Aspectos clínicos de la infección por influenza en el Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador, entre noviembre de 2017 y febrero 2018

Clinical aspects of influenza infection at the Metropolitan Hospital of Quito, Ecuador, between November 2017 and February 2018

Carlos David Aguila Zurita[1], Fernando Israel Narváez Vásquez[2], Daniela María Vásquez Ramos[3], Eliana Carolina Abad Izquierdo[1], Emilia Belén Cepeda Calero[3], César Marcelo Delgado Viteri[4].

Médico General, Ex Interno Rotativo, Hospital Metropolitano, Quito-Ecuador[1];
Especialista en Medicina Interna, Hospital Metropolitano, Centro de Especialidades Respiratorias (CER), Docente Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito-Ecuador[2];
Médico General en funciones hospitalarias, Servicio de Medicina Interna, Hospital Metropolitano, Quito-Ecuador[3];
Especialista en Neumología, Hospital Metropolitano, Centro de Especialidades Respiratorias (CER), Docente Universidad Central del Ecuador, Quito-Ecuador[4].

Recibido: 04/09/2018 Aceptado: 06/02/2019

Resumen:

Introducción: la influenza es altamente contagiosa. Sus manifestaciones sintomáticas son variables; 10% presenta síntomas severos que pueden deberse a factores propios del huésped o a la cepa del virus.

Objetivo: describir el perfil clínico del brote de influenza en un hospital privado de Quito-Ecuador.

Materiales y métodos: estudio retrospectivo observacional en pacientes con influenza atendidos en los Servicios de Emergencia y Hospitalización del Hospital Metropolitano de Quito.

Resultados: se registraron 422 casos de influenza. El síntoma más frecuente fue la tos (83%). 69,1% recibió oseltamivir, 26,5% fue tratado con oseltamivir y antibioticoterapia. 203 pacientes fueron hospitalizados (48,1%), de ellos 46,8% fueron menores de 5 años, 60% requirió aporte de oxígeno, la complicación más frecuente fue la neumonía (38,9%), 9 ingresaron a cuidados intensivos y 4 fallecieron.

Conclusión: la influenza causa altas tasas de morbilidad y graves complicaciones.

Palabras claves: influenza, complicaciones, hospitalización..

Abstract:

Background: Influenza is highly contagious. It presents variable clinical manifestations. 10% presents severe symptoms that can be due to factors associated with the infected individual as well as the virus strain.

Objective: To describe clinical characteristics of influenza outbreak in a private hospital in Quito-Ecuador.

Materials and methods: Retrospective observational study of patients with influenza who were admitted to Emergency and Hospitalization of Hospital Metropolitano of Quito.

Results: 422 influenza cases were identified. The most frequent symptom was cough (83%). 69.1% was treated with oseltamivir and 26.5% with oseltamivir and antibiotics. 203 patients were hospitalized (48.1%), of which 46.8% were children less than 5 years of age. 60% required oxygen, the most frequent complication was pneumonia (38.9%). 9 patients were admitted to intensive care unit. 4 patients died.

Conclusions: Influenza causes high morbidity rates and severe complications.

Key words: influenza, complications, hospitalization

Correspondencia: Dr. Fernando Israel Narváez Vásquez.
Teléfono: (593) 984941957
e-mail: fernandonarvaezv@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La influenza es una infección viral aguda de las vías respiratorias, altamente contagiosa que puede afectar la mucosa nasal, faríngea, bronquios y, en ocasiones, incluso los alvéolos. Los virus asociados con la infección por influenza pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae*; su genoma está constituido por una cadena segmentada de ARN. Se han aislado 4 tipos de virus de esta familia: A, B, C y D; los 2 primeros son los más frecuentes. La infección puede ser endémica, epidémica o pandémica.

Existen varios factores que pueden influir en la susceptibilidad, severidad y pronóstico de esta enfermedad; incluyen: la cepa y el subtipo, el tratamiento, las medidas preventivas y los factores asociados al huésped; v.gr.: edad, comorbilidades y coinfecciones. Las enfermedades crónicas no transmisibles, entre ellas, las cardiovasculares, respiratorias, neurológicas, inmunodepresión y obesidad pueden ser determinantes del curso y severidad de la enfermedad.[1]

Según el informe semanal 008 del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, publicado el 10 de marzo de 2018, se encontró que entre noviembre de 2017 y el 10 de marzo de 2018 se notificaron 1.280 pacientes confirmados con influenza; de éstos, 89% presentó A(H1N1), 9,45% A(H3N2) y 1,9% influenza tipo B. Fallecieron 117 pacientes (letalidad: 9%). En la provincia de Pichincha se reportan más casos (763).[2]

La influenza es una enfermedad que puede afectar a todos los grupos etarios durante las epidemias; sin embargo, la mayoría de los casos ocurre en los meses de invierno y en los extremos de la vida. El período de incubación es de 1 a 4 días. Los adultos pueden ser infectantes 1 día antes de que los síntomas se inicien hasta aproximadamente 3 a 5 días después; en cambio los niños pueden ser infectantes durante 10 días o más. Las personas con estados de inmunosupresión pueden excretar los virus por períodos más prolongados. La infección se transmite con facilidad de una persona a otra a través de gotitas y pequeñas partículas expulsadas con la tos o el estornudo. La influenza se caracteriza por el inicio agudo de los síntomas y signos respiratorios que incluyen: fiebre, tos seca, coriza, cefalea, odinofagia, mialgias, artralgias y malestar general. El 90% de los infectados presentan síntomas leves o son asintomáticos y se recuperan en 1 a 2 semanas sin requerir de tratamiento médico; en cambio, un 10% llega a presentar síntomas severos que requerirán hospitalización.[2]

El Ministerio de Salud Pública del Ecuador, con el fin de disminuir la incidencia anual y las complicaciones de la influenza, prioriza su campaña de vacunación dirigiéndola a los grupos más vulnerables que son: niños menores de 5 años, embarazadas, mayores de 65 años, personal médico y personas con enfermedades crónicas.

El objetivo de este estudio es describir el perfil clínico del brote de influenza ocurrido entre el 1 de noviembre de 2017 y el 28 de febrero de 2018 –época invernal del país– en un hospital privado de tercer nivel en Quito, Ecuador.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo observacional en pacientes con diagnóstico de influenza confirmada mediante detección de antígenos virales por técnica de inmunocromatografía* y/o reacción en cadena de la polimerasa (PCR)** atendidos en el Servicio de Emergencia y Hospitalización del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador, entre noviembre de 2017 y febrero de 2018.

Los datos de las admisiones hospitalarias se recolectaron mediante un cuestionario estandarizado. La información recolectada incluyó: datos demográficos de cada paciente, cuadro clínico, comorbilidades, requerimiento de tratamiento ambulatorio u hospitalario, número de días de hospitalización, necesidad de terapia intensiva, complicaciones y cepa detectada. Esta información, incluida en el formulario de recolección de datos, se basó en la revisión de la literatura.[3-7]

Las cepas se tipificaron como influenza A o B según los resultados obtenidos por inmunocromatografía y/o PCR (AH1 2009, AH3, APAN0, APAN1, APAN2, Influenza B).

De los formularios recolectados se excluyeron todos los pacientes con diagnóstico de influenza atendidos por consulta externa; se tomaron en cuenta solamente los atendidos en el Servicio de Emergencia y Hospitalización del Hospital Metropolitano. Del total de 544 casos confirmados, se excluyeron 122, obteniéndose una muestra final de 422 pacientes, en los que se describió las características sintomáticas en concordancia con el grupo etario, sexo, virus identificado y tratamiento. En un subgrupo de 203 pacientes que fueron admitidos en hospitalización, se analizó: tiempo de estancia hospitalaria, necesidad de oxígeno complementario, necesidad de ventilación mecánica, necesidad de terapia intensiva, complicaciones como pericarditis, neumonía y/o fallecimiento.

Para el análisis estadístico se calcularon frecuencias, promedios y porcentajes de variables categóricas. Se utilizó el programa estadístico SPSS v.19 y Microsoft Excel.

RESULTADOS

En el Hospital Metropolitano de Quito, entre noviembre de 2017 y febrero de 2018, se registraron 422 casos confirmados de influenza por inmunocromatografía (prueba rápida) y/o PCR (reacción en cadena de polimerasa). Fueron atendidos en el Servicio de Emergencia y Hospitalización.

Se realizaron 2 tipos de pruebas: inmunocromatografía en 72,3% (305) de los pacientes y PCR en 27,7% (117).

* *Técnica inmunológica que permite visualizar la reacción antígeno-anticuerpo por la acumulación del antígeno en zonas específicas del papel de nitrocelulosa, llamado conjugado, donde se fijan previamente anticuerpos de captura.*

** *Técnica de biología molecular cuyo objetivo es obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN de interés.*

Tabla 1. Distribución del grupo de estudio según el virus identificado.

SÍNTOMAS Y SIGNOS					
PCR			INMUNOCROMATOGRAFÍA		
Influenza AH1 2009	66	15,6%	Influenza	305	72,3%
Co-infecciones	38	9%			
Influenza A H3	7	1,7%			
Influenza B	6	1,4%			
SUBTOTAL	117	27,7%	SUBTOTAL	305	72,3%
TOTAL: 422 PACIENTES = 100%					

Fuente: Base de datos. Realizado por los autores.

Considerando que sólo en 27,7% de los pacientes se realizó PCR, el virus aislado con más frecuencia fue el *Influenza A* (72,3%) seguido del *Influenza AH1* 2009 (15,6%), varios virus en 9% de pacientes; hubo coinfección con otros agentes respiratorios como: VRS (4), rinovirus (4), parainfluenza (2), adenovirus (1), coronavirus (1), metaneumovirus (1) y *B. pertussis* (1).

Tabla 2. Distribución del grupo de estudio según la edad y el sexo.

DISTRIBUCIÓN POR GRUPO ETARIO Y SEXO		
EDAD (años)		
	NÚMERO	PORCENTAJE
< 5	135	31,99%
5-18	157	37,20%
18-35	37	8,77%
33-45	34	8,06%
45-65	43	10,19%
> 65	16	3,79%
TOTAL	422	100%
SEXO		
	NÚMERO	PORCENTAJE
MASCULINO	215	50,95%
FEMENINO	207	49,05%
TOTAL	422	100%

Fuente: Base de datos. Realizado por los autores.

Como se evidencia en la ***Tabla 2***, la población menor de 5 años abarcó 31,99% (135), de 5 a 18 años 37,20% (157); por lo tanto, el 69,1% de los casos confirmados corresponde a los pacientes menores de 18 años. El 8,77% (37) entre 18 y 35 años; 8,06% (34) entre 35 y 45; 10,19% entre 45 y 65 años, y sólo 3,79% en mayores de 65 años. El 50,95% en hombres y 49,05% en mujeres.

Tabla 3. Distribución del grupo de estudio según los síntomas.

SÍNTOMAS Y SIGNOS		
	SI	%
Tos	352	83,41
Fiebre	322	73,3
Expectoración	178	42,18
Desaturación	153	36,26
Mialgias	129	30,57
Odinodisfagia	109	25,83
Vómito	74	17,54
Disnea	50	11,85
Dolor abdominal	35	8,29
Diarrea	25	5,92
Eritema conjuntival	17	4,03

Fuente: Base de datos. Realizado por los autores.

El síntoma más frecuente referido por los pacientes fue la tos (83%) seguida de fiebre (73%). El 36% presentó saturación de oxígeno menor de 90% y el 30% mialgias. El síntoma menos manifestado fue el eritema conjuntival (sólo en 4% de los pacientes). En el ***Gráfico 2*** se detalla la sintomatología por grupo etario.

Tabla 4. Distribución del grupo de estudio según las comorbilidades.

COMORBILIDADES		
	SI	%
Cardiovasculares crónicas	21	4,98
Neumopatías crónicas	14	3,32
Patología neurológica	10	2,37
Inmunosupresión	9	2,13
Tabaquismo	8	1,9
Embarazo	7	1,66
Enfermedad renal	4	0,95
Enfermedad hepática	0	0

Fuente: Base de datos. Realizado por los autores.

En el grupo de estudio, las comorbilidades fueron pocas, siendo las de mayor prevalencia las cardiovasculares (4,98%) y las neumopatías crónicas; v.gr.: EPOC y asma (3,32%) ***(Tabla 4)***. La totalidad de pacientes con neumopatías crónicas, patología neurológica, inmunosupresión, nefropatías y embarazadas fueron hospitalizados. De los pacientes con patologías cardiovasculares el 57,1% (12) ameritó ingreso hospitalario.

Tabla 5. Distribución del grupo de estudio según tratamiento inicial.

Antibiótico	# pacientes	%
Cefalosporinas	57	47,1
Macrolidos	20	16,5
Varios*	19	15,7
Quinolonas	16	13,2
Penicilinas + IBL	9	7,4
TOTAL	121	100

Fuente: Base de datos. Realizado por los autores.

El 69,1% de pacientes recibió monoterapia con oseltamivir, el 26,5% oseltamivir asociado con antibioticoterapia, 3,5% fue tratado solamente con medidas sintomáticas y 1,1% sólo con antibioticoterapia ***(Tabla 5).***

Tabla 6. Distribución del grupo de estudio según el tipo de antibiótico.

TRATAMIENTO INICIAL		
	SI	**%**
Oseltamivir	290	69,1
Oseltamivir + ATB	112	26,5
Antibitoticoterapia	5	1,1
Medidas sintomáticas	15	3,5
TOTAL	422	100

****Vancomicina, linezolida, carbapenémicos, clindamicina, cefafalosporinas, macrólidos, penicilinas.***

Fuente: Base de datos. Realizado por los autores.

Las cefalosporinas fueron las más prescitas (47,1%) seguidas de los macrólidos (16,5%); así como la combinación de antibióticos (15,7%), quinolonas (13,2%) y asociación de penicilinas + IBL (6,7%) ***(Tabla 6).***

En el ***Gráfico 4*** se detallan los antibióticos usados según la edad del paciente.

ANÁLISIS EN EL PACIENTE HOSPITALIZADO

Se requirió hospitalización en 203 pacientes (48,1%), de los cuales el 49,75% fueron mujeres. El grupo etario más frecuentemente hospitalizado fue el de los menores de 5 años (46,8%; 95 pacientes) seguido del grupo comprendido entre 5 y 18 años (28,8%). Estos 2 grupos representan el 75,37% de los pacientes hospitalizados. En los extremos de la vida, el sexo predominante fue el masculino ***(Gráfico 5)***.

El 60% (122) de los pacientes hospitalizados requirió aporte de oxígeno: 46,8% fueron menores de 5 años y 28,6% del grupo comprendido entre 5 y 18 años.

Se presentó neumonía en el 38,9% (79) de los pacientes.

El 31,8% (43) de los menores de 5 años presentó neumonía, al igual que el 10,1% de los pacientes entre 5 y 18 años. Llama la atención el grupo de mayores de 65 años entre los cuales el 72,7% tuvo neumonía.

Encontramos 2 casos de pericarditis, las 2 en adultos. El 3,44% (7) de los pacientes ameritó reingreso hospitalario.

El 4,43% (9) de los pacientes requirió ingresar a terapia intensiva: 5 fueron menores de 5 años, los demás adultos entre 18 y 64 años; ningún adulto mayor de 65 años requirió terapia intensiva. De los pacientes admitidos a terapia intensiva, el 44,4% (4) necesitó ventilación mecánica, 1 paciente menor de 5 años y los demás entre los 18 y 64 años. La letalidad de la influenza fue de 1,97%, 2 menores de 5 años, 1 paciente del grupo etario comprendido entre 18 y 35 años y 1 paciente mayor de 65 años ***(Gráfico 6)***.

El promedio de días de hospitalización fue de 4,1, que es similar en todos los grupos, siendo ligeramente superior en los mayores de 65 años. Se evidencia un pico en el grupo masculino de 35 a 45 años, ya que 1 paciente de este grupo requirió estancia hospitalaria (23,7 dias) ***(Gráfico 7)***.

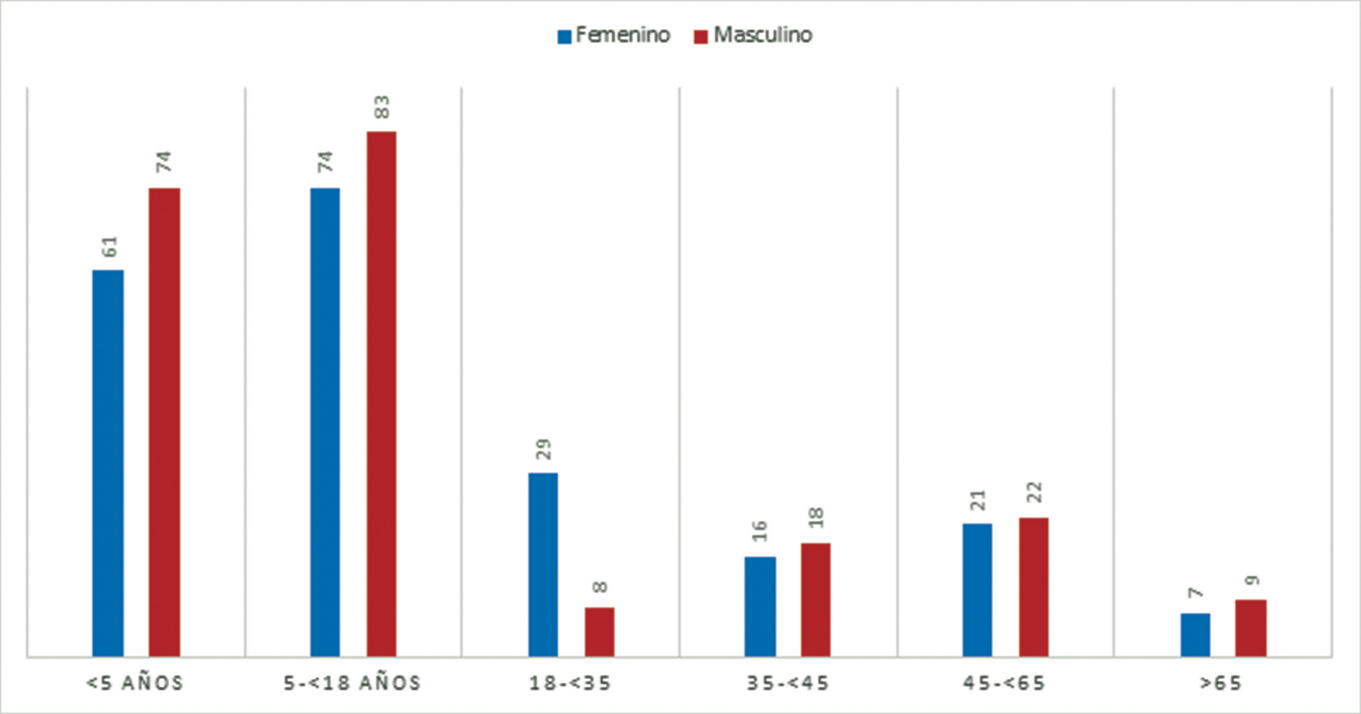

Gráfico 1. Grupo Etario según sexo
Fuente: Base de datos. Realizado por los autores.

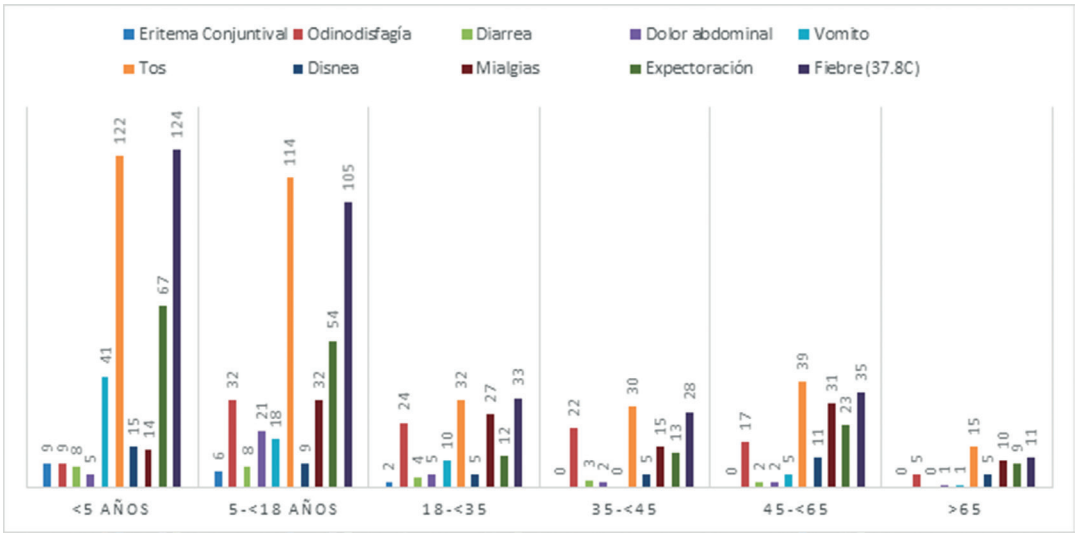

Gráfico 2. Edad vs Sintomatología
Fuente: Base de datos. Realizado por los autores.

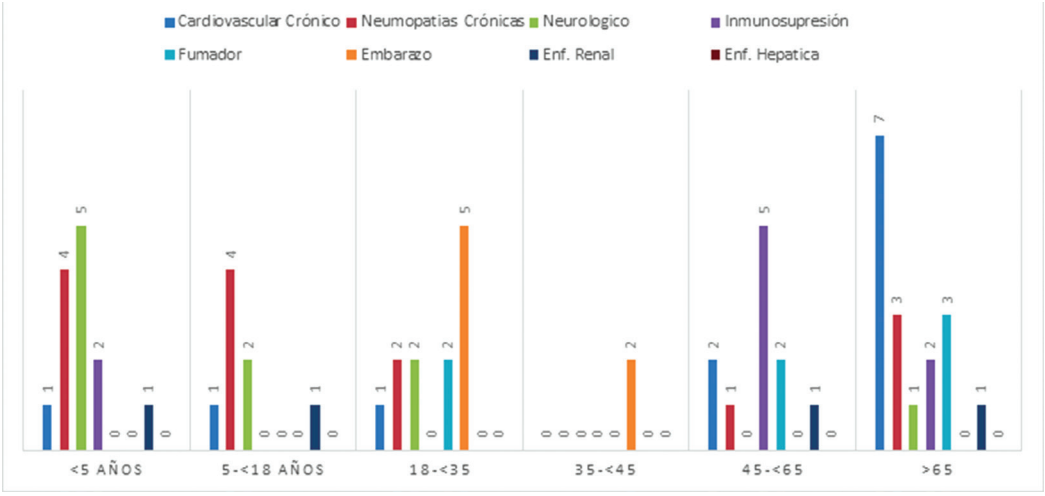

Gráfico 3. Comorbilidades
Fuente: Base de datos. Realizado por los autores.

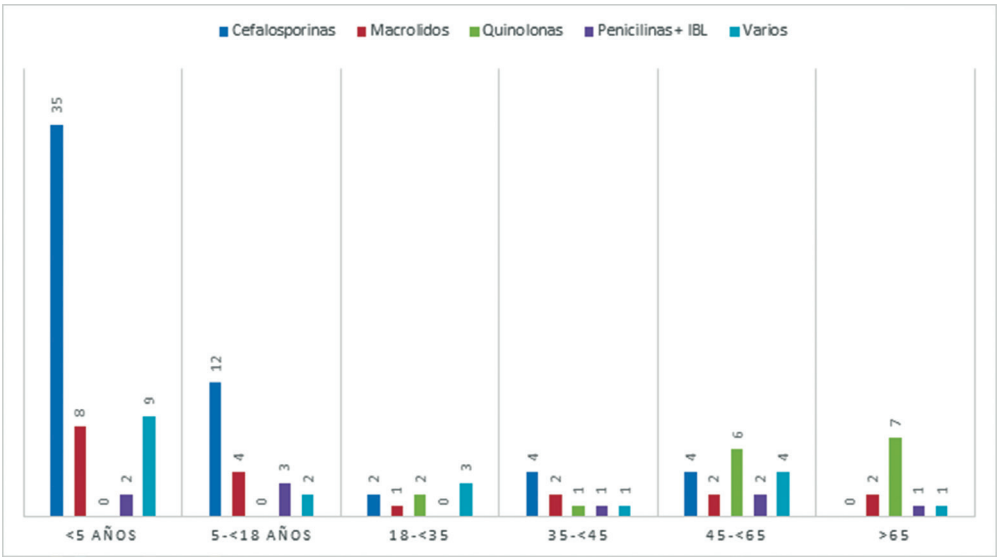

Gráfico 4. Edad vs. ATB
Fuente: Base de datos. Realizado por los autores.

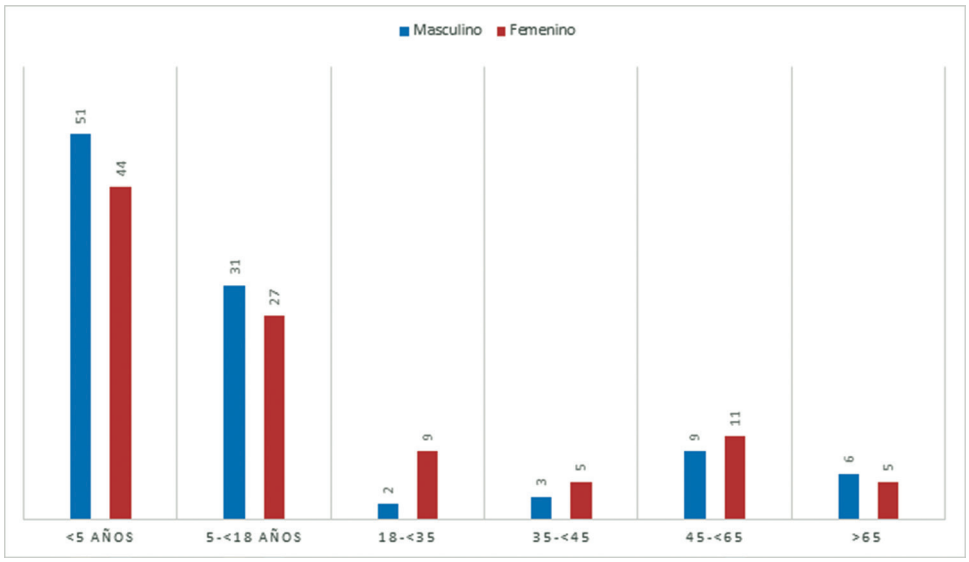

Gráfico 5. Necesidad hospitalización vs Sexo y Edad
Fuente: Base de datos. Realizado por los autores.

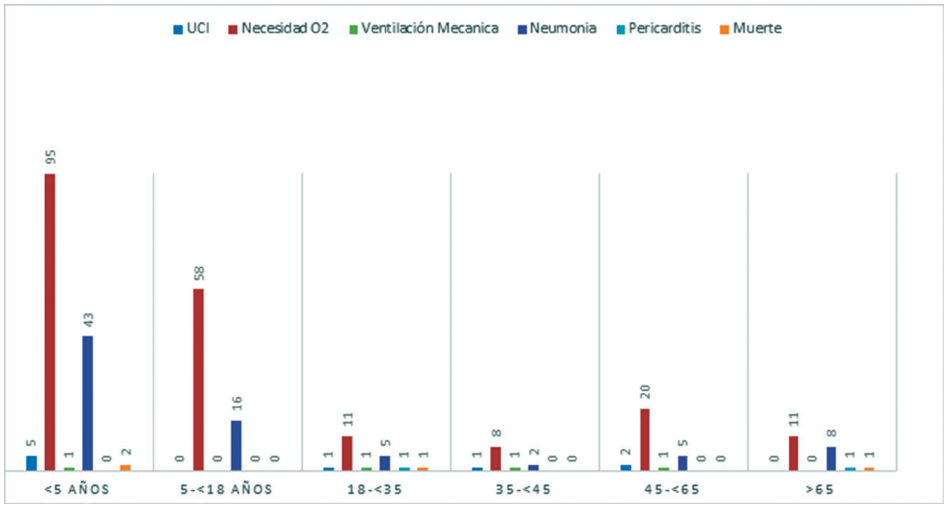

Gráfico 6. Complicaciones vs Grupo Etareo
Fuente: Base de datos. Realizado por los autores.

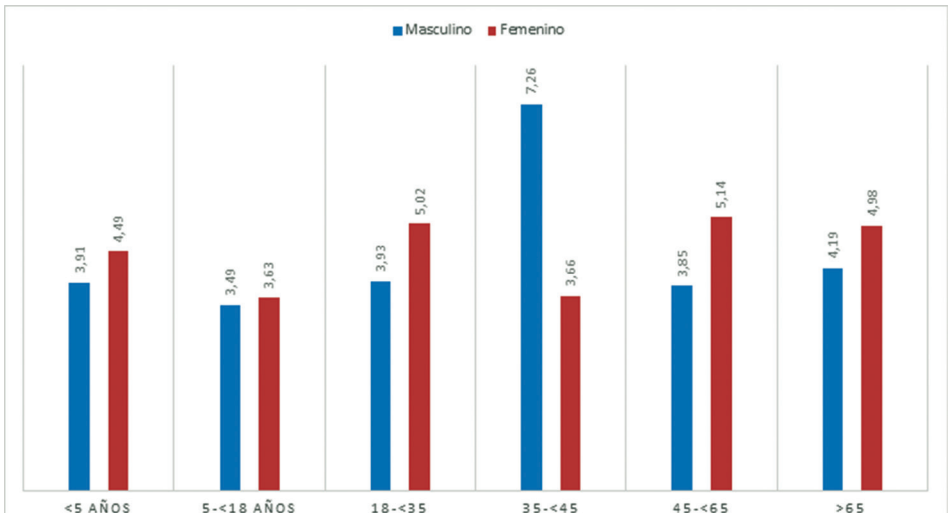

Gráfico 7. Días de Hospitalización por edad y sexo
Fuente: Base de datos. Realizado por los autores.

DISCUSIÓN

La influenza es una enfermedad viral que afecta a millones de personas en el mundo. Los virus de la influenza se desarrollan continuamente y sus cambios antigénicos permiten su adaptación al ser humano facilitando su transmisión.[11]

Las pandemias de influenza históricamente han tomado por sorpresa al mundo, ocasionando una sobrecarga en los servicios de atención médica y problemas económicos, sociales y de seguridad.[11]

En la época invernal, que transcurrió entre el 1 de noviembre de 2017 y el 10 de marzo de 2018, según el Ministerio de Salud Pública del Ecuador, hubo en el país un incremento de casos (1.280), observándose una circulación de los 3 tipos de Influenza (AH1N1, AH3N2 y B).[2]

Por otra parte, la incidencia de la influenza en Estados Unidos durante la temporada 2017-2018 comenzó a aumentar en noviembre y siguió aumentando durante varias semanas entre enero y febrero; los virus influenza A(H3N2) fueron los predominantes. Esta temporada fue la de mayor incidencia; con niveles atípicamente altos de casos de enfermedad en los pacientes ambulatorios, tasas de hospitalización y proporciones de fallecimientos asociadas con neumonía e influenza. Según el CDC, en Estados Unidos se reportó aproximadamente 48,8 millones de enfermos, 22,7 millones de consultas al proveedor de atención médica, 959.000 hospitalizaciones y 79.400 fallecimientos.[8]

El Hospital Metropolitano de Quito, en este período asistió a 544 pacientes confirmados de influenza; es decir; 42,5% de los pacientes registrados a nivel nacional, según el Ministerio de salud Pública. El dato llama la atención y puede deberse al subregistro de esta patología.

En nuestra muestra, el 72,3% de los pacientes fue diagnosticado por inmunocromatografía y sólo en 27,7% se realizó PCR. Es pertinente recalcar que no hay un protocolo establecido que precise qué pacientes ameritan el uso de cada prueba; la decisión queda a discreción del médico tratante. Además, por la alta demanda durante el período del estudio, la prueba de inmunocromatografía se agotó, lo cual requirió usar, de manera obligatoria, PCR en ciertos casos y, en otros, el tratamiento directo sustentado en la sintomatología. Esto evidencia que también en nuestra muestra hay un subregistro de casos, pues sólo incluimos los confirmados por laboratorio.

La influenza afecta a todos los grupos de edad, pero su mayor prevalencia histórica es la de los extremos de la vida. En nuestra muestra, el 69% de los pacientes atendidos fue de menores de 18 años y menos del 4% afectó a los mayores de 65. Ameritaron hospitalización con mayor frecuencia los menores de 5 años (46,8%) y el grupo etario comprendido entre 5 y 18 años (28,8%). Estos grupos representan el 75,37% de los pacientes hospitalizados. Estos datos se correlacionan con los encontrados en Estados Unidos, donde aproximadamente 11,5 millones de casos se reportaron en niños, 30 millones en persona de 18 a 64 años de edad, y más de 7,3 millones en mayores de 65. De las 959.000 hospitalizaciones, más de 48.000 fueron las de los en niños; no obstante, el 70% de las hospitalizaciones fue en los adultos mayores de 65 años, que también correspondieron al 90 % de fallecidos.[8]

El 60% de los pacientes hospitalizados requirió, aporte de oxígeno. Se presentó neumonía en el 38,9%; ésta es una complicación común en los menores de 5 años (31,8%) y en mayores de 65 años (72,7%).

El 4,43% de los pacientes ameritó terapia intensiva; de éstos, el 44,4% necesitó ventilación mecánica.

En el mismo período, la letalidad de la influenza fue menor en el Hospital Metropolitano (1,97%) en comparación con lo reportado a nivel nacional por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador (9%).

Algunas variables importantes; v.gr.: IMC, vacunación, no pudieron ser analizadas por falta de registro en las historias clínicas. Por este motivo, como ejemplo, sería interesante analizar si la vacunación disminuye el número de ingresos hospitalario de los pacientes mayores de 65 años o si ésta influye en la incidencia de influenza en los pacientes de 5 a 65 años que no reciben inmunización obligatoria.

CONCLUSIONES

La infección por influenza produce un importante impacto en la morbilidad, días de hospitalización, uso de oxígeno y complicaciones que requieren tratamiento antibacteriano. Estos resultados deben considerarse en nuestro medio en los brotes epidémicos futuros.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos la gentil colaboración del personal de Laboratorio Clínico y del Departamento de Enseñanza Médica del Hospital Metropolitano de Quito que nos permitió la recolección de los datos para elaborar este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS Y FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza, Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection | NEJM [Internet]. New England Journal of Medicine. 2018 [cited 14 June 2018]. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1000449

2. Informe semanal 008, al 10 de marzo de 2018 –Influenza y Temporada Inverna– Ministerio de Salud Pública [Internet]. Salud.gob.ec. 2018 [cited 10 agosto 2018]. Available from: https://www.salud.gob.ec/informe-semanal-008-al-10-de-marzo-de-2018-influenza-y-temporada-invernal/

3. **Carrillo Bayona JA, Bacca Campillo HT, Botero Gutiérrez MM, Almonacid Araque JP, Castañeda Mayorga D, Lozada N, Seba et al.** Manifestaciones clínicas y radiológicas de infección respiratoria por virus de influenza A H1N1. Infect. [Internet]. 2014 Mar [cited 2018 June 14]; 18(1):12-21. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922014000100003&lng=en.

4. **Lakhan N, Clarke M, Mathew S, Marshall H.** Retrospective review of factors associated with severe hospitalised community-acquired influenza in a tertiary paediatric hospital in South Australia. Influenza and Other Respiratory Viruses [Internet]. 2016 [cited 9 May 2018];10(6):479-485. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5059954/

5. **Cheng Q, Ding H, Sun Z, Kao Q, Yang X, Huang R et al.** Retrospective study of risk factors for mortality in human avian influenza A(H7N9) cases in Zhejiang Province, China, March 2013 to June 2014. International Journal of Infectious Diseases [Internet]. 2015 [cited 24 April 2018];39:95-101. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971215002180

6. **Li X, Tian B, Jianfang Z, Yongkun C, Xiaodan L, Wenfei Z et al.** A comprehensive retrospective study of the seroprevalence of H9N2 avian influenza viruses in occupationally exposed populations in China. PLOS ONE [Internet]. 2017 [cited 4 June 2018]; 12(6):e0178328. Available from: http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0178328

7. **Acosta LO, Guerrero CA, Cortés JA.** Aspectos básicos, clínicos y epidemiológicos de la influenza. Rev Fac Med [Internet]. 2009 Apr [cited 2018 Aug 10]; 57(2):149-177. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112009000200006&lng=en.

8. "Influenza (Gripe)." Centers for Disease Control and Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, espanol.cdc.gov/enes/flu/about/burden/2017-2018.htm.

9. Epidemia de influenza A(H1N1) en la Argentina: Experiencia del Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas. Medicina (B. Aires) [Internet]. 2009 Oct [citado 2018 Ago 10]; 69(4):393-423. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802009000500001&lng=es

10. **Organización Panamericana de la Salud**, Organización Mundial de la Salud. documento situación de la pandemia por influenza a(h1n1) en la región de las américas Publicado por PAHO, 12 agosto 2009 . https://www.paho.org/ecu/index.php?option=com_docman&view=document&slug=situacion-de-la-pandemia-por-influenza-a-h1n1-en-la-region-de-las-americas&layout=default&alias=90-situacion-de-la-pandemia-por-influenza-a-h1n1-en-la-region-de-las-americas&category_slug=presentations&Itemid=599 (accessed 12 Agosto 2018).

11. **Bin Ca, Xing-Wang Li, Yu Mao, Jian Wang, Hong-Zhou Lu, Yu-Sheng Chen,, Zong-An Liang, Lirong Liang, Su-Juan Zhang, Bin Zhang, Li Gu, Lian-He Lu., et al.**, for the National Influenza A Pandemic (H1N1) 2009 Clinical Investigation Group of China. Clinical Features of the Initial Cases of 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infection in China | NEJM [Internet]. New England Journal of Medicine. Oxford University Press; 2009 [cited 2018 May 12]. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0906612

12. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection | NEJM [Internet]. New England Journal of Medicine. Oxford University Press; 2010 [cited 2018 Feb 02]. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1000449

13. **Vega-Briceño Luis E, Platzer M Lisbeth, Oyarzún A M. Angeliza, Abarca V Katia, Pulgar B Dahiana, Sánchez D Ignacio.** Hospitalización por influenza en un Servicio de Pediatría de Santiago de Chile, 2001-2005. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2008 Ago [citado 2018 Ago 11]; 25(4):262-267. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182008000400003&lng=es. http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182008000400003.

14. **Hai-Nv Gao, Hong-Zhou L, Bin Cao, Bin Du, Hong Shang, Jian-He Gan, Shui-Hua Lu, Yi-Da Yang, Qiang Fang, Yin-Zhong Shen, Xiu-Ming Xi, Qin Gu.** Clinical Findings in 111 Cases of Influenza A (H7N9) Virus Infection | NEJM [Internet]. New England Journal of Medicine. Oxford University Press; 2013 [cited 2018 Aug 22]. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1305584

15. **Khera K, Agarwal J, Awasthi S, Francis JM, Thunga G, Bhat R.** Descriptive analysis of mortality predictors in H1N1 influenza in south indian patients [Internet]. http://www.eurekaselect.com. 2017 [cited 2018 Aug 22]. Available from: http://www.eurekaselect.com/151445/article

16. **Fajardo-Dolci GE, Hernández-Torres F, Santacruz-Varela J, Rodríguez-Suárez J, Lamy P, Arboleya-Casanova H, et al.** Perfil epidemiológico de la mortalidad por influenza humana A (H1N1) en México. Salud pública Méx [revista en la Internet]. 2009 Oct [citado 2018 Jun 14]; 51(5):361-371. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342009000500003&lng=es

17. **Bouneb R, Mellouli M, Bensoltane H, Baroudi J, Chouchene I, Boussarsar M.** Characteristics and outcome of ill critical patients with influenza A infection [Internet]. Advances in pediatrics. U.S. National Library of Medicine; 2018 [cited 2018 Aug 22]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6057573/

18. **M. Dennis, Decker, Paul W.** Acute respiratory disease hospitalizations as a measure of impact of epidemic influenza | American Journal of Epidemiology | Oxford Academic [Internet]. Oup Academic. Oxford University Press; 1985 [Cited 2018 Aug 22]. Available from: Https://Academic.Oup.Com/Aje/Article-Abstract/122/3/468/74094

19. **Nabihah Sachedina, Sa Prof Liam, J Donaldson.** Paediatric mortality related to pandemic influenza A H1N1 infection in England: an observational population-based study [Internet]. Egyptian Journal of Medical Human Genetics. Elsevier; 2010 [cited 2018 Aug 22]. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673610611956

20. **Malhotra B, Singh R, Sharma P, Meena D, Gupta J, Atreya A, et al.** Epidemiological & clinical profile of influenza A (H1N1) 2009 virus infections during 2015 epidemic in Rajasthan [Internet]. Advances in pediatrics. U.S. National Library of Medicine; 2016 [cited 2018 Aug 22]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5433285/

21. **Martin-Loeches, I, van Someren GF, Schultz Marcus J.** Bacterial pneumonia as an influenza complication: Current Opinion in Infectious Diseases [Internet]. LWW. Oxford University Press; 2017 [cited 2018 Aug 22]. Available from: https://journals.lww.com/co-infectiousdiseases/Abstract/2017/04000/Bacterial_pneumonia_as_an_influenza_complication.8.aspx