica empleada en casos positivos y negativos de influenza A (H1N1). INER 2009-2012

Terapéutica farmacológica	Positivos (n= 515) No. (%)	Negativos (n=746) No. (%)	Valor p
Antiviral			
Si	293 (56.89)	504 (67.56)	0.009
No	49 (9.51)	48 (6.43)	
Se ignora	173 (33.59)	194(26.01)	
Antibiótico			
Si	382 (51.21)	225 (43.77)	0.336
No	171 (22.92)	116 (22.57)	
Se ignora	193 (25.87)	173(33.66)	
Otro medicamento			
Si	81 (15.76)	149 (19.97)	0.216
No	149 (28.99)	221 (29.62)	
Se ignora	284 (55.25)	376 (50.40)	

*p<0.05 se refiere a valor estadísticamente significativo

Fuente: Base de datos de casos sospechosos de influenza de la UVEH, INER. 2009-2012

La ventilación mecánica, como parte fundamental del tratamiento y soporte de vida estas es utilizada en un 36.89% en los casos positivos de influenza A (H1N1) y resultado estadísticamente significativa (P=0.003) en comparación con los casos negativos donde se utilizó en un 28.95%.

Tabla 20. Requerimiento de ventilación mecánica en casos positivos y negativos de influenza A (H1N1). INER 2009-2012

	Positivos (n= 515) No. (%)	Negativos (n=746) No. (%)	Valor p
Ventilación Mecánica			
Si	190 (36.89)	216 (28.95)	0.003
No	322 (62.52)	527 (70.64)	
Se ignora	3 (0.58)	3 (0.40)	

*p<0.05 se refiere a valor estadísticamente significativo

Fuente: Base de datos de casos sospechosos de influenza de la UVEH, INER. 2009-2012

Las comorbilidades más frecuentes en los casos positivos fueron; otra comorbilidad (33.98%), tabaquismo (25.63%) y obesidad (19.03) y de estas las que resultaron con diferencias estadísticamente significativas al evaluar los casos negativos contra los positivos a Influenza A (H1N1) del INER en el periodo estudiado fueron, VIH, obesidad y otra comorbilidad. (Ver tabla 21)

Tabla 21. Comorbilidades en casos positivos y negativos a influenza A (H1N1). INER 2009-2012

Comorbilidad	Positivos (n= 515) No. (%)	Negativos (n=746) No. (%)	Valor p
Diabetes			
Si	48 (9.32)	63 (8.45)	0.590
No	467 (90.68)	683 (91.55)	
EPOC			
Si	12 (2.33)	25 (3.35)	0.291
No	503 (97.67)	721 (96.65)	
Asma			
Si	44 (8.54)	85 (11.39)	0.101
No	471 (91.46)	661 (88.61)	
Inmunosupresión			
Si	6 (1.17)	14 (1.88)	0.320
No	509 (98.83)	732 (98.12)	
Tabaquismo			
Si	132 (25.63)	173 (23.19)	0.320
No	383 (74.37)	573 (76.81)	
VIH			
Si	14 (2.72)	60 (8.04)	0.000
No	501 (97.28)	686 (91.96)	
Obesidad			
Si	98 (19.03)	104 (13.94)	0.021
No	412 (80.00)	624 (83.65)	
Se desconoce	5 (0.97)	18 (2.41)	
Otra comorbilidad			
Si	175 (33.98)	287 (38.47)	0.003
No	332 (64.47)	381 (51.07)	
Se desconoce	8 (1.55)	78 (10.46)	

p<0.05 se refiere a valor estadísticamente significativo

Fuente: Base de datos de casos sospechosos de influenza de la UVEH, INER. 2009-2012

En cuanto al antecedente epidemiológico de vacunación se observó que el 93.2 % de los casos que resultaron positivos no tenían el antecedente de haberse vacunado contra influenza A (H1N1), esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p \leq 0.001$) (Ver tabla 22).

Tabla 22. Antecedente de vacunación contra influenza en casos positivos y negativos con Influenza A H1 N1, INER 2009-2012

	Positivos (n= 515) No. (%)	Negativos (n=746) % No. (%)	Valor p
Antecedente de vacunación			
Si	34 (6.60)	96 (12.87)	0.000
No	480 (93.20)	620 (83.11)	
Se ignora	1 (0.19)	30 (4.02)	

p<0.05 se refiere a valor estadísticamente significativo

Fuente: Base de datos de casos sospechosos de influenza de la UVEH, INER. 2009-2012

Se obtuvieron las RMs crudas para cada una de las variables que resultaron estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$), estas se presentan en la tabla 23. Así se obtuvo lo siguiente; tener como ocupación chofer resultó como factor de riesgo para ser caso positivo a Influenza A (H1N1), ya que esta presentó una RM de 1.75 (IC 95%; 1.07 – 2.8), es decir, tener de ocupación chofer aumenta la posibilidad de ser caso positivo de Influenza A (H1N1) en un 1.75 veces más en comparación con las otras ocupaciones.

El tener obesidad resultó como factor de riesgo para caso positivo ya que esta presentó una RM de 1.42 (IC 95%; 1.04 - 1.95), es decir, el tener obesidad aumenta la posibilidad de ser caso positivo de Influenza A (H1N1) en un 1.42 veces más en comparación de los que no lo son.

El RM entre hombres y mujeres también fue estadísticamente significativo, en donde el riesgo 1.42 veces mayor en los hombres que en comparación con las mujeres.

Por otro lado, ser mayor de 60 años, y tener antecedente de vacunación resultaron factores protectores a ser caso positivo de Influenza A (H1N1). Específicamente, los pacientes de 60 años o más, lo disminuyen en un 36.48% la posibilidad de ser caso positivo, la vacunación disminuye en un 54.26% la posibilidad de ser caso positivo de Influenza A (H1N1). El presentar otra comorbilidad disminuye en un 30.03% ser caso positivo de Influenza A (H1N1). Ser paciente con VIH se asoció de manera protectora con ser caso positivo, en un 68.06% la posibilidad de ser caso positivo de Influenza A (H1N1).

La ventilación mecánica se incluyó como variables asociada a ser caso positivo de influenza A (H1N1), por considerar que si se presenta en un paciente esta aumenta en 1.43 veces más, en comparación con los que no requieren ventilación mecánica.

Tabla 23. Factores asociados a ser caso positivo a Influenza A (H1N1), INER 2009-2012

Variables	RM*	I.C al 95%	Valor p
Sexo (Hombre)	1.425	1.125 - 1.807	0.003
Edad(60 o más)	0.635	0.435 - 0.917	0.012
Ocupación (Chofer)	1.754	1.075 - 2.870	0.022
VIH	0.319	0.163 - 0.586	0.000
Obesidad	1.427	1.041 - 1.953	0.021
Vacunación	0.457	0.294 - 0.697	0.000
Otras comorbilidad	0.699	0.546 - 0.894	0.003
Ventilación mecánica	1.439	1.124 - 1.841	0.003

*RM; razón de Momios crudas para cada uno de las variables estadísticamente significativas

Fuente: Base de datos de casos sospechosos de influenza de la UVEH, INER. 2009-2012

8.3. Análisis multivariado

Se construyó un modelo de regresión logística en donde se incluyeron las variables estadísticamente significativas y variables con plausibilidad biológica que explican y se asocian a ser un caso positivo de Influenza A (H1N1).

Analizando distintos modelos donde se encontró el que mejor ajustaban las variables y el que más explicaba ser un caso positivo a Influenza A (H1N1), el modelo que resulto más parsimonioso incluyó las siguientes variables; sexo (masculino), edad (60 años o más), VIH(+), y vacunación. Este se presenta la tabla 24.

Tabla 24. Modelo multivariado. Casos de Influenza A (H1N1) en el INER 2009-2012

Variables	RM	Error Estándar	Z	P> z	IC 95%	
Sexo (hombre)	1.5331	0.1860	3.51	0.000	1.2072	1.9435
60 años o más	0.6384	0.1187	-2.41	0.016	0.4433	0.9193
VIH	0.2511	0.0775	-4.48	0.000	0.1371	0.4599
Vacunación	0.3908	0.0698	-5.26	0.000	0.2754	0.5547

Éste modelo explica el 4.34% de los casos positivos a Influenza A (H1N1) y resulta ser el más parsimonioso y estadísticamente significativo ($p \leq 0.000$). La fuerza de asociación no varió para los RMs comparado con el análisis bivariado. (Ver tabla 23)

Cabe mencionar que al incluir al modelo la variable obesidad y ocupación de chofer en ambas hubo modificación de efecto entre las variables y ya no eran estadísticamente significativas, además de que no contribuían a explicar la enfermedad. Específicamente la ocupación de chofer al ser ajustada por sexo, está ya no resultaba estadísticamente significativa.

La prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow en este modelo se obtuvo fue de 0.88, con un valor $p = 0.6433$.

8.4. Complicaciones en los casos positivos de Influenza A (H1N1) en pacientes hospitalizados en el INER

De los 515 casos positivos encontrados en la base de datos de la UVEH, se encontraron 451 (87.57%) registro en el departamento de bioestadística del INER, se obtuvo la siguiente información. Las complicaciones agudas en pacientes con prueba positiva para Influenza A (H1N1) fueron de la siguiente manera de los 451 pacientes que tenían registro en la base de morbilidad del INER, sólo 38 (8.43%) no presentó ninguna complicación, 413 (91.57%) presentó una complicación, 201 (44.56%) presentó dos complicaciones, 51 (11.30%) de los pacientes presentaron hasta tres complicaciones y 11 (2.43%) presentaron cuatro complicaciones. En la tabla 25 se muestran las 676 complicaciones presentadas en los casos positivos de Influenza.

Es importante señalar el alto porcentaje (86.9%) que representan las complicaciones del aparato respiratorio, le siguen las infecciones bacterianas secundarias con el 5.3%, en el tercer lugar se encuentra la Insuficiencia Renal Aguda con un 2.8%, por mencionar las de más elevada frecuencia en los pacientes atendidos por el INER, durante este periodo de estudio,

Tabla 25. Complicaciones de casos positivos de Influenza A (H1N1) en el INER 2009-2012

Complicaciones	n=676	
	Frecuencia	%
Vías respiratorias superiores	13	1.92
Sinusitis	2	0.30
Rinitis	11	1.63
Vías respiratorias inferiores	569	84.17
Neumonía	296	43.79
Bronquitis	2	0.30
Edo. Asmático	59	8.73
Insuficiencia respiratoria	167	24.70
Neumotórax, ptoórax/ derrame	17	2.51
Hipertensión pulmonar	6	0.89
Enfermedades obstructivas pulmonares	10	1.48
Trombo embolia pulmonar	3	0.44
Otros trastornos pulmonares	9	1.33
Enfermedades cardíacas	3	0.44
Insuficiencia Cardíaca Congestiva	1	0.15
Infarto Agudo de Miocardio	2	0.30
Trastornos musculo esqueléticos	13	1.92
Miopatías	13	1.92
Enfermedades neurológicas	17	2.51
Estado epiléptico	3	0.44
Delirium/demencia	9	1.33
Enfermedad cerebro vascular	5	0.74
Enfermedades Renales	19	2.81
Insuficiencia Renal Aguda	19	2.81
Infecciones bacterianas secundarias	34	5.03
Otras complicaciones	8	1.19
Trastorno de líquidos y acido-base	7	1.04
Pancreatitis aguda	1	0.15

Fuente: Base de datos de morbi-mortalidad del INER. 2009-2012

En cuanto a sus días de estancia hospitalaria a media fue de 12.11 días con una desviación estándar de 10.95, con un rango que va de un día hasta 75 días de hospitalización. El un 10% de estos pacientes duran hasta 4 días hospitalizados, el 25% 5 días, un 50% 8 días, un 75% 14 días y el 90% de los pacientes dura hospitalizados hasta 26 días.

En cuanto al su motivo de egreso de los 451 de los pacientes con registro, el 85.14% fue por mejoría, el 12.86% por defunción, el 1.11% por alta voluntaria, 0.67% por traslado y un 0.22% por máximo beneficio. (Ver tabla 26)

Tabla 26. Motivo de egreso en pacientes positivos a Influenza A (H1N1), INER 2009-2012

Motivo de egreso	Frecuencia	%	% Acumulado
Mejoría	384	85.14	85.14
Defunción	58	12.86	98.00
Voluntario	5	1.11	99.11
Traslado	3	0.67	99.78
Máximo Beneficio	1	0.22	100.00

Fuente: Base de datos de morbi-mortalidad del INER. 2009-2012.

La tasa de letalidad de influenza A (H1N1) en el INER 2009-2012 es:

$$\text{La tasa de letalidad de influenza A (H1N1)} = \frac{\text{No. De defunciones por influenza en el INER 2009-2012}}{\text{No. De casos positivos de Influenza en el INER 2009-2012}}$$

$$\text{La tasa de letalidad de influenza A (H1N1)} = \frac{58 \text{ (confirmados)}}{451 \text{ (Positivos con registro)}} = 0.1286$$

La tasa de letalidad de Influenza A (H1N1) en el INER de 2009 a 2012 fue de 12.86 muertes por cada 100 casos positivos de Influenza A (H1N1). En la tabla 27, se especifica por años la tasa de letalidad influenza A (H1N1) en el INER.

Tabla 27. Tasa de letalidad por Influenza A (H1N1), INER 2009-2012

Año	casos	Defunciones	Tasa de letalidad*
2009	291	35	12.02
2010	56	13	23.21
2011	2	0	0.00
2012	102	10	9.80
Total	451	58	12.86

*Tasa de letalidad por cada 100 casos positivos de Influenza

Fuente: Base de datos de morbi-mortalidad del INER. 2009-2012.

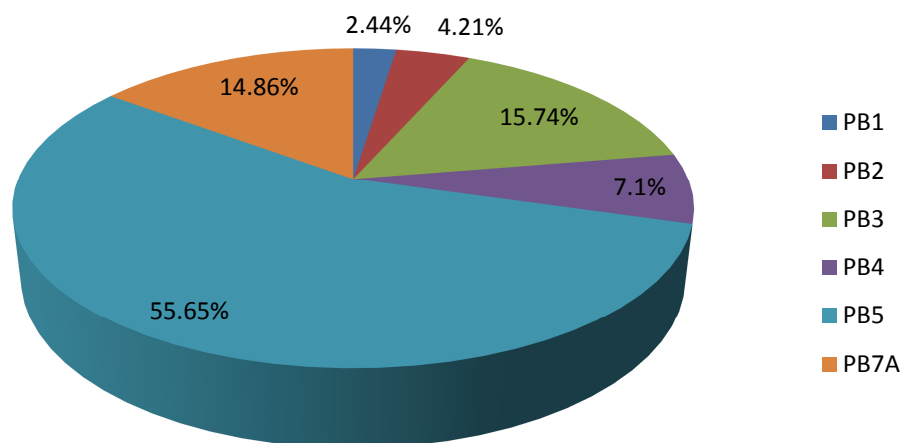
Tasa de letalidad de Influenza A (H1N1) en el INER de 2009 a 2012 fue de 12.86 muertes por cada 100 casos positivos de Influenza A (H1N1). De las muertes registradas el 63.79% fueron hombres y el 36.21% mujeres. La media de edad era de 45.3 años, con una desviación estándar de 15.49 años. Pero el grupo etario que más registró muertes fue el de quinta década de la vida.

Sus ocupaciones fueron las siguientes; el 25.86% eran empleados, 25.86% se dedicaban al hogar, el 24.14 % eran comerciantes o chofer, el 10.34% era lactante, el 6.90% profesionista, el 5.17% estudiantes y el 1.72% eran personal de salud. La media en los días de diferencia entre el inicio de síntomas y la fecha de hospitalización fue de 7.25 días. El 65.52 % provenía del Distrito Federal, 31.03% del Estado de México, el 1.72% de Guanajuato y el 1.72% de Hidalgo. De estos solo el 3.45% tenía el antecedente de vacunación.

Las comorbilidades presentes en estos casos de fallecimientos fueron en orden descendente; tabaquismo (36.21%), obesidad (15.52%) diabetes mellitus (13.79%), asma (5.17%), VIH (5.17) EPOC (3.45%), inmunosupresión (3.45%).

Los servicios que más atienden a este tipo de pacientes en el INER es el pabellón 5 con el 55.65%, le sigue el pabellón 3 con el 15.74%, el pabellón 7A con el 14.86%, el pabellón 4 con el 7.10% el pabellón 2 con el 4.21% y por último el pabellón 1 con el 2.44%.(ver gráfico 13) El 86.21% requirió de apoyo mecánico ventilatorio. La media de estancia hospitalaria en los pacientes que fallecieron fue de 13.82 días, con una desviación estándar de 12 días.

Grafico 13. Porcentaje de uso de los diferentes servicios clínicos del INER donde se atienden los casos positivos de Influenza A (H1N1) 2009-2012.



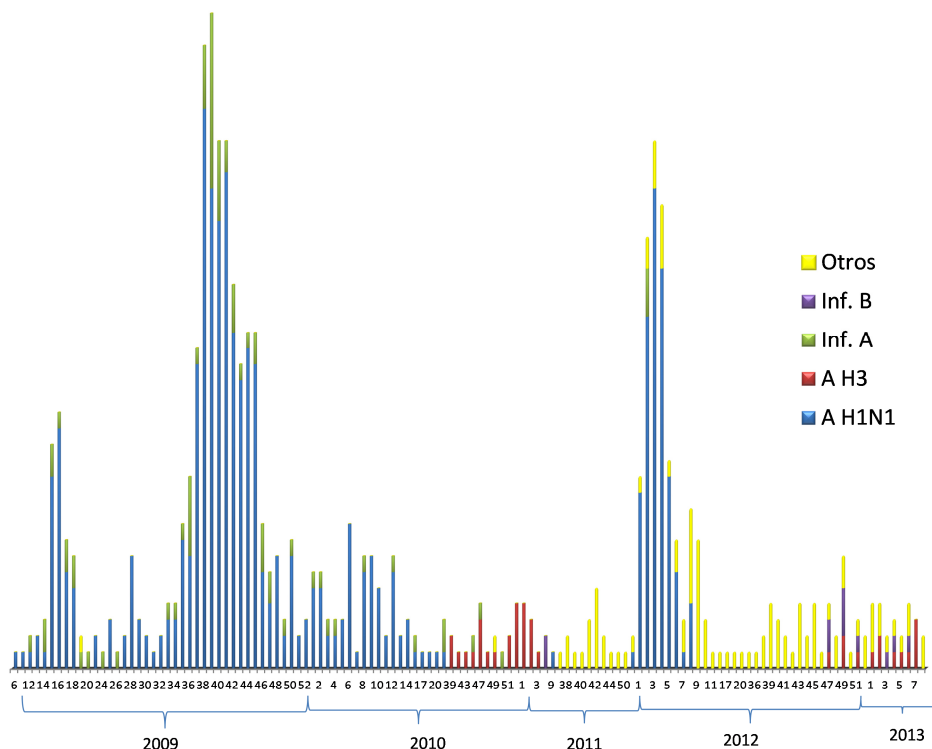
Fuente: Base de datos de morbi-mortalidad del INER. 2009-2012.

8.5. Análisis de Influenza por temporada invernal

Se analizó desde la temporada invernal del 2008-2009 hasta la temporada invernal 2012-2013. Cabe mencionar que la temporada invernal de 2008 que inicio en la semana 40 hasta la semana 11 de 2009, se encuentra incompleta, ya que antes no se contaba con un registro de la enfermedad y esta inicia en la semana epidemiológica 6, donde se presentó el primer. Se encontraran un total de 2301 casos sospechosos de Influenza de los cuales 515 fueron positivo a Influenza A (H1N1), 104 positivos a otros virus respiratorios, 11 casos de Influenza B, Influenza A 74, Influenza A H3N2 son 37, 780 casos negativos y 780 se desconoce su resultado o no se realizó prueba confirmatoria. Se presenta su distribución por semanas epidemiológicas en el siguiente gráfico.

(Ver Gráfico 14)

Grafico 14. Distribución de Casos sospechosos de Influenza por semanas epidemiológicas en el INER 2009-2013



Fuente: Base de datos de casos sospechosos de influenza, INER. 2009-2013

Si bien en la gráfica anterior encontramos a todos los casos sospechosos de Influenza, en el análisis posterior solo se tiene contempladas los casos positivos a Influenza A (H1N1), que se presentaron en las temporadas invernales (es decir, solo en las semanas epidemiológicas consideradas en la temporada invernal del periodo 2009 a 2013).

Al realizar el análisis de los resultados excluyendo aquellos casos que no caen en temporada invernal, se obtuvo un total de 1,560 casos sospechosos de los cuales; 330 son positivos a Influenza A (H1N1), 32 Influenza A, 35 Influenza A H3N2, 11 Influenza B, 87 positivo a otros virus respiratorios, negativos 489 y 596 se desconoce. Los resultados de laboratorio de los casos sospechosos de Influenza en el mismo periodo, los casos positivos a Influenza A (H1N1) oscila entre el .73% hasta 39.8 % (Ver tabla 28)

Tabla 28. Resultado de RT-PCR de casos sospechosos de Influenza por temporada invernal. INER 2009-2013

	Año					Total (n=1560) (%)
	2008-2009 (n=2) Casos (%)	2009-2010 (n=635) Casos (%)	2010-2011 (n=303) Casos (%)	2011-2012 (n=404) Casos (%)	2012-2013 (n=216) Casos (%)	
Resultado RT-PCR						
Influenza A (H1N1)	2(100.00)	215 (33.86)	1 (0.33)	112 (27.72)	0(0.00)	330 (21.15)
Influenza A	0 (0.00)	26 (4.09)	3 (.99)	3 (0.74)	0(0.00)	32 (2.05)
Influenza B	0 (0.00)	0 (0.00)	2(0.66)	0 (0.00)	9(4.17)	35(2.24)
Influenza A H3N2	0 (0.00)	0 (0.00)	22 (7.26)	0(0.00)	13(6.02)	11 (0.71)
Otros virus respiratorios	0 (0.00)	0 (0.00)	1(0.33)	47 (11.63)	39(18.06)	87 (5.58)
Negativo	0 (0.00)	210 (33.07)	96(31.68)	112(27.72)	71(32.87)	489 (31.35)
No se realizó/ Se desconoce	0 (0.00)	184 (28.98)	178 (58.75)	130(32.18)	84(38.89)	576 (36.92)

Fuente: Base de datos de casos sospechosos de influenza, INER. 2009-2013

En la Tabla 29, se presentan por temporada invernal las características generales de los casos positivos a Influenza A (H1N1) por cada una de las temporadas invernales (cabe mencionar que la temporada invernal 2012-2013, no se presentaron casos).

Tabla 29. Características demográficas de casos positivos de influenza A (H1N1) por temporada invernal. INER 2009-2013.

Características	Año				Valor p Total
	2008-2009 (n=2) Casos (%)	2009-2010 (n=215) Casos (%)	2010-2011 (n=1) Casos (%)	2011-2012 (n=112) Casos (%)	
Sexo					
Femenino	0 (0.00)	89(41.40)	0(0.00)	42(37.50)	0.027
Masculino	2(100.00)	126(58.60)	1(100.0)	70 (62.50)	
Edad					
Media	53	37.02	49	37.85	
menores de 9 años	0 (0.00)	24(11.16)	0 (0.00)	16 (14.29)	0.747
10 a 19 años	0 (0.00)	12(5.58)	0 (0.00)	6 (5.36)	0.363
20 a 29 años	0 (0.00)	30(13.95)	0 (0.00)	15(13.39)	0.979
30 a 39 años	0 (0.00)	48(22.33)	0 (0.00)	19(16.96)	0.597
40 a 49 años	1 (50.00)	40(18.60)	1(100.00)	18(16.07)	0.600
50 a 59 años	1(50.00)	42(19.53)	0 (0.00)	23(20.54)	0.519
60 años a más	0(0.00)	19(8.84)	0 (0.00)	15(13.39)	0.031
Entidad Federativa					
D.F. y Edo. de México	2(100.00)	203(94.42)	1(100.00)	105(93.75)	
Otros Edos. De la Republica	0 (0.00)	12(5.58)	0(0.00)	7(6.25)	
Ocupación					
Lactante/menor	1(50.00)	19(8.84)	0(0.00)	12(10.71)	0.079
Hogar/Discapacitado/Jubilado/ o/ Desempleado	0(0.00)	59(27.44)	0(0.00)	22 (19.64)	0.357
Empleados/Obreros/Oficios	0(0.00)	57(26.51)	1(100.00)	30(26.79)	0.562
Estudiante	0(0.00)	22(10.23)	0(0.00)	13(11.61)	0.523
Profesionistas	0(0.00)	7(3.26)	0(0.00)	9(8.04)	0.544
Chofer/Comerciante	1(50.00)	49(22.79)	0(0.00)	23 (20.54)	0.206
Personal de Salud	0(0.00)	2(0.93)	0(0.00)	3(2.68)	0.602

El valor de p se refiere a los totales sin dividir por año, cada valor se refiere a la diferencia con respecto al resto de las categorías para cada variable respectiva.

*p<0.05 se refiere a valor estadísticamente significativo

Fuente: Base de datos de casos sospechosos de influenza, INER. 2009-2013

Los casos positivos a Influenza A (H1N1) se presentaron con mayor frecuencia en el sexo masculino con un porcentaje de 58.60 hasta un 100% dependiendo de la temporada invernal, la medida de edad de los casos oscila entre 37.02 hasta 53 años, las entidades federativas de donde acuden los casos son Distrito Federal y Estado de México, las ocupaciones más frecuentes de los casos son; hogar, chofer y empleados. Las características generales que resultaron ser estadísticamente significativas ($p<0.05$) en los casos positivos de Influenza A (H1N1) en las diferentes temporadas invernales son; sexo y edad de 60 o más años.

Para describir el perfil clínico de los casos de Influenza A (H1N1) que se atendieron en el INER en las diferentes temporadas invernales, se muestra en la tabla 30.

Tabla 30. Datos clínicos de los casos positivos de Influenza A (H1N1), por temporada invernal en el INER 2009-2013

Datos clínicos	Año				Valor p
	2008-2009	2009-2010	2010-2011	2011-2012	
	(n=2) Casos (%)	(n=215) Casos (%)	(n=1) Casos (%)	(n=112) Casos (%)	
Fiebre					
Si	1 (50.00)	188 (87.44)	1 (100.00)	94 (83.93)	0.242
No	1 (50.00)	27 (12.56)	0 (0.00)	18 (16.06)	
Cefalea					
Si	0 (0.00)	114 (53.02)	1 (100.00)	48 (42.86)	0.286
No	2 (100.00)	101 (46.98)	0 (0.00)	64 (57.14)	
Ataque al estado general					
Si	1 (50.00)	143 (66.51)	1 (100.00)	65 (58.04)	0.007
No	1 (50.00)	72 (33.49)	0 (0.00)	47 (41.96)	
Tos seca					
Si	2 (100.00)	180 (83.72)	1 (100.00)	92 (82.14)	0.404
No	0 (0.00)	35 (16.28)	0 (0.00)	20 (17.86)	
Ardor de garganta					
Si	1 (50.00)	57 (26.51)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.395
No	1 (50.00)	158 (73.49)	1 (100.00)	1 (100.00)	
Odinofagia					
Si	0 (0.00)	76 (35.35)	0 (0.00)	27 (24.11)	0.049
No	2 (100.00)	139 (64.65)	1 (100.00)	85 (75.89)	
Dolor abdominal					
Si	0 (0.00)	34 (15.81)	0 (0.00)	8 (7.14)	0.002
No	2 (100.00)	181 (84.19)	1 (100.00)	104 (92.86)	
Rinorrea Hialina					
Si	0 (0.00)	97 (45.12)	1 (100.00)	54 (48.21)	0.079
No	2 (100.00)	118 (54.88)	0 (0.00)	58 (51.79)	
Rinorrea Purulenta					
Si	0 (0.00)	18 (8.37)	0 (0.00)	3 (2.68)	0.332
No	2 (100.00)	197 (91.63)	1 (100.00)	109 (97.32)	
Inicio súbito					
Si	0 (0.00)	46 (21.40)	0 (0.00)	17 (15.18)	0.276
No	2 (100.00)	169 (78.60)	1 (100.00)	95 (84.82)	
Postración					
Si	0 (0.00)	36 (16.74)	0 (0.00)	11 (9.82)	0.463
No	2 (100.00)	179 (83.26)	1 (100.00)	101 (90.18)	
Escalofrío					
Si	0 (0.00)	57 (26.51)	0 (0.00)	32 (28.57)	0.396
No	2 (100.00)	158 (73.49)	1 (100.00)	80 (71.43)	
Disfonía					
Si	0 (0.00)	16 (7.44)	0 (0.00)	8 (7.14)	0.601
No	2 (100.00)	199 (92.56)	1 (100.00)	104 (92.86)	
Mialgias					

INER, 2009-2012		INFLUENZA A (H1N1)			
Si	0 (0.00)	113 (52.56)	1 (100.00)	50 (44.64)	0.001
No	2 (100.00)	102 (47.44)	0 (0.00)	62 (55.36)	
Artralgias					
Si	0 (0.00)	101 (46.98)	1 (100.00)	50 (44.64)	0.004
No	2 (100.00)	114 (53.02)	0 (0.00)	62 (55.36)	
Lumbalgias					
Si	0 (0.00)	22 (10.23)	0 (0.00)	13 (11.61)	0.014
No	2 (100.00)	193 (89.77)	1 (100.00)	99 (88.39)	
Conjuntivitis					
Si	0 (0.00)	23 (10.70)	1 (100.00)	18 (16.07)	0.019
No	2 (100.00)	192 (89.30)	0 (0.00)	94 (83.93)	
Congestión nasal					
Si	0 (0.00)	32 (14.88)	1 (100.00)	21 (18.75)	0.693
No	2 (100.00)	183 (85.12)	0 (0.00)	91 (81.25)	
Diarrea					
Si	0 (0.00)	27 (12.56)	0 (0.00)	7 (6.25)	0.807
No	2 (100.00)	188 (87.44)	1 (100.00)	105 (93.75)	
Dolor torácico					
Si	0 (0.00)	83 (38.60)	0 (0.00)	45 (40.18)	0.157
No	2 (100.00)	132 (61.40)	1 (100.00)	67 (59.82)	
Trastorno de conciencia					
Si	0 (0.00)	1 (0.47)	0 (0.00)	4 (3.57)	1.00
No	2 (100.00)	214 (99.53)	1 (100.00)	108 (96.43)	
Otro síntoma					
Si	1 (50.00)	40 (18.60)	0 (0.00)	95 (84.82)	0.000
No	1 (50.00)	175 (81.40)	1 (100.00)	17 (15.18)	

*Abreviaturas:

SD; sin datos en este año este síntoma no se registro

*p<0.05 se refiere a valor estadísticamente significativo

Fuente: Base de datos de casos sospechosos de influenza, INER. 2009-2013

Los síntomas estadísticamente significativos ($p<0.05$) en los casos positivos de Influenza A (H1N1) que se presentan en las diferentes temporadas invernales fueron; odinofagia, dolor abdominal, mialgias, artralgias, lumbalgias, conjuntivitis y otro síntoma. Estos síntomas no forman parte de la definición operacional de caso sospechoso de influenza.

En el tratamiento que reciben los casos positivos a Influenza A (H1N1) en las diferentes temporadas invernales, se utilizaron; antivirales, antibióticos y otro tipo de medicamentos (AINEs, diuréticos, antimicóticos, inhibidores de la bomba de protones, etc.), su distribución se muestra en la tabla 31. El uso de antivirales por temporadas invernales se comporta de manera diferente, ya que al inicio de la

pandemia es nulo pero en la última temporada de 2011-2012, se tienen un 97.32% de uso e incluso se utiliza más que los antibióticos.

Tabla 31. Terapéutica farmacológica empleada en casos de influenza A (H1N1), por temporadas invernales en el INER 2009-2013

Terapéutica farmacológica	Año				Valor p
	2008-2009	2009-2010	2010-2011	2011-2012	
	(n=2)	(n=215)	(n=1)	(n=112)	
	Casos (%)	Casos (%)	Casos (%)	Casos (%)	
Antiviral					
Si	0 (0.00)	57 (26.51)	1 (100.00)	109 (97.32)	0.00
No	0 (0.00)	29 (13.49)	0 (0.00)	2 (1.79)	
Se ignora	2 (100.00)	129 (60.00)	0 (0.00)	1 (0.89)	
Antibiótico					
Si	0 (0.00)	33 (15.35)	1 (100.00)	100 (89.29)	0.00
No	0 (0.00)	53 (24.65)	0 (0.00)	11 (9.82)	
Se ignora	2 (100.00)	129 (60.00)	0 (0.00)	1 (0.89)	
Otro medicamento					
Si	0 (0.00)	50 (23.26)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.00
No	0 (0.00)	36 (16.74)	1 (100.00)	0 (0.00)	
Se ignora	2 (100.00)	129 (60.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	

*Abreviaturas:

SD; sin datos en este año este síntoma no se registro

*p<0.05 se refiere a valor estadísticamente significativo

Fuente: Base de datos de casos sospechosos de influenza, INER. 2009-2013

La ventilación mecánica, como parte fundamental del tratamiento y soporte de vida en los casos positivos de influenza A (H1N1) por temporadas invernales es muy variada y este oscila desde que no se requiere hasta un 50%. (Ver tabla 32) y resultado ser estadísticamente significativa (p=0.005).

Tabla 32. Requerimiento de ventilación mecánica en casos de influenza A (H1N1), por temporadas invernales en el INER 2009-2013

	Año				Valor p
	2008-2009	2009-2010	2010-2011	2011-2012	
	(n=844)	(n=571)	(n=274)	(n=514)	
	Casos (%)	Casos (%)	Casos (%)	Casos (%)	
Ventilación Mecánica					
Si	1 (50.00)	87 (40.47)	0 (0.00)	27 (24.11)	0.005
No	1 (50.00)	125 (58.14)	1 (100.00)	85 (75.89)	
Se ignora	0 (0.00)	3 (1.40)	0 (0.00)	0 (0.00)	

*p<0.05 se refiere a valor estadísticamente significativo

Fuente: Base de datos de casos sospechosos de influenza, INER. 2009-2013

Las comorbilidades que resultaron se estadísticamente significativas (p<0.05) para los casos de Influenza A (H1N1), por temporadas invernales en el INER 2009-2013, fueron VIH, obesidad y otra comorbilidad. (Ver tabla 33)

Tabla 33. Comorbilidades en casos de influenza A (H1N1), por temporadas invernales en el INER 2009-2013

Comorbilidad	Año				Valor p
	2008-2009 (n=844) Casos (%)	2009-2010 (n=571) Casos (%)	2010-2011 (n=274) Casos (%)	2011-2012 (n=514) Casos (%)	
Diabetes					
Si	0 (0.00)	20 (9.30)	0 (0.00)	10 (8.93)	0.883
No	2 (100.00)	195 (90.70)	1 (100.00)	102 (91.07)	
EPOC					
Si	0 (0.00)	7 (3.26)	0 (0.00)	2 (1.79)	0.242
No	2 (100.00)	208 (96.74)	1 (100.00)	110 (98.21)	
Asma					
Si	0 (0.00)	22 (10.23)	0 (0.00)	13 (11.61)	0.285
No	2 (100.00)	193 (89.77)	1 (100.00)	99 (88.39)	
Inmunosupresión					
Si	0 (0.00)	3 (1.40)	0 (0.00)	3 (2.68)	0.818
No	2 (100.00)	212 (98.60)	1 (100.00)	109 (97.32)	
Tabaquismo					
Si	2 (100.00)	55 (25.58)	0 (0.00)	35 (31.25)	0.590
No	0 (0.00)	160 (74.42)	1 (100.00)	77 (68.75)	
VIH					
Si	0 (0.00)	4 (1.86)	0 (0.00)	2 (1.79)	0.000
No	2 (100.00)	211 (98.14)	1 (100.00)	110 (98.21)	
Obesidad					
Si	0 (0.00)	44 (20.47)	0 (0.00)	19 (16.96)	0.003
No	2 (100.00)	166 (77.21)	1 (100.00)	93 (83.04)	
Se desconoce	0 (0.00)	5 (2.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	
Otra comorbilidad					
Si	0 (0.00)	55 (25.58)	0 (0.00)	74 (66.07)	0.000
No	1 (50.00)	157 (73.02)	1 (100.00)	38 (33.93)	
Se desconoce	1 (50.00)	3 (1.40)	0 (0.00)	0 (0.00)	

*p<0.05 se refiere a valor estadísticamente significativo

Fuente: Base de datos de casos sospechosos de influenza, INER. 2009-2013

En cuanto al antecedente epidemiológico de vacunación contra Influenza, para los casos positivos de influenza A (H1N1) por temporadas invernales fue estadísticamente significativo ($p=0.000$) y el porcentaje de vacunación en estos casos es bajo de un cero por ciento hasta un 13.39%. (Ver tabla 34).

Tabla 34. Antecedente de vacunación contra influenza en casos de influenza A (H1N1) por temporada invernal en el INER 2009-2013

	Año				Valor p
	2008-2009 (n=2) Casos (%)	2009-2010 (n=635) Casos (%)	2010-2011 (n=303) Casos (%)	2011-2012 (n=404) Casos (%)	
Antecedente de vacunación					
Si	0 (0.00)	9 (4.19)	0 (0.00)	15 (13.39)	0.000
No	2 (100.00)	206 (95.81)	1 (100.00)	96 (85.71)	
Se ignora	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.89)	

*p<0.05 se refiere a valor estadísticamente significativo

Fuente: Base de datos de casos sospechosos de influenza, INER. 2009-2013

Se analizaron por separado la razón de momios de cada una de las variables significativas. La obesidad resulto factor de riesgo, ya que esta presenta una RM de 1.4790 (IC 95% 1.0009 – 2.1647, es decir, el tener obesidad aumenta la posibilidad de ser caso positivo de Influenza A (H1N1) en 1.47 veces más en comparación de los que no son obesos: El sexo masculino (RM 1.37 IC95% 0.541 -1.97) .

Los factores que resultaron ser protectores son; la edad (RM 0.62 IC95% 0.39 - 0.97) por lo tanto el tener 60 años o más, disminuye en un 37.59% la posibilidad de ser caso positivo de Influenza A (H1N1).

Padecer VIH (+) (RM 0.18 IC95% 0.06 -0.44) condición que disminuye en un 81.28% la posibilidad de ser caso positivo de Influenza A (H1N1).

Contar con el antecedente de vacunación antiinfluenza (RM 0.41 IC95% 0.24- 0.67) disminuyen en un 58.72% la posibilidad de ser caso positivo de Influenza A (H1N1).

Presentar otra comorbilidad (RM 0.77 IC95% 0.57-1.03) disminuye en un 22.72% ser caso positivo de Influenza A (H1N1), Los resultados con mayor detalle se presentan en la Tabla 35.

Tabla 35. Factores asociados para ser caso positivo a Influenza A (H1N1), en temporadas invernales en el INER 2009-2013

Factor	RM	I.C al 95%	Valor de p
Sexo (Hombre)	1.3768	1.541 - 1.9736	0.027
Edad(60 o más)	0.6241	0.3929 - 0.9768	0.031
VIH	0.1872	0.0645 - 0.4488	0.000
Obesidad	1.4790	1.0090 - 2.1647	0.003
Vacunación	0.4128	0.2466 - 0.6724	0.000
Otras comorbilidades	0.7728	0.5764 - 1.0354	0.000

Fuente: Base de datos de casos sospechosos de influenza, INER. 2009-2013

9. Discusión

En este estudio se encontró que los principales factores de riesgo para ser caso positivo a influenza A (H1N1) fueron; obesidad, ocupación de chofer, el sexo masculino y como factores protectores; tener VIH (+), ser mayor de 60 años y el antecedente de vacunación antiinfluenza.

Los resultados de este estudio reflejan que hubo un descenso de los casos de influenza A (H1N1) confirmados justo a la semana 30 de 2010 lo cual coincide en parte con lo reportado por la Secretaría de Salud, cuya semana reportada es a la semana 14, ambas coinciden con el pico en la semana 5 de 2012.

Los síntomas que se presentan con más frecuencia en los casos positivos a Influenza A (H1N1) comparado con los casos sospechosos y negativos, son; fiebre, cefalea, el ataque al estado en general, odinofagia, dolor abdominal, rinorrea hialina, mialgias, artralgias, lumbalgias, conjuntivitis, dolor torácico y disnea. De estos, sólo se encontró una asociación significativa ($p < 0.05$), en mialgias, artralgias, y el ataque al estado en general. Dicha sintomatología contrasta a lo publicado por el Comité de Consulta de la OMS donde se abordan los aspectos clínicos de la pandemia de la infección por influenza A (H1N1) en 2009, debido a que se identificó en la mayoría de los pacientes presentaba una enfermedad similar a la influenza típica con fiebre y tos, síntomas que a veces se acompañan de dolor de garganta y rinorrea.³⁵ Los cuales también difieren de los encontrados por Poepl y cols en Austria, donde los síntomas más frecuentes fueron: fiebre, tos, fatiga y cefalea.³⁶ Por lo cual no se puede hablar de un patrón sintomatológico típico de esta enfermedad.

Esta diferencia observada se debe a que en su gran mayoría son pacientes que requieren hospitalización o por lo menos observación en sala de urgencias. Por ello el perfil clínico que se muestra, se asemeja a pacientes hospitalizados y/o tratados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), lo cual coincide con los síntomas encontrados en este tipo de pacientes en Canadá por Kumar y cols.,

debido a que la sintomatología reportada fue; fiebre (90,5%), síntomas respiratorios (94,6%), debilidad (55,9%) y mialgias (40,1%), este último síntoma no forma parte clave de la definición operacional de caso de Influenza, pero en este tipo de pacientes se presenta y se asocia de manera significativa.³⁷

La influenza A (H1N1) atacó mayormente a grupos etarios que pertenecen a la tercera y cuarta década de la vida con una media de 37.86 años, el grupo menos afectado fue el de la sexta década de la vida, estos resultados corresponde a lo presentado en la pandemia, en pacientes que requirieron hospitalización³⁷ y con lo reportado en la Secretaría de Salud³².

El grupo menos afectado es de 60 años, que en estudios se han identificado anticuerpos preexistentes que producen una reacción cruzada con el virus pandémico 2009 a consecuencia de una exposición antigénica en alguna etapa anterior de su vida.^{38,39} Este fenómeno podría explicar porque las personas mayores estaban relativamente protegidos contra el nuevo virus, por lo tanto en este estudio tener esta característica resultó factor protector (RM=0.63, IC 95% 0.43-0.9). El grupo etario donde se presentó el mayor número de casos por influenza A (H1N1), corresponde a personas jóvenes de entre 30-49 años, las cuales no disponían de estos anticuerpos y tenían más probabilidades de estar infectadas.

Se encontraron diferencias en las prevalencias en cuanto al género, siendo más elevada y estadísticamente significativo en el sexo masculino, mostrándolo como un factor de riesgo (RM 1.42 IC95% 1.12-1.80), sin embargo cuando se evaluó por ocupación, el grupo de mayor riesgo fue el de chofer o taxista (RM 1.75 IC95% 1.07-2.87), un hallazgo nuevo que pudiera explicarse por la aglomeración de personas en espacios reducidos, donde el número de reproducción básica aumenta de 1.3 -1.7.³⁸ hasta 3.0- 3.6³⁵, en situaciones de brotes, en entornos más concurridos como son el transporte público, donde existe poca ventilación, condiciones de higiene inadecuadas y hacinamiento, que son factores sociales

reportados en un estudio realizado en España durante la pandemia.⁴⁶ Por lo cual debería considerarse como grupo prioritario para la aplicación de vacuna y evaluar el costo-beneficio en estudios posteriores.

La vacunación como factor protector identificado (RM 0.45, IC 95% 0.31 – 0.71%), solo es una muestra más de la evidencia del beneficio de esta medida preventiva que debe ser reforzada no solo en grupos de riesgo, sino en toda la población general, ya que en este estudio prevalece una tasa de vacunación en promedio del 11%, lo que coincide en lo presentado por Chao y col., donde demostraron que el recibir una vacuna contra la gripe estacional inactivada da lugar a una probabilidad significativamente menor de infección por Influenza A (H1N1), tanto para niños y adultos (RM 0.3, IC 95% 0.12-0.9).⁴⁰ En otro estudio realizado en México por Garcia-Garcia y col.⁴² donde se evaluó la efectividad de la vacuna trivalente inactivada se obtuvo RM 0.27% (IC 95% 0.11 a 0.66), además se encontró que el no estar vacunado predisponía al ingreso hospitalario, al uso de ventilación mecánica invasiva e incluso a la muerte. Estos datos son semejantes a lo ocurrido en nuestra población, ya que presentaba bajo porcentaje de vacunación (6.6%), un mayor porcentaje de estos requirieron ventilación mecánica (36.86%) y se presentó una elevada mortalidad (12.86%).

La neumonía fue la principal complicación (43.79%) de los casos positivos a Influenza A (H1N1) la cual supera a la reportada en otros estudios que van de entre un 25 a 38 %, de los casos^{37, 38} esta alta frecuencia se debe a que los pacientes acuden al INER de forma tardía, ya que en promedio llegan a los 6 días de haber iniciado la sintomatología, lo que implica ser causa de hospitalización³⁸, un retraso en el diagnóstico y el tratamiento, con un pronóstico menos favorable y con resolución de la enfermedad más lenta^{35, 41, 44.} ya que el virus de Influenza A (H1N1) 2009 se replica en el epitelio bronquial y produce cambios histopatológicos como necrosis en los pulmones, causando neumonitis viral grave.³⁵

Otras complicaciones identificadas en nuestro grupo de pacientes con Influenza A (H1N1) fueron; infección bacteriana secundaria, insuficiencia renal aguda, alteraciones del estado mental (delirium y demencia), alteraciones del equilibrio de líquidos y acido-base, trombo embolia pulmonar, descompensación de enfermedades concomitantes como EPOC o asma, miopatías, entre otras, dichas complicaciones ya reportadas en otros estudios^{37,38}. Cabe recordar que las complicaciones más graves se identificaron en pacientes que requirieron hospitalización y estancia en la UCI. A diferencia de estos estudios, en el nuestro las prevalencias fueron menores. De los hallazgos relevantes en el estudio fue un caso de pancreatitis aguda no documentado hasta el momento en la literatura.

Se encontró una tasa de letalidad del 12.86% la cual es baja si se compara a la reportada en pacientes que requieren hospitalización e ingreso a la UCI, la cual es de 23-27% y del 14-46% respectivamente³⁸, La tasa de letalidad es más alta entre las personas de 50-59 años (31%). y más baja entre los niños. Del total de los fallecimientos el 63.79% fueron hombres y el 36.21% mujeres, por sexo se tuvo una relación de 1.76 defunciones masculinas por cada defunción femenina, pero al comparar las tasas por sexo no se encontraron diferencias significativas ya que en las mujeres fue del 12.57%(21/167) y en hombres fue del 13.02% (37/284) lo que coincide con lo reportado por Kumar en pacientes hospitalizados en la UCI.⁴³

Las comorbilidades asociadas a ser casos positivos de influenza, fueron VIH (+) y obesidad. La primera se identificó como factor protector (RM 0.31 IC95% 0.16-0.58), lo cual no se ha reportado en la literatura, sin embargo en diversos artículos se concluye que no hay evidencia para afirmar que las personas con VIH hayan evolucionado peor que el resto de la población.^{47, 49, 50}. No se puede concluir que esta característica sea un factor protector debido a que los grupos no son proporcionales (ya que existen 14 casos positivos a Influenza A (H1N1) VIH (+) versus 60 casos negativos a Influenza A (H1N1) VIH (+)), además en este grupo la media en recibir atención médica en el INER fue a los 12 días después de haber iniciado la sintomatología, lo cual retrasa la detección del RNA viral por RT-PCR a

través de exudado faríngeo⁴⁹, como prueba confirmatoria de la infección por virus A (H1N1) que dicha prueba debe realizarse en un periodo de seis días a partir del inicio de los síntomas³⁵, ya que el retraso disminuye el porcentaje de detección, existiendo más falsos negativos. Otra causa por la cual no se puede sustentar a VIH (+) como factor protector es que en este estudio no se evaluaron variables que predicen el estado inmunológico que influyen de manera importante en el comportamiento y evolución de la enfermedad como son; su cuenta linfocitaria y carga viral.⁴⁸

La obesidad fue factor de riesgo (RM 1.47 IC95% 1.04-1.95), lo que coincide con lo reportado desde la pandemia por la Secretaria de Salud^{32,33}, y otros estudios realizados en países como Canada³⁷ y Austria³⁶, esta condición aumenta el riesgo de complicaciones y requerimiento de hospitalización.⁴⁵

Finalmente las comorbilidades que se presentan con mayor frecuencia en los fallecimientos fueron; tabaquismo (36.21%), obesidad (15.52%) y Diabetes Mellitus (13.79%), las dos últimas coinciden con lo reportado en la Secretaria de Salud en el año pandémico³², el tabaquismo al igual que las otras comorbilidades identificadas, se ha reportado en diferentes estudios de pacientes graves^{35, 44,45}

Una de las recomendaciones es la de realizar de estudios de casos y controles con pacientes que sobreviven y pacientes infectados que requieren hospitalización, para determinar los riesgos asociados y las comorbilidades subyacentes y así poder cuantificar la asociación.

Identificado la evolución clínica de este tipo de pacientes se puedan generar índices que puedan predecir la evolución clínica y su pronóstico, tomando en cuenta parámetros que se han reportado en la literatura como son; hallazgos de laboratorio (leucocitosis, linfocitopenia, trombocitopenia, etc), niveles de creatinina, lactato deshidrogenasa, procalcitonina, datos de acidosis metabólica, datos clínicos de insuficiencia respiratoria, el uso de ventilación mecánica, etc., por mencionar

los que se han encontrado más relevantes. Ya actualmente los algoritmos de pronósticos usados para neumonía adquirida en la comunidad, tales como CURB-65 y PSI no se pueden aplicar en esta patología.

La limitación general se da por ser un estudio observacional retrospectivo de centro único, además al hecho de que los pacientes que acudieron a éste hospital, eran los casos más graves o bien en los que las manifestaciones clínicas fueron más evidentes. Por ello los hallazgos tienen validez externa limitados en términos de generalizaciones a toda la población mexicana.

10. Conclusiones

El presente estudio refleja el comportamiento del virus de influenza A (H1N1) en una institución de tercer nivel dedicada a las enfermedades respiratorias que funge como lugar de referencia nacional, donde si bien la mayor parte de los pacientes provienen del Distrito federal y área metropolitana, también son referidos de toda la república mexicana.

Los hallazgo más relevantes de la investigación fueron que el perfil clínico los síntomas asociados a esta infección y estadísticamente significativos ($p < 0.05$) fueron; ataque al estado en general, lumbalgias, mialgias y artralgias, son síntomas que no forma parte de la definición operacional de caso de influenza.

Los factores de riesgo son: obesidad, ocupación (chofer) y sexo (masculino). Entre los factores protectores resulto el ser VIH (+), edad mayor a 65 años y el antecedente de haber recibido la vacuna antiinfluenza.

El porcentaje de pacientes que requirieron ventilación mecánica fue mayor y estadísticamente significativo ($p = 0.003$) en los positivos a A (H1N1) en comparación con negativos. Las comorbilidades asociadas estadísticamente a ser un caso positivo a Influenza A (H1N1) fueron: VIH (+) y obesidad.

Los positivos a Influenza A (H1N1) atendidos en el INER, sólo el 8.43% no presenta ninguna complicación y el 91.57% restante presenta por lo menos una o hasta cuatro complicaciones clínicas, de estas las más observadas fueron; las respiratorias (86.9%), seguidas por de infecciones bacterianas secundarias (5.3%), insuficiencia renal aguda (2.8%) y complicaciones neurológicas (2.51%).

La tasa de letalidad de Influenza A (H1N1) en el INER durante 2009-2012 fue del 12.86% por esta enfermedad en el periodo estudiado, siendo esta la segunda causa de egreso hospitalario y presentándose en relación hombre y mujeres 1.8:1 y en el grupo de edad donde se registraron más decesos fue el de 50-59 años (31.03%), y la comorbilidad más frecuente asociada a mortalidad fue tabaquismo (36.21%), su mayor ocupación eran empleados, un 65.62% provenía del Distrito Federal, con una media de estancia hospitalaria de 12.11 días.

Este panorama clínico, epidemiológico, así como la evolución clínica y datos como el uso de ventilación mecánica, la presencia de neumonía o datos de insuficiencia respiratoria que presentan estos pacientes son aspectos que deben ser considerados en el momento del diagnóstico y no solo ser basado base con la definición operacional de la Secretaria de Salud, dicha medida servirá de gran en la labor de discriminación de los pacientes positivos a Influenza.

El virus de Influenza A (H1N1) emergente durante la pandemia de 2009 sigue siendo un reto para la comunidad médica en todo el mundo, debido en primer lugar a la rapidez de difusión, en segundo a que los cuadros clínicos difieren notablemente especialmente entre los pacientes jóvenes previamente sanos, y por la complicación de la enfermedad que puede reflejarse desde la presencia de insuficiencia respiratoria que requiere, desde el inicio apoyo de ventilación mecánica y con elevada mortalidad.

11. Recomendaciones

Dentro de las recomendaciones, se encuentran; el generar un grupo interdisciplinario en el INER y en instituciones afines donde se capacite, organicen y se creen instrumentos para identificar a los casos probables con mayores grados de predicción y precisión. Así mismo el equipo multidisciplinario deberá llevar a cabo una vigilancia activa no solo en la temporada invernal, sino durante todo el año.

Para que la atención médica que se otorga en instituciones de éste tipo (INER o similares), permita diagnóstica y tratar óptimamente la enfermedad por influenza, los clínicos, epidemiólogos, microbiólogos, infectólogos, deben trabajar con las autoridades de salud y entre ellos mismos, con el fin de monitorear y con ello recalcar que la definición operacional de Influenza A (H1N1) vigente, no contempla todos los posibles escenarios clínicos observados en instituciones de tercer nivel, ni se debe depender de la prueba por RT-PCR para su actuación clínica.

Establecer un sistema de información y comunicación interno, donde se mantenga actualizada la información de casos sospechosos, con la finalidad de agilizar la toma de muestra, el resultado de laboratorio, el tratamiento temprano, el seguimiento intra y extrahospitalario a fin de monitorizar de manera oportuna las posibles complicaciones.

Cabe destacar que el seguimiento de contacto puede limitar la transmisión de la enfermedad. Y que en el Sistema de Salud actual, no existe un procedimiento para el seguimiento de estos en el primer nivel de atención.

Realizar estudios, de casos y controles para establecer asociaciones causales en los factores de riesgos identificados, en particular énfasis en factores modificables como son la obesidad y la vacunación, así como en otros en este estudio no se incluyeron en el modelo multivariado, pero pudieran ser de relevancia epidemiológica como la ocupación y el retraso de la atención médica.

Enriquecer la base de datos de casos sospechosos de influenza, donde se realice seguimiento de cada uno de los pacientes donde se incluyan variables como; días

de estancia hospitalaria, hallazgo radiológicos, complicaciones agudas, complicaciones crónicas, diagnostico de egreso hospitalario, seguimiento de contactos, separar otras comorbilidades como son hipertensión arterial sistémica, epilepsia, neoplasias, alcoholismo hallazgos clínicos y de laboratorio del paciente durante su estancia hospitalaria. Todas estas variables deben estar contenidas en la misma base, ser registradas de manera oportuna y monitorizadas diariamente.

12. Limitaciones

En el caso de las limitaciones de esta investigación se encontró, un sesgo de selección ya que en el año pandémico no había criterios unificados de la definición operacional de caso sospechoso de influenza, ni existía prueba confirmatoria estandarizada. Además de que la probabilidad de que a esta institución lleguen los casos con influenza es mayor para pacientes que presentan sintomatología más severa.

Otra limitante es la información disponible ya que en dicha base no contenía todas las variables que se manejan en el formato de caso sospechoso de influenza por lo tanto, no hay un gran número de variables epidemiológicas, como es el caso de estudios de contacto, viajes, contacto con aves, etc. Al igual que algunas otras comorbilidades como enfermedad renal, cardiopatía o embarazo. De la misma forma en cada uno de los años existen diferentes variables no capturadas en la base las cuales son; ocupación, número de contactos, terapéutica empleada, hallazgo en la exploración física, de laboratorio y radiográficos, los días de retraso en el uso de antiviral no están presentes. La variable de irritabilidad en menores de 5 años no está considerada a pesar de que existan casos registrados en la base de datos.

La falta de resultados de RT-PCR en la base de datos en una tercera parte de los casos sospechosos de influenza, ya sea porque se desconoce su resultado o no se realizó.

13. Bibliografía

1. Acuña G. "Influenza: Historia y amenazas" RevChillInfect; 2004 21 (2):162-164.
2. Swine Influenza A ((H1N1)) Infection in Two Children, Southern California" Morbidity and Mortality Weekly Report; March-April 2009 2009 Abr 24.
Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5815a5>
3. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans N Engl J Med 2009;361(7)
4. Rodríguez R. "Epidemia de influenza ataca a México: Salud. Nuevo virus golpea a zona metropolitana; recomiendan evitar lugares concurridos"; El Universal de México; 2009. Disponible en: <http://www.eluniversal.com.mx/nacion/167474.html>
5. Altamirano G. "Influenza. Muere niña presuntamente por virus en Oaxaca" El Universal México, D.F. 24 Abr 2009. Disponible en: <http://www.eluniversal.com.mx/notas/593351.html>
6. Boletín México Sano y fuerte (2) junio 2009. Secretaria de Salud.
7. Ávila E. "Influenza. Veracruz reporta el primer caso" El Universal (Xalapa, Ver) 26 Abr 2009 Disponible en: <http://www.eluniversal.com.mx/notas/593780.html>
8. World Health Organization (WHO). Global Influenza Surveillance Network. Disponible en: www.who.int/csr/disease/influenza/surveillance/en/.
9. SINAVE. Lineamientos para la Vigilancia Epidemiológica de Influenza, Enero 2012. Secretaria de Salud.
10. Coordinación de Vigilancia Epidemiológica, IMSS. "Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Influenza A (H1N1)". Mayo 13 2009.
11. López-M, Moreno J, Pacheco R, Escamilla R, Villanueva M. La influenza A/(H1N1) 2009. Una crónica de la primera pandemia del siglo XXI. Revista digital Universitaria, 2010 11(49) 1067-1079 Disponible en: <http://www.revista.unam.mx/vol.11/num04/art37/int37.htm>
12. Kumate-Rodríguez J, Pandemia de influenza A (H1 N1) 2009 CirCiruj 2009; 77(3):165-166.

13. Soto M, Espinoza R, Seclén Y, Características epidemiológicas de las defunciones por influenza A (H1N1) en la población asegurada de EsSalud-2009. *AnFacmed*. 2009;70(4):235-40.
14. Almanzor A, Vélez C, Moreno D, Alemán A, Salazar M Perfil clínico y epidemiológico de la influenza A (H1N1) en el Hospital Nacional. *Acta Med Per* 2010 27(2).
15. Boletín de la universidad de Guadalajara, centro universitario de ciencias de la salud, observatorio de la salud
16. Secretaria de Salud. Guía de Manejo Clínico de Influenza A(H1N1), Otoño-Invierno 2009.
17. Fajardo G, Hernández F, Santacruz J, Rodríguez F, Lamy P, Arboleya H, Gutiérrez R, Manuell G, Córdova J. Perfil epidemiológico de la mortalidad por influenza humana A (H1N1) en México. *Salud Publica Mex* 2009;51:361-371.
18. Portal del Gobierno del Estado de Veracruz [Internet]. México: Gobierno del Estado de Veracruz; 2009 Disponible en http://portal.veracruz.gob.mx/portal/page?_pageid=2547,1&_dad=portal&_schema=PORTAL
19. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360(25):2605.
20. CEPAL, Manual para la evaluación del impacto socioeconómico y ambiental de los desastres, LC/MEX/G.5, julio de 2003.
21. CEPAL. Evaluación preliminar del impacto en México de la Influenza A (H1N1), LC/MEX/L.958, marzo de 2010
22. Rodríguez R. Descartan alerta por influenza en el país. "El universal de México" enero de 2012. Disponible en <http://www.eluniversal.com.mx/nacion/193334.html>
23. SINAVE, Anuarios de morbilidad -mortalidad 2009. Secretaria de salud
24. Banda-L, Hidalgo L, Rivera B, Severidad de la neumonía asociada a influenza A (H1N1): Evaluación de escalas de severidad, *Rev Med Hosp Gen Méx*, Vol. 74, Núm. 1, 2011

- 25 Calvo A, Canalizo, Hernández M, Influenza A(H1N1) en población obstétrica de un Hospital General de Oaxaca, Ginecol Obstet Mex 2011;79(6):344-350
- 26 Gentilea A, Bakira J, Russb C. Estudio de las enfermedades respiratorias por virus Influenza A (H1N1) en niños internados durante el año de la pandemia. Experiencia de 34 centros en la Argentina. Arch Argent Pediatr 2011;109(3):198-203 /
- 27 Kuri Morales P, Cravioto Quintana P, Galvan Castillo F, Cortez Ramirez M. Manual para la vigilancia epidemiologica de influenza. 2007 Feb
- 28 Mandl KD, Overhage JM, Wagner MM, Lober WB, Sebastiani P, Mostashari F, et al. Implementing syndromic surveillance: a practical guide informed by the early experience. J Am Med Inform Assoc. 2004 Abr; 11(2):141–50.
- 29 CDC (H1N1) Flu Interim Guidance for Influenza Surveillance: Prioritizing RT-PCR Testing in Laboratories [Internet]. [citado 2011 Ago 27];Available from: [http://www.cdc.gov/\(H1N1\)flu/screening.htm](http://www.cdc.gov/(H1N1)flu/screening.htm)
- 30 Secretaria de salud Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de la Influenza. México 2014. Disponible en; http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/vig_epid_manuales/11_Manual_Influenza_vFinal_17ene14.pdf
- 31 Secretaria de Salud. Lineamientos para la vigilancia de influenza por laboratorio” Versión no. 01. InDRE, 2013. Disponible en:http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/lineamientos/Lineamientos_Vig_Epid_Influenza_por_Laboratorio_17ene14.pdf
- 32 Secretaria de Salud. Perfil epidemiológico de la pandemia de Influenza A (H1N1)2009 en México SINAIS/SINAVE/DGE/SALUD/Perfil epidemiológico de la pandemia de Influenza A (H1N1) 2009 en México
- 33 Secretaria de Salud. Panorama epidemiológico de Influenza en México. Reunión operativa 2013. Disponible en: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/reuniones_sinave/rojun13/jueves20/8_Panorama_de_Influenza_en_Mexico_2012_2013.pd
- 34 Secretaria de Salud. Influenza, documento técnico 2014. Disponible en: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/lineamientos/influenza/docume>

- 35 WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. *N Engl J Med* 2010; 362:1708-19.
- 36 Poepl W, Herkner H, Stoiser B, T Fritsche, Schurz-Bamieh N, Poepl T, Gattringer R, Maass M, Egle A, Burgmann H. Aspectos clínicos de la pandemia de gripe A (H1N1) en Austria. 2009. *Infección* agosto 2011; 39 (4): 341-52.
- 37 Kumar A, Zarychanski R, Pinto R; Cook D, Marshall J, Lacroix J, Stelfox T, Critically Ill Patients With 2009 Influenza A(H1N1) Infection in Canada. *AMA*, November 4, 2009—Vol 302, No. 17
- 38 Lee N, Ison M, Influenza 2010-2011:Lessons from the 2009 pandemic. *CCJM* 2010; 77(11): 812-820.
- 39 Hardelid P¹, Andrews NJ, Hoschler K, Stanford E, Baguelin M, Waight PA, Zambon M, Miller E. Assessment of baseline age-specific antibody prevalence and incidence of infection to novel influenza A/H1N1 2009. *Health Technol Assess.* 2010 Dec;14(55):115-92.
- 40 Chao DY, Cheng KF, Li TC, Wu TN, Chen CY, Tsai CA, Chen JH, Chiu HT, Lu JJ, Su MC, Liao YH, Chan WC, Hsieh YH; CIDER group. Factors associated with infection by 2009 pandemic (H1N1) influenza virus during different phases of the epidemic. *Int J Infect Dis.*2011 Oct;15(10):695-701
- 41 Junqueira C, Cabeça T, Carraro E, Midori, Trova G, Hidalgo S, Burattini M. Pandemic (H1N1) illness prognosis: evidence from clinical and epidemiological data from the first pandemic wave in São Paulo, Brazil *Clinics (Sao Paulo)*. Jun 2013; 68(6): 840–845.
- 42 Garcia-Garcia L, Valdespino-Gómez J, Lazcano-Ponce E, Jimenez-Corona A, Higuera-Iglesias A, Cruz-Hervert P, Cano-Arellano B, Garcia-Anaya A, Ferreira-Guerrero E, Baez-Saldaña R, Ferreyra-Reyes L, Ponce-de-León S, Alpuche-Aranda C, Rodriguez-López M, Perez-Padilla R, Hernandez-Avila M. Partial protection of seasonal trivalent inactivated vaccine against novel pandemic influenza A/H1N1 2009:case-control study in Mexico City. *BMJ* 2009;339:b3928 doi:10.1136/bmj.b3928.

- 43 Kumar T, Shivakumar N, Deepak T, Krishnappa R, Goutam MS, Ganigar V. (H1N1)-infected Patients in ICU and Their Clinical Outcome. *N Am J Med Sci*. 2012 Sep; 4(9):394-8.
- 44 Donaldson L, Rutter P, Ellis B, Greaves F, Mytton O, Pebody R, Yardley L, Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study. *BMJ* 2009;339:b5213.
- 45 Lenzi L, Mello M, Silva L, Grochocki M, Pontarolo R,. Pandemic influenza A (H1N1) 2009: risk factors for hospitalization. *J Bras Pneumol*. 2012 Jan-Feb; 38(1):57-65.
- 46 Mayoral J, Alonso J, Garín O, Herrador Z, Astray J, Baricot M, Castilla J, Cantón R, Castro A, Delgado M, Ferri A, Godoy P, González F, Martín V, Pumarola T, Quintana J, Soldevila N, Tamames S, Domínguez A,. Cases and Controls in Pandemic Influenza Working Group, Spain. Social factors related to the clinical severity of influenza cases in Spain during the A (H1N1) 2009 virus pandemic. *BMC Public Health*. 2013; 13: 118.
- 47 Pryluka D. Influenza A (H1N1): primera pandemia de Influenza en la era del VIH actualizaciones en SIDA. Buenos aires. marzo 2011; (19): 71:1-8
- 48 Perelló R, Moreno A, Camps M, Cervera C, Linares L, Pumarola T, Marcos MA. Human immunodeficiency virus-infected patients with community-acquired pneumonia: implication of respiratory viruses. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26(2):67-8.
- 49 Klein N, Chak A, Chengot M, Johnson D, Cunha B. Fatal case of pneumonia associated with pandemic (H1N1) 2009 in HIV-positive patient. *Emerg Infect Dis* 2010; 16:149–150.
- 50 Perez C, Dominguez M, Ceballos M, Moreno C, Labarca J, Rabagliati R et al. Pandemic influenza A in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2010

14. Anexos

Anexo 1: Definiciones Operacionales de Influenza A (H1N1) de los lineamientos de la Secretaría de Salud.

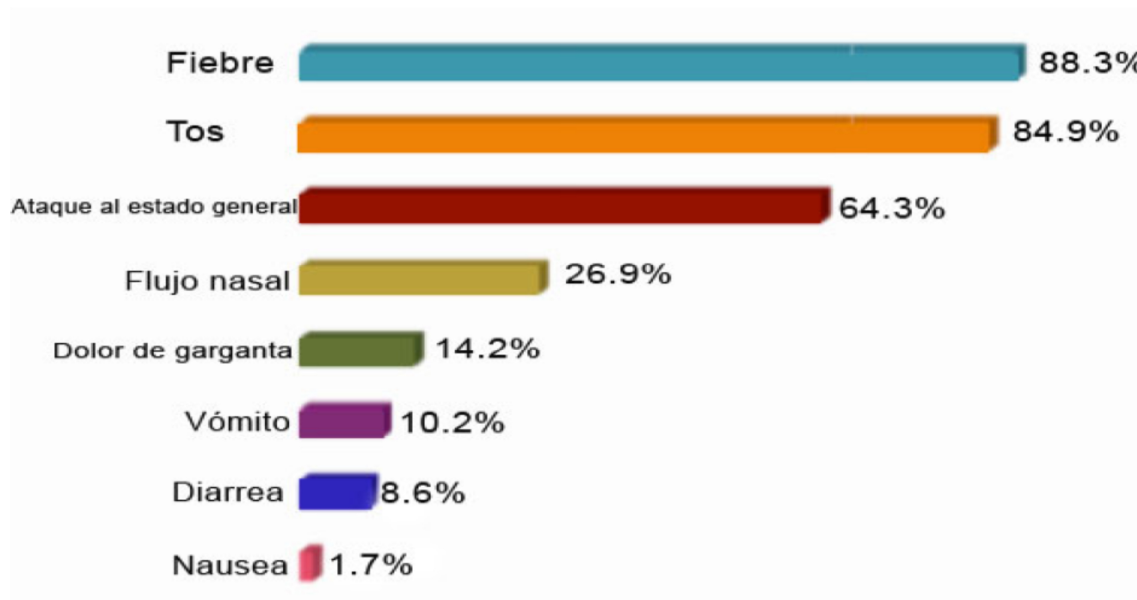
Institución/ Fecha	Definición	Signos y Síntomas		
		Obligatorio	Opcional	Condicionado
1 DGAE/ 2006	Persona de cualquier edad que presente fiebre, tos, cefalea y rinorrea hialina. ⁽³⁾	Fiebre Tos Cefalea Rinorrea Hialina		
2 DGAE/ 18-Abril-2009	Persona de cualquier edad que presente fiebre, tos, y cefalea, acompañadas de uno o más de los siguientes signos o síntomas: • Rinorrea Hialina • Coriza • Artralgias • Mialgias • Postración • Odinofagia • Dolor Torácico • Dolor Abdominal • Congestión nasal Irritabilidad en menores de cinco años de edad sustituye cefalea. ⁽²⁷⁾	Fiebre Tos Cefalea	Rinorrea Hialina Coriza Artralgias Mialgias Postración Odinofagia Dolor Torácico Dolor Abdominal Congestión nasal	Irritabilidad en menores de cinco años de edad sustituye cefalea
3 DGAE/ 18-Abril-2009	Persona de cualquier edad que presente sensación de dificultad para respirar, acompañada de fiebre, tos, dolor torácico y polipnea. ⁽²⁷⁾	Disnea Fiebre Tos Dolor torácico Polipnea		
4 DGAE / 24-Abril-2009	Persona de cualquier edad que presente dificultad al respirar, acompañada de fiebre y tos, con uno o más de los siguientes síntomas: • Ataque al estado general • Dolor torácico • Polipnea.⁽²⁸⁾	Disnea Fiebre Tos	Ataque al estado general Dolor torácico Polipnea	
5 DGAE/ 28-Abril-2009	Persona de cualquier edad que presente fiebre y tos, acompañada de dificultad respiratoria. ⁽²⁹⁾	Fiebre Tos Disnea		
6 DGAE/ 6-Agosto- 2009	Persona de cualquier edad que presente fiebre, tos, y cefalea, acompañadas de uno o más de los siguientes signos o síntomas: • Rinorrea Hialina • Coriza • Artralgias • Mialgias • Postración • Odinofagia • Dolor torácico • Dolor abdominal • Congestión nasal • Diarrea Irritabilidad en menores de cinco años de edad sustituye cefalea y en mayores de 65 años no se	Fiebre Tos Cefalea	Rinorrea Hialina Coriza Artralgias Mialgias Postración Odinofagia Dolor torácico Dolor abdominal Diarrea	Irritabilidad en menores de cinco años de edad sustituye cefalea En mayores de 65 años no se considerara como síntoma cardinal la fiebre.

	considerara como síntoma cardinal la fiebre. ⁽³⁰⁾			
7 DGAE/ 23-October- 2009	ETI: Persona de cualquier edad que presente o refiera haber tenido fiebre mayor o igual a 38°C, tos, y odinofagia, acompañadas de uno o más de los siguientes signos o síntomas: • Rinorrea • Coriza • Artralgias • Mialgias • Postración • Cefalea • Dolor torácico • Dolor abdominal • Congestión nasal • Diarrea En menores de cinco años de edad, se considera como un signo cardinal la irritabilidad, en sustitución de la odinofagia. En mayores de 65 años, no se requerirá la fiebre como síntoma cardinal.⁽³¹⁾	Fiebre Tos Odinofagia	Rinorrea Coriza Artralgias Mialgias Postración Cefalea Dolor torácico Dolor abdominal Congestión nasal Diarrea	Irritabilidad en menores de cinco años de edad sustituye cefalea En mayores de 65 años no se considerara como síntoma cardinal la fiebre.
8 DGAE/ 23-October- 2009	IRAG: Persona de cualquier edad que presente dificultad al respirar, acompañada de fiebre mayor o igual a 38°C y tos, con uno o más de los siguientes síntomas: Ataque al estado general Dolor torácico Polipnea Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA).⁽³²⁾	Disnea Fiebre Tos	Ataque al estado general Dolor torácico Polipnea Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA)	

Anexo 2: Definiciones Operacionales de organismos nacionales e internacionales.

Institución/ Fecha	Definición	Signos y Síntomas		
		Obligatorios	Opcionales	Condicionados
OMS/ 10-Julio-2009	ILI: Persona con inicio súbito, fiebre >38°, tos, dolor de garganta y ausencia de otro diagnóstico. ⁽¹⁰⁾	Inicio súbito Fiebre Tos Odinofagia Ausencia de otro Diagnóstico		
OMS/ 10-Julio-2009	SARI: Persona que presente ILI y que requiera hospitalización. ⁽¹⁰⁾	ILI Hospitalización		
CDC/ 29- Septiembre- 2009	ILI: persona que presente fiebre, odinofagia y tos. ⁽¹⁶⁾	Fiebre Odinofagia Tos		

Anexo 3. Cuadro 1. Frecuencia de presentación de los síntomas de Influenza A (H1N1), SS.2009



Anexo 4. Cuadro 2. Características de grupos de riesgo para Influenza. SS, 2009

Factor	Grupo
Edad	Mayores de 60 y menores de 5 años
Enfermedad crónica o debilitante	Cardiopatías Enfermedad respiratoria crónica Diabetes mellitus Cáncer Condiciones con depresión inmunológica
Otras condiciones	Gestación
Exposición laboral	Personal de salud
Otras exposiciones	Personas que viajan a las áreas afectadas

Anexo 5. Formato de Estudio de Caso de Influenza

       			
ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE CASO DE INFLUENZA			
I. DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE			
NOMBRE: _____		FOLIO DE SINAVE: _____	
APELLIDO PATERNO _____		APELLIDO MATERNO _____	
CURP: _____		NOMBRE (S) _____	
FECHA DE NACIMIENTO: _____		NACIONALIDAD: _____	
DÍA MES AÑO			
ENTIDAD DE NACIMIENTO: _____		SEXO: ☐ MASC. ☐ FEM.	
EDAD: AÑOS _____ MESES _____			
RESIDENCIA ACTUAL			
ENTIDAD: _____		JURISDICCIÓN: _____	
LOCALIDAD: _____		MUNICIPIO: _____	
CALLE: _____		NUMERO EXTERIOR _____	
ENTRE CALLE: _____		Y CALLE: _____	
TELÉFONO: _____		NUMERO INTERIOR _____	
¿SE RECONOCE COMO INDÍGENA? ☐ 1=SI, 2=NO, 9=SE DESCONOCE		¿HABLA LENGUA INDÍGENA? ☐ 1=SI, 2=NO, 9=SE DESCONOCE	
OCUPACIÓN: _____			
II. DATOS DE LA UNIDAD NOTIFICANTE			
ENTIDAD: _____		JURISDICCIÓN: _____	
LOCALIDAD: _____		MUNICIPIO: _____	
INSTITUCIÓN: _____		CLUES: _____	
NOMBRE DE LA UNIDAD: _____			
TIPO DE PACIENTE: ☐ 1=AMBULATORIO ☐ 2=HOSPITALIZADO		FECHA DE ATENCIÓN: _____	
DÍA MES AÑO			
SERVICIO DE INGRESO: ☐ 1=INFECTOLOGÍA ☐ 2=MEDICINA INTERNA ☐ 3=NEUMOLOGÍA ☐ 4=UCI		5=UCIN ☐ 6=URGENCIAS ADULTOS ☐ 7=URGENCIAS CIRUGÍA ☐ 8=URGENCIAS PEDIATRÍA ☐ 9=UTIP ☐ 99=SE DESCONOCE	
FECHA DE INGRESO AL HOSPITAL: _____		DÍA MES AÑO	
III. DATOS CLÍNICOS			
FECHA DE INICIO DE SIGNOS Y SÍNTOMAS: _____			
DÍA MES AÑO			
¿TIENE O HA TENIDO ALGUNO DE LOS SIGUIENTES SÍNTOMAS?			
SI NO		SI NO	
INICIO SUBITO DE LOS SÍNTOMAS ☐ ☐		MIALGIAS ☐ ☐	
FIEBRE ☐ ☐		ATAQUE AL ESTADO GENERAL ☐ ☐	
TOS ☐ ☐		RINORREA ☐ ☐	
CEFALEA ☐ ☐		POLIPNEA ☐ ☐	
DISNEA ☐ ☐		VÓMITO ☐ ☐	
IRRITABILIDAD ☐ ☐		DOLOR ABDOMINAL ☐ ☐	
DIARREA ☐ ☐		CONJUNTIVITIS ☐ ☐	
DOLOR TORACICO ☐ ☐		CIANOSIS ☐ ☐	
ESCALOFRIOS ☐ ☐		OTRO ☐ ☐	
ODINOFAGIA ☐ ☐			
DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA: ☐ 1=ENFERMEDAD TIPO INFLUENZA (ETI), ☐ 2=INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA GRAVE (IRAG)			
SI NO		SI NO	
1. ¿DESDE EL INICIO DE LOS SÍNTOMAS HA RECIBIDO ALGÚN TRATAMIENTO? ☐ ☐		2. ¿SE INICIA TRATAMIENTO CON ANTIMICROBIANOS? ☐ ☐	
3. ¿SE INICIA TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES? ☐ ☐		4. ¿SE LE DIAGNOSTICÓ NEUMONÍA? ☐ ☐	
5. ¿EL PACIENTE FUE INTUBADO? ☐ ☐		6. EN CASO DE TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES ¿CUÁL? ☐	
		1=AMANTADINA, 2=ZANAMIVIR, 3=OSELTAMIVIR, 4=ZANAMIVIR, 5=OTRO	
		ESPECIFIQUE OTRO: _____	
IV. ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS			
¿TUVO CONTACTO CON OTROS CASOS DE INFLUENZA DOS SEMANAS PREVIAS? ☐ 1=SI, 2=NO, 9=SE DESCONOCE			
DURANTE LAS SEMANAS PREVIAS AL INICIO DE LOS SÍNTOMAS TUVO CONTACTO CON:			
SI NO		SI NO	
AVES ☐ ☐		¿REALIZÓ ALGÚN VIAJE DURANTE ESTA ÚLTIMA SEMANA? ☐ ☐	
CERDOS ☐ ☐		¿RECIBIÓ VACUNA CONTRA INFLUENZA ESTACIONAL? ☐ ☐	
OTRO ANIMAL ☐ ☐		FECHA DE APLICACIÓN DE LA VACUNA ESTACIONAL: _____	
		DÍA MES AÑO	
V. LABORATORIO			
¿SE LE TOMÓ MUESTRA AL PACIENTE? SI ☐ NO ☐		TIPO DE MUESTRA: ☐ 1=EXUDADO FARINGEO, 2=EXUDADO NASOFARINGEO, 3=LAVADO BRONQUIAL, 4=BIOPSIA PULMONAR (POST-MORTEM)	
FECHA DE TOMA: _____		LABORATORIO DE REFERENCIA: _____	
DÍA MES AÑO			
RESULTADO: _____		FECHA DE RESULTADO: _____	
		DÍA MES AÑO	
VI. EVOLUCIÓN			
EVOLUCIÓN: ☐ 1=ALTA, 2=CASO GRAVE, 3=CASO NO GRAVE 4=DEFUNCIÓN			
FECHA DE EGRESO: _____		FOLIO DE CERTIFICADO DE DEFUNCIÓN: _____	
DÍA MES AÑO			
MÉDICO TRATANTE _____			
NOMBRE DE QUIEN LLENÓ EL FORMATO _____			
NOMBRE DE QUIEN AUTORIZÓ _____			

Anexo 6. Cuadro 3. Costo de la atención médica relacionada con la pandemia de Influenza

Actividad	Descripción	Número de casos	Costo unitario, pesos/persona	Costo total (millones de pesos)
Atención inicial				435,4
	Consultas médicas	737 881	517,00	381,5
	Costo de vacunación	536 160	100,47	53,9
Pruebas rápidas		378 788	346,38	131,2
Tratamiento de enfermos				1 210,2
	Casos AH ₁ N ₁ esperados	37 500		
	Hospitalizados (10 días)	16 875	4 769,00	808,4
	En Unidad tratamiento intensivo (15 días)	938	28 077,00	394,8
	Tratamiento ambulatorio	19 688	355,01	7,0
Totales				1 773,1

Fuente: Estimaciones del grupo evaluador con base en información de la Secretaría de Salud.

Anexo 7. Cuadro 4. Costos estimados en el 2009 por la pandemia de influenza

Concepto de gasto	Costo total (millones de pesos)
Costos atención médica	1 773,1
Equipos detección temprana	67,5
Costo otros medicamentos	355,5
Material de protección personal	279,9
Costo reposición stock antiviral	33,1
Campanas información pública	57,3
Costos atención privada	20,9
Otros costos	1 285,5
Total	3 872,8

Fuente: Estimaciones del grupo evaluador con base en información de la Secretaría de Salud.