

LA INFLUENZA A_H1N1 2009. UNA CRÓNICA DE LA PRIMERA PANDEMIA DEL SIGLO XXI

MALAQÚÍAS LÓPEZ-CERVANTES

JUAN GARCÍA MORENO

REYNA LIZETTE PACHECO DOMÍNGUEZ

RICARDO ANTONIO ESCAMILLA SANTIAGO

MARCIA VILLANUEVA LOZANO

UNIDAD DE PROYECTOS ESPECIALES, FACULTAD DE MEDICINA

INTRODUCCIÓN

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 o 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. Actualmente cada año, durante la temporada de clima más frío, se registran incrementos de la frecuencia de esta enfermedad en todo el mundo.

La historia acerca de 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 dió a conocer la aparición de dos casos de enfermedad respiratoria febril. Éstos correspondieron a un niño de 10 años y una niña de 9 años, residentes de los condados de San Diego e Imperial, respectivamente, en el estado de California (MMWR, 2009b). El niño acudió a consulta el 13 de abril por presentar fiebre, tos y vómito, se tomó una muestra para análisis de laboratorio,

se le indicó tratamiento sintomático y se recuperó por completo en una semana; la niña fue vista cuatro días después por presentar tos y catarro, se le tomó muestra para laboratorio, se le prescribió tratamiento sintomático más antibióticos y también se curó en el plazo de una semana. Ninguno de los dos pacientes había sido vacunado contra la influenza en fechas recientes.

Las muestras tomadas en los pacientes de California evidenciaron que se trataba de un virus de Influenza A negativo a los subtipos conocidos —H1N1 (estacional), H3N2 y H5N1—, por lo que se enviaron a los Centros para el Control de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) en Atlanta. El 17 de abril se determinó 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.

Dos días después de la publicación del MMWR, el 23 de abril, en México se dió 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.

Durante los días siguientes se informó acerca de la presencia de casos en otras entidades del país, como Oaxaca, San Luis Potosí y el Estado de México. Entonces se creyó que el primer caso de la nueva enfermedad había sido el de una mujer que se internó y murió en un hospital de la ciudad de Oaxaca el 13 de abril. Sin embargo, 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 de la nueva influenza, pues había enfermado durante la primera semana de abril y su prueba de laboratorio había resultado positiva.

Mientras tanto, la enfermedad se diseminó en Estados Unidos y Canadá, y cruzó los océanos Atlántico y Pacífico para llegar a España, Inglaterra y Nueva Zelanda. Como nunca en la historia de la humanidad, el fenómeno fue magnificado por los medios de comunicación masiva, provocando reacciones de temor y desconcierto entre la población general, el sector académico y las autoridades de salud nacionales e internacionales, quienes, en medio del caos mediático, trataban de ponerse de acuerdo acerca de las medidas correctas para el control de la enfermedad y sus posibles implicaciones en la sociedad con base en la historia de las pandemias del siglo pasado.

EL CUADRO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD

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. (Figura 1)

Durante octubre de 2009 la Organización Mundial de la Salud (OMS), a través de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), realizó una reunión de expertos a la que asistieron delegados de diferentes partes del mundo con el propósito de discutir sus experiencias y caracterizar el cuadro clínico. Como producto de esa reunión, se confirmó que la gran mayoría de los afectados a nivel mundial seguían presentando un “síndrome gripal no complicado” y que, en promedio, alcanzaban su recuperación plena en el transcurso de una semana, incluso sin tratamiento farmacológico. Los expertos coincidieron también en manifestar inquietud porque algunos pacientes desarrollaban neumonía de progresión rápida y muy grave que, con frecuencia, se asociaba al agravamiento de padecimientos crónicos subyacentes de las vías respiratorias como el asma, lo cual consecuentemente inducía fallas orgánicas adicionales.

La experiencia acumulada en México sirvió para hacer una valiosa aportación a la comunidad médica mundial en la elaboración de la *Guía de práctica-clínica preliminar para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la Influenza tipo A_H1N1*. En tal documento se refieren, entre otros, los principales signos y síntomas encontrados en los pacientes sospechosos y confirmados, así como las definiciones operativas que condujeron a mejorar el diagnóstico, según se consigna en el siguiente cuadro:

Casos confirmados		Casos sospechosos	
Datos clínicos	%	Datos clínicos	%
Tos	88.9	Fiebre	83.3
Cefalea	83.3	Tos	78.7
Fiebre	82.9	Cefalea	66,3
Insuficiencia respiratoria	79.2	Insuficiencia respiratoria	63.2
Rinorrea	74	Rinorrea	62.6
Odinofagia	70.6	Postración	58.9
Mialgias	68.6	Dolor torácico	47.5
Disnea	64.9	Mialgias	56.8
Dolor torácico	63.8	Artralgias	52.2
Artralgias	56	Odinofagia	55.4
Congestión nasal	44.7	Congestión nasal	43.7
Polipnea	36.8	Coriza	34.5
Dolor abdominal	21.6	Disnea	60.6
Irritabilidad en < 5 años	57.1	Irritabilidad en < 5 años	51.2
Fuente: Coordinación de Vigilancia Epidemiológica, IMSS, Mayo 13, 2009.			

El hecho de contar con la opinión de expertos de países y entornos ecológicos diferentes, permitió el acopio de información para diferenciar los cuadros clínicos de la gripe estacional y la producida por el virus A_H1N1, de tal manera que fue posible concluir lo siguiente:

- 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.

Además, hubo consenso en que las medidas propuestas debían aplicarse de manera casuística en cada uno de los países afectados, manteniendo un estado especial de alerta para cuando los cuadros clínicos presenten datos de agravamiento identificados como signos de peligro:

- En adultos: dificultad para respirar en reposo o tras el esfuerzo físico, coloración azulada de labios y dedos, expectoraciones (flemas) sanguinolentas o de color anormal, dolor torácico, alteraciones de la conciencia, fiebre elevada por más de tres días y caída de la presión arterial.
- En niños: aumento de la frecuencia respiratoria, dificultad para respirar, entorpecimiento o falta de reacción a los estímulos normales, dificultad para despertarse y pocas o ningunas ganas de jugar.

De igual manera, se identificaron tres grupos con mayor riesgo de padecer una forma grave o mortal de la enfermedad: a) las embarazadas, particularmente en el tercer trimestre de la gestación; b) los menores de dos años; y c) las personas con neumopatía crónica, en especial los asmáticos. 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. Lo anterior aumenta de manera evidente el riesgo en aquellas poblaciones con patología subyacente y menor oportunidad de acceso a los servicios médicos, quienes característicamente presentan casos de gravedad con mayor frecuencia (OMS 2009, Jamieson 2009).

EL APOYO DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO

Con apego a las recomendaciones internacionales, las muestras más apropiadas son aquellas del tracto respiratorio superior, mismas que deben ser tomadas con hisopo de los orificios nasales profundos o de la nasofaringe, o por aspirado nasofaríngeo o bronquial (OMS 2009a).

En julio de 2009 se redactó la definición definitiva de caso confirmado (OMS 2009b): “un individuo con cuadro clínico característico de la enfermedad e infección confirmada por laboratorio del virus pandémico A_H1N1 2009, según uno o más de los siguientes análisis: 1) reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), 2) cultivo viral, y 3) aumento de cuatro veces del título de anticuerpos neutralizantes específicos para el virus pandémico A_H1N1 2009”.

Al principio de la pandemia se utilizaron las pruebas de diagnóstico rápido de la gripe (RIDT), pero

muy pronto se demostró que tenían un valor limitado para la práctica clínica. La mayor ventaja de estas pruebas es que pueden ofrecer resultados en un máximo de 30 minutos y detectar la presencia de los virus de influenza A y B; sin embargo, no todas son útiles para distinguir entre esos patógenos, y consecuentemente, tampoco entre los subtipos del virus A; por lo tanto, estas pruebas no ayudan a tomar decisiones de carácter terapéutico (CDC 2009b). En comparación con la prueba de RT-PCR, la sensibilidad de la RIDT para detectar la infección en pacientes con gripe A_H1N1 fue del 47% y la especificidad del 86%; ambas medidas parecen casi invariables con respecto al tiempo de aparición de los síntomas (Hurt 2009). Por lo anterior, en México la Secretaría de Salud no recomienda su utilización.

LA DISEMINACIÓN DE LA EPIDEMIA EN MÉXICO Y EN EL MUNDO

La información expuesta en la Figura 3 replantea el modo en que se dio la diseminación de la epidemia en México y en el mundo, ya que demuestra que ésta inició antes del brote de La Gloria, Veracruz. Según la información recabada por la Secretaría de Salud de dicho estado, 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. Al parecer, la notificación del brote fue tardía; la respuesta inicial dependió del programa IMSS-Oportunidades que es responsable de la atención en esa zona del estado; después, también participó la Secretaría de Salud estatal y finalmente se turnó la notificación a nivel federal. 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.

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 (Pybus 2009). 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 (Perez-Padilla 2009). 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: 1) 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 2) 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. (Figura 3)

En conjunto, toda esta información permite suponer que el nuevo virus estuvo circulando en México y al menos en el sur de Estados Unidos siquiera 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.

Por otra parte, como lo muestra la Figura 4, 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.

En el valle de México, dos semanas después de que se reconoció la existencia de un brote, se contaba ya con información que sugería la franca disminución del número de casos nuevos identificados

cada día y se decidió reiniciar gradualmente las actividades normales. En cambio, en todos los demás países afectados la situación empeoraba y cada día aparecían casos en nuevos lugares. 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 (Figura 4). 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.

En el hemisferio sur inició la temporada invernal y con ello aparecieron grandes brotes en Chile y Argentina. En contraste, en Australia hubo una afectación todavía menor a la observada un año atrás con la gripe estacional.

Menos de una semana después de que se identificara el virus 2009, ya se contaba con una prueba confiable para su confirmación: la RT-PCR, con *primers* desarrollados en los CDC de Atlanta. Durante los primeros meses de la pandemia, en todos los países se buscó la posibilidad de contar con laboratorios certificados para evaluar las muestras de los casos locales. Sin embargo, hacia finales de octubre de 2009, se llegó gradualmente al consenso de dejar de hacer pruebas entre los pacientes sospechosos y reservarlas sólo para los casos de gravedad, es decir, los que ameritaran atención hospitalaria. Con esta decisión, los datos de incidencia dejaron de ser comparables con los acumulados hasta entonces, de tal manera que la vigilancia epidemiológica se enfocó a los eventos de mayor gravedad, incluyendo las muertes.

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.

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 anteriores⁷.

RECAPITULACIÓN Y SITUACIÓN ACTUAL

La pandemia de influenza A_H1N1 que surgió en México durante abril de 2009 tomó por sorpresa a todo el mundo. Es un lugar común afirmar que sabíamos que iba a ocurrir una epidemia de influenza; igualmente, decir hoy que sabemos que volverá a ocurrir. Lo sorprendente fue que se tratara de un virus inimaginado, en el lugar menos pensado. Toda la atención estaba puesta en el virus aviar H5N1, que ha causado estragos en Asia y ciertas áreas limítrofes de Europa. De hecho, el temor al virus H5N1 fue lo que dió lugar a la elaboración de planes nacionales de contingencia contra la influenza en todo el mundo, incluyendo a México.

Nunca antes en la historia de la humanidad se había vivido algo como la actual pandemia. La velocidad de diseminación a través de tierra, mar y aire; el impacto de los medios masivos de comunicación, que mantuvieron en vilo la opinión pública y con frecuencia tergiversaron la realidad; la afectación económica de los individuos, las empresas y la sociedad en su conjunto; las fobias, que se tradujeron en discriminación, exclusiones y hasta agresiones, pero sobre todo nuestra manifiesta ignorancia, quedaron a la vista de todos.

A pesar de que ya existían planes de contingencia contra la influenza, nadie esperaba que apareciera este virus sin previo aviso. Hoy, con todo lo que hemos aprendido, podemos entender que era lógico que se confundieran los eventos iniciales con una simple reactivación de la influenza estacional y que muchos pacientes hayan recibido tratamientos erróneos. En el primer panel de la Figura 5 se muestra que, con el paso del tiempo, se han acumulado cada vez más casos en el mundo; según la OMS, hasta finales de noviembre de 2009 el número de casos confirmados era de 622 482, que representan una fracción minúscula del total de los casi 7 mil millones de habitantes del planeta. Es sencillo entender que esta cifra de casos debe de ser mucho menor que la real, debido a que la mayor parte de los enfermos no solicitan atención médica y en otros innumerables casos no se solicitó o no fue posible hacer una prueba confirmatoria. Pero la verdadera lección es aprender a considerar todas las variables: en este caso obviamos, por ignorancia, que muchas personas más que las que expresan clínicamente signos y síntomas, se contagian y desarrollan inmunidad.

Solamente pudimos ver la punta del iceberg y no tuvimos la ocasión de reflexionar acerca de lo que eso significaba; mucho menos sirvió ese concepto para guiar las decisiones médicas y de salud pública. Según las últimas estimaciones publicadas por los CDC, el verdadero número de casos en Estados Unidos debe haber sido de aproximadamente 57 millones (I.C. 41-84 millones), lo cual equivale a que el 20% de la población fue afectada (CDC, 2010). Por otra parte, un artículo que apareció en línea el 21 de enero en la página web de Lancet informa que, con base en determinaciones de anticuerpos, se estimó que la verdadera incidencia en Reino Unido fue diez veces mayor a la calculada con base en la vigilancia epidemiológica, y que los niños jugaron un papel muy importante en la diseminación de la epidemia puesto que hasta uno de cada tres fue contagiado. Por último, los resultados preliminares del estudio epidemiológico de La Gloria, Veracruz, que está llevando a cabo la UNAM, muestran que aproximadamente el 42% de los habitantes de esa comunidad fueron contagiados y que casi dos tercios de los contagiados no presentaron manifestaciones clínicas (datos no publicados).

En el panel inferior de la Figura 5 se muestra la curva que mejor representa la mortalidad por influenza A_H1N1 en el mundo (n=14,711), según datos publicados por la OMS hasta principios de enero de 2010. Es muy interesante observar que desde finales de noviembre de 2009 se inició un descenso de la mortalidad, en contra de todas las expectativas. El 11 de febrero de 2010, el Dr. Keiji Fukuda, asesor especial de la OMS para la pandemia de influenza, declaró que "estamos observando un patrón general de declinación en el hemisferio norte, aunque es claro que el virus no ha desaparecido". En seguida, Fukuda anunció la conformación de un comité asesor emergente —que habrá de sesionar al final del mes— para discutir si deberá de hacerse oficial la postura de que la pandemia está en recesión. Lo anterior correspondería a la etapa subsecuente al pico de la incidencia, que en la clasificación de la OMS es la etapa inmediatamente posterior a la Fase 6, declarada a mediados de junio de 2009.

En el caso de confirmarse que ya ha pasado el pico de la influenza, la OMS deberá alertar a los países sobre la posibilidad de que se presenten brotes de la enfermedad en las semanas o meses próximos. Además, la OMS deberá incorporar al sistema de vigilancia epidemiológica global el virus A_H1N1 2009, junto con las cepas desde antes circulantes, para conformar la vacuna estacional de la próxima temporada. Asimismo, si se acepta que la pandemia está en recesión, será necesario explicar lo más pronto posible los motivos de este fenómeno; según lo ya mencionado, es posible suponer que se ha ido acumulando una inmunidad de grupo capaz de frenar la pandemia.

Por último, es importante hacer mención de lo que fue bien logrado durante la pandemia. El panel intermedio de la Figura 5 sugiere que la letalidad de la nueva influenza fue muy alta al inicio de la

pandemia y que disminuyó rápidamente para ubicarse alrededor del 1% de los casos comprobados. Esto nos demuestra que la comunidad médica aprendió velozmente a utilizar los medicamentos antivirales adecuados y las medidas de soporte que fueran necesarias. En consecuencia, se muestra en la Figura 6 que la mortalidad total dista mucho de lo registrado en pandemias anteriores y de lo que fue por todos tan temido.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

Acuña G. Influenza: Historia y amenazas. *Rev Chil Infect* 2004; 21 (2):162-164.

Algoritmo para el diagnóstico de Influenza. Instituto de diagnóstico y referencia epidemiológicos , departamento de virología, laboratorio de virus respiratorios. México. 2009.

Altamirano G. Influenza. Muere niña presuntamente por virus en Oaxaca. *El Universal* (México, D.F.) [Internet]. 24 Abr 2009; Secc. México: *El Universal de México*; 2009. [Consultado 2009 Abr 24]. Disponible en: <http://www.eluniversal.com.mx/notas/593351.html>

Arias CF, López S. Anatomía del virus de la influenza A/H1N1 – 2009. *Ciencia*; Jul-Sept. 2009:14-24. Disponible en: http://www.geofisica.unam.mx/temp/influenza/anatomia_influenza.pdf

Ávila E. Influenza. Veracruz reporta el primer caso. *El Universal* (Xalapa, Ver) [Internet]. 26 Abr 2009 [Consultado 2009 Abr 26]. Disponible en: <http://www.eluniversal.com.mx/notas/593780.html>

Base de datos del estado de Veracruz, información por municipio y localidad [Internet]. México: Instituto Nacional de Estadística y Geografía; 2005 [Consultado 2009 Sep 14]. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/espanol/sistemas/conteo2005/localidad/iter/default.asp?s=est&c=10395>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [Internet]. Swine Influenza A (H1N1) Infection in Two Children, Southern California. *Morbidity and Mortality Weekly Report*; March-April 2009 2009 Abr 24. [Consultado 2009 Abr 22]; 2009a, 58(15); 400-2. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5815a5.htm>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [Internet]. Update: Novel Influenza A (H1N1) Virus infection – Mexico, March-May,2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report*; 2009b, 58(21); 585-9. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5815a5.htm>

Cárdenas R. Queremos hablar. *Las voces de la Influenza*. México; 2009: 222 pp.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [Internet]. Interim Guidance for the Detection of Novel Influenza A Virus Using Rapid Influenza Diagnostic Test. August 2009:1-5. Disponible en: <http://www.cdc.gov/H1N1flu/guidance/>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [Internet]. CDC Estimates of 2009 H1N1 Cases and Related Hospitalizations and Deaths from April 2009 - January 16, 2010, By Age. http://www.cdc.gov/h1n1flu/pdf/February_12.pdf

Coordinación de Vigilancia Epidemiológica, IMSS (Internet). Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Influenza A (H1N1). Mayo 13 2009. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/NR/rdonlyres/4E180638-5FF1-43E6-853E-036BF1BF56F8/0/GRRInfluenzaAH1N117092009.pdf>

Dirección General de Atención a Migrantes [Internet]. México: Gobierno del Estado de Veracruz; 2009 (Actualizado 2009; consultado 2009 Sep 14). Disponible en: http://portal.veracruz.gob.mx/portal/page?_pageid=898,4021803&_dad=portal&_schema=PORTAL

Domínguez M. (Coordinador) [Internet]. Diagnóstico de desarrollo rural sustentable del municipio de Perote, Ver.. Veracruz, México: Ayuntamiento de Perote, Veracruz; 2006; [Consultado 2009 Sep 14]. 108 p. Disponible en: <http://portal.veracruz.gob.mx/pls/portal/docs/PAGE/INVEDERINICIO/DIFUSION/MUNICIPALIZACION/DIAGNOSTICOS/PEROTE%20PLAN%20Y%20DIAGN%D3STICO.PDF>

El Universal de México [Internet]. Rodríguez R. Epidemia de influenza ataca a México: Salud. Nuevo virus golpea a zona metropolitana; recomiendan evitar lugares concurridos; El Universal de México; 2009 [Consultado 2009 Abr 24]. Disponible en: <http://www.eluniversal.com.mx/nacion/167474.html>

Ghendon Y. Introduction to pandemic influenza through history. *Eur J Epidemiol*. 1994 Aug;10(4):451-3.

Hurt AC, Baas C, Deng YM, *et al*. Performance of influenza rapid point-of-care test in the detection of swine lineage A (H1N1) influenza viruses. *Influenza Other Respi Viruses*. 2009 Jul;3(4):171-76.

Jamieson DG *et al*. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*. 2009 Aug 8; 374 (9688):429-30.

Miller E, Hoschler K, Hardelid P, Stanford E, Andrews N, Zambon M. Incidence of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection in England: a cross-sectional serological study. *Lancet* 2010; publicado en línea DOI:10.1016/S0140-6736(09)62126-7

Organización Mundial de la Salud (OMS) (Internet). Información de la OMS para el diagnóstico de laboratorio del Nuevo virus de la influenza A (H1N1) en seres humanos; OMS; Mayo 2009a, Disponible en: <http://new.paho.org/>

Organización Mundial de la Salud (OMS) [Internet]. Infección humana por el virus pandémico (H1N1). Guía provisional actualizada de la OMS sobre vigilancia mundial; OMS; 2009b (Actualizada 2009 Julio 22). (Traducido por la Organización Panamericana de la Salud). Disponible en: repositorio.h1n1.influenza.bvsalud.org/files/server.php?fileid=1956

Organización Mundial de la Salud (OMS) (Internet). La gripe pandémica en las embarazadas; OMS; Octubre 2009c. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_pregnancy_20090731/es/index.html

Organización Mundial de la Salud (OMS) (Internet). Actualizaciones 1 – 88. 2009-2010. Disponible en: <http://www.who.int>

Organización Panamericana de la Salud (OPS), Organización Mundial de la Salud (OMS) (Internet). Orientaciones para Laboratorios de Influenza para el diagnóstico de influenza porcina A/H1N1; OMS; 2009. Disponible en: www.mex.ops-oms.or

Perez-Padilla R, et. al. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med*. 2009, 361(7):680-689.

Portal del Gobierno del Estado de Veracruz [Internet]. México: Gobierno del Estado de Veracruz; 2009 (Actualizado 2009; consultado 2009 Sep 14). Disponible en:
http://portal.veracruz.gob.mx/portal/page?_pageid=2547,1&_dad=portal&_schema=PORTAL

Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Influenza A (H1N1) Guía de práctica Clínica. Instituto Mexicano del Seguro Social. México. Septiembre 2009.

Pybus OG, Rambaut A. 2009. Evolutionary analysis of the dynamics of viral infectious disease. *Nature Reviews Genetics* 2009; 10 (8): 540-550.

Servicio Meteorológico Nacional [Internet]. México: Servicio Meteorológico Nacional; 2009 (Actualizado 2009 Oct 8; consultado 2009 Oct 8). Disponible en: <http://smn.cna.gob.mx/>

Zamorano J, Budnik I. Manifestaciones clínicas de la infección por virus influenza en niños inmunocompetentes. *Neumología Pediátrica*. 2009; 4(1): 14-19. Disponible en: <http://www.neumologia-pediatria.cl>