

Cronología de una pandemia: la nueva Influenza A H1N1 en Bogotá, 2009-2010

Chronology of a pandemic: the new influenza A (H1N1) in Bogota, 2009-2010

Lilian M. Núñez, Diego F. Aranda, Antonio C. Jaramillo, Luisa F. Moyano y
Elkin de J. Osorio

Laboratorio de Salud Pública, Secretaría de Salud Distrital Bogotá D.C. Colombia.
lmnunez@saludcapital.gov.co, arandalozanodiego@gmail.com, carajato@yahoo.com,
lfmoyano@saludcapital.gov.co, ejosorio@saludcapital.gov.co

Recibido 18 Septiembre 2010/Enviado para Modificación 25 Mayo 2011/Aceptado 6 Junio 2011

RESUMEN

Objetivo Describir el comportamiento del virus de Influenza A H1N1/09 según variables de tiempo, edad y sexo, en pacientes con sospecha de infección, atención médica y diagnóstico por laboratorio.

Método Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes diagnosticados con Influenza A H1N1/09 entre abril 2009 y julio de 2010 en el Laboratorio de salud Pública de Bogotá D.C.

Resultados Se confirmaron los primeros casos de Influenza A H1N1/09 desde la semana 17 de 2009; a continuación la positividad creció gradualmente, hasta manifestar su máxima expresión entre las semanas 31 a 36 de 2009 (43 % a 53 %), descendiendo a partir de la semana 37. Los grupos de edad más afectados fueron los de 6 a 15 años (35,4 %) y de 16 a 25 años (28 %) ($p=0.0044$); las proporciones más bajas se hallaron en menores de 1 año (8,7 %) y mayores de 65 años (7,2 %) (Chi 1,98, $p=0.119$). La proporción por sexo fue similar: femenino (18,6 %) y masculino (17,6 %) (Chi 1,82, $p=0.1768$).

Conclusiones Durante el año 2009, el virus Influenza A presentó un aumento significativo de casos; sin embargo, no modificó el comportamiento endémico del virus Sincitial Respiratorio. Por otra parte, el subtipo H1N1/09 reemplazó casi en su totalidad al virus estacional que tradicionalmente circulaba entre la población Bogotana y afectó en forma similar a hombres y mujeres, principalmente adultos jóvenes. El mayor predominio de casos se presentó entre los meses de agosto y septiembre de 2009.

Palabras Clave: Gripe humana, virus de la Influenza A, infecciones del tracto respiratorio, vigilancia epidemiológica, virus sincitial respiratorio, salud pública (*fuentes: DeCS, BIREME*).

ABSTRACT

Objectives Describing the behaviour of the A H1N1/09 virus related to time, age and gender in patients having suspected infection, medical health care and laboratory diagnosis.

Method This was a descriptive and retrospective study of patients diagnosed as having the influenza A H1N1/09 virus between April 2009 and July 2010 by the Bogotá Public Health Laboratory.

Results The first cases of A H1N1/09 virus were confirmed since week 17, 2009; positivity increased gradually, reaching maximum expression between weeks 31-36, 2009 (43 % to 53 %) and decreased during the 37th week. The age groups most affected were 6-15 years (35.4 %) and 16-25 years (28 %) ($p=0.0044$); the lowest percentages were found in children aged less than 1 year (8.7 %) and people older than 65 years (7.2 %) (Chi 1.98, $p=0.119$). The gender ratio was similar: female (18.6 %) and male (17.6 %) (Chi 1.82, $p=0.1768$).

Conclusions There was a significant increase in influenza A cases during 2009. However, this did not alter the behaviour of the endemic respiratory syncytial virus; on the other hand, the H1N1/09 subtype replaced the seasonal virus circulating amongst the population of Bogotá, similarly affecting men and women, mainly young adults. The highest prevalence of cases occurred between August and September 2009.

Key Words: Human influenza, influenza A virus, respiratory tract infection, epidemiological surveillance, respiratory syncytial viruses, public health (source: *MeSH*, *NLM*).

La historia de la humanidad ha estado permanentemente vinculada a las epidemias. Hipócrates y Tucídides, 400 años a.C., descubrieron enfermedades respiratorias que persistían durante semanas, a las cuales denominaron como (enfermedades visitantes) (1). En 1580 es considerada la primera epidemia de gripe llamada El Gran Catarro (2). En la primavera de 1889 se inició la pandemia gripal detectada en Siberia, que en pocos meses se propagó en toda Rusia y un año más tarde por toda Europa, las Américas y el resto del mundo infectando al 70 % de la población (3).

La primera pandemia del siglo XX, conocida como la Gripe Española y causada por el virus de Influenza A de serotipo H1N1 (4), se presentó entre 1918-1920 coincidiendo con la Primera Guerra Mundial; la cual superó los 40 millones de muertes en todo el mundo y en Bogotá-Colombia ocasionó 1900 muertes, afectando principalmente a la población económicamente activa entre los 20 y 40 años de edad (5). Durante este siglo, se repetiría la pandemia de gripe, en 1957-1958, cuyo responsable fue un nuevo sero-tipo del virus de Influenza A, el H2N2 (4). La última pandemia de este siglo data de 1968, conocida como Gripe de Hong Kong (1), donde su responsable fue el sero-tipo H3N2 (4).

El 18 marzo de 2009 en Ciudad de México advierten un aumento inusual en los casos de síndrome gripal y neumonías, los cuales fueron incrementándose a lo largo del mes de abril (6) y a su vez se notifica el inicio inminente de un brote de influenza en el país (7). En la *Semana Epidemiológica* (S.E) No.16 de 2009, se informa que el agente causal de este brote era un virus de Influenza A emergente de subtipo H1N1/09, coincidiendo con el subtipo de la pandemia de 1918 (5,8). El 24 de abril de 2009, se confirman y notifican 7 casos en EEUU y 18 en México, de infección por este virus, y la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara este brote como una emergencia de salud pública de importancia internacional (9). El 25 de abril se declara alerta de pandemia nivel 3 (presencia de un nuevo virus, sin evidencia de contagio de humano a humano), el 26 de abril se eleva el nivel de alerta a fase 4 (transmisión sostenida de humano a humano) y en la misma semana para el día 29 el nivel cambia a fase 5 (casos de transmisión entre humanos en múltiples regiones) (10). El 3 de mayo de 2009 (S.E No.18), según confirmación del CDC de Atlanta, se identifica el primer caso en Colombia en un adulto de 42 años procedente de ciudad de Zipaquirá (ubicada a 42 kilómetros, Nor-Occidente de Bogotá D.C.), con antecedente de viaje en las últimas semanas a la ciudad México (11), constituyéndose en el primer país suramericano con casos confirmados. Para dicha fecha, a nivel mundial se presentaban 1085 casos de infección humana en 21 países (12).

El 5 de junio (S.E No.22), se confirma el primer caso de mortalidad a nivel de Suramérica, específicamente en Chile y el 9 de junio de 2009 (S.E No.23) se reportó el primer caso en Colombia, en una mujer Bogotana de 24 años (13). En Junio 11 de 2009, la OMS elevó la alerta a su máximo nivel, (la enfermedad está propagándose geográficamente de manera exitosa generando el inicio de una pandemia) (10).

Este artículo describe el comportamiento en el tiempo del nuevo virus de Influenza A H1N1/09, en pacientes con sospecha de infección y atención médica en Bogotá D.C., estratificados por grupos de edad y sexo, durante la pandemia declarada en el año 2009 hasta julio de 2010 a un mes del anuncio del período pospandémico dado por la OMS.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Estudio descriptivo retrospectivo, efectuado mediante la revisión de la base de datos de Laboratorio SILASP, de Vigilancia Epidemiológica SIVIGILA y revisión bibliográfica.

La información fue tomada de dos estrategias empleadas para monitoreo de enfermedades respiratorias, entre las semanas epidemiológicas 17 de 2009 y 27 de 2010. En primer lugar, la vigilancia intensificada, diseñada específicamente para el seguimiento de la pandemia, por medio de la cual se recibieron 37 322 muestras de pacientes con sospecha de infección por el virus Influenza A H1N1/09, que recibieron atención médica en las diferentes Instituciones Prestadoras de Servicios en Salud (IPS) en la ciudad de Bogotá D.C. Se encontraron 1 935 casos, de 13 900 análisis realizados mediante técnicas de Reacción en Cadena de la Polimerasa-Transcripción Reversa (RT-PCR), la decisión de diagnóstico por laboratorio se realizó con base en criterios descritos en programas de control para América-Latina (14), en diferentes circulares emitidas por el Ministerio de la Protección Social, máximo ente rector en salud de Colombia y de la disponibilidad de recursos a nivel del Laboratorio de Salud Pública, siendo el único que contaba con la infraestructura tecnológica para el diagnóstico de este virus en la población Bogotana.

Por otro lado, la vigilancia centinela se realiza a través de las instituciones centinelas que han sido seleccionadas de común acuerdo entre el ente Territorial (Secretaría Distrital de Salud) y el Instituto Nacional de Salud, para monitorear Enfermedad Similar a Influenza y las relacionadas con Infección Respiratoria Aguda Grave. En el Laboratorio de Salud Pública se diagnostican los principales virus respiratorios (Influenza A, Influenza B, Virus Sincitial Respiratorio (VSR), Adenovirus y Parainfluenza 1,2 y 3) por la técnica de Inmunofluorescencia indirecta.

En el año 2009 fueron analizadas 1 359 muestras y en el año 2010 hasta la SE 27 se procesaron 980 muestras de hisopados y aspirados nasofaríngeos.

Principales variables y su medición

- Determinación de número de casos y porcentaje de positividad de Influenza A por semana epidemiológica, grupos de edad y sexo.
- Determinación de número de casos y porcentaje de positividad de Influenza A H1N1/09 por semana epidemiológica, grupos de edad y sexo.
- Determinación de porcentaje de subtipo H1N1/09 entre los Influenza A detectados por semana epidemiológica y grupos de edad.
- Determinación de número de casos y porcentaje de positividad de Influenza A y Virus Sincitial Respiratorio por semana epidemiológica (Vigilancia Centinela).

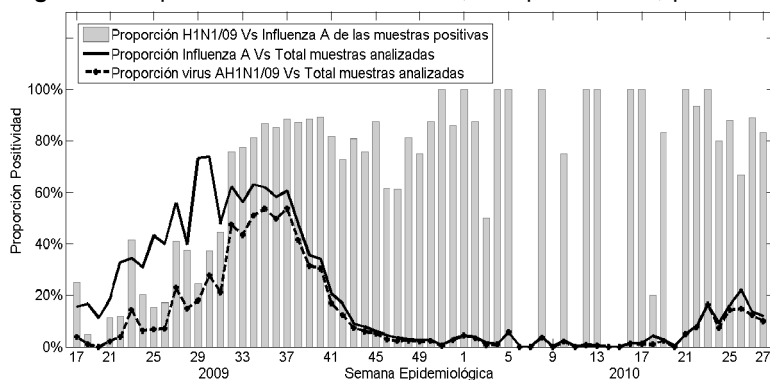
Análisis estadístico

Todos los datos fueron registrados en el sistema de información del Laboratorio de Salud Pública SILASP, posteriormente la información fue extraída, consolidada y tabulada en *Excel versión 2007*, se obtuvieron frecuencias simples de las variables de interés, se estimaron porcentajes y se graficaron con el paquete matemático MATLAB versión 7.1. El estadístico empleado para establecer las diferencias entre proporciones por grupos de edad y sexo fue el Chi-cuadrado utilizando el programa EPI INFO versión 3.5.1.

RESULTADOS

Desde el inicio formal de la pandemia (S.E No. 17, 2009) se encontraron casos de Influenza A H1N1/09 (Figura 1); durante las primeras semanas epidemiológicas (17-30), la proporción del subtipo H1N1/09 identificado entre los Influenza A detectados osciló entre el 5 % y el 45 %; en la semana 31 se presentó un incremento en la proporción, alcanzando a duplicar lo previamente descrito (76 %). Entre la semana 31 a la 36 se logró identificar la mayor proporción de pacientes con el virus pandémico, 43 % - 53 % de las muestras procesadas.

Figura 1. Proporción del virus Influenza A, subtipo H1N1/09, por semana

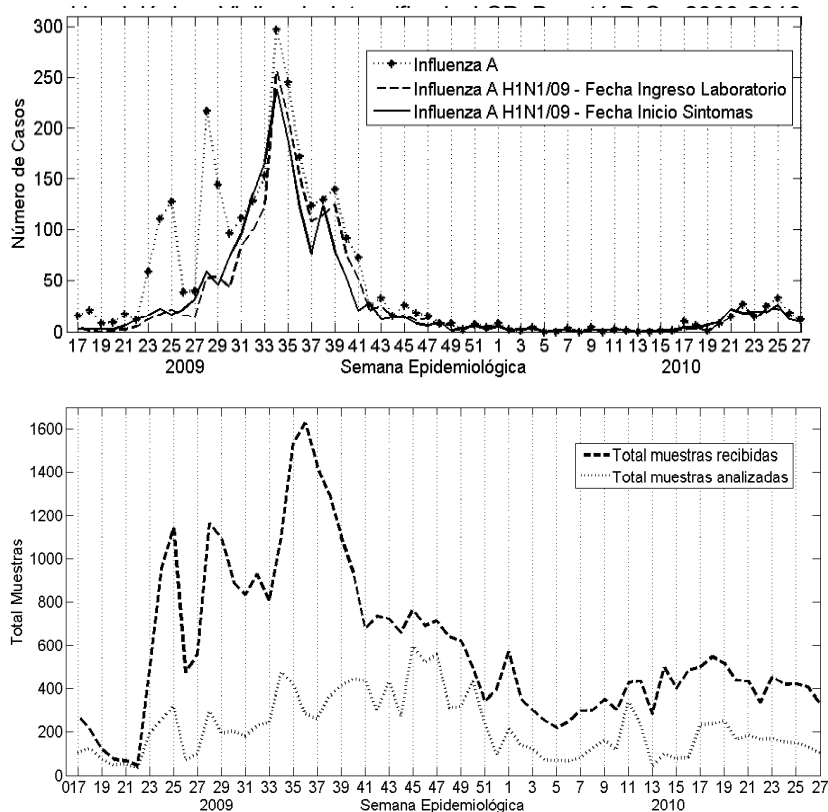


En la semana epidemiológica 37 la positividad del virus de Influenza A, así como del subtipo H1N1/09 descendió, llegando a niveles por debajo del 10 % a partir de la semana 42 y del 5 % entre la semana 1 y 20 del año 2010. Posteriormente, (S.E. No. 21-27) se presentó un aumento en la proporción de casos, que no sobrepasó el 17 %. Es evidente el predominio del subtipo A H1N1/09 entre los influenza A diagnosticados (cerca del 80 %) desde la

semana epidemiológica 31 de 2009 (Figura 1).

Al comparar el comportamiento entre los casos positivos por el virus pandémico H1N1/09 (Figura 2) y la demanda de muestras allegadas al LSP se encontró una tendencia similar, ya que se aprecia un aumento gradual para ambos a partir de la semana 23, con una mayor concentración de casos y muestras entre las semanas 31 a la 36 y una disminución gradual a partir de las semanas 36 y 37.

Figura 2. Muestras recibidas, analizadas y su resultado por semana

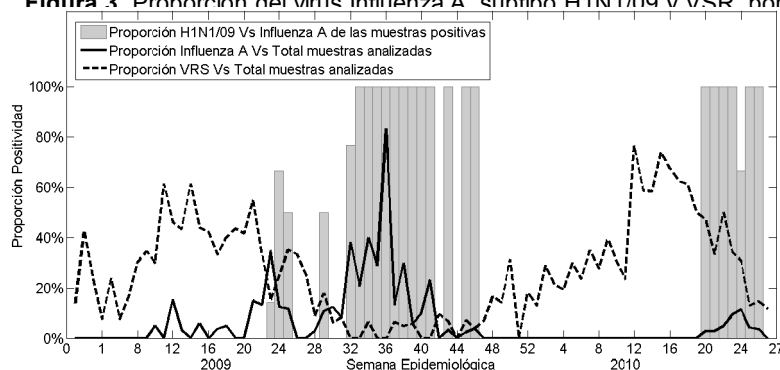


Semana 17: Inicio Pandemia y nivel de alerta cuatro y cinco OMS, Semana 18: Definición de caso para la vigilancia en Salud Pública de influenza A H1N1/09 (17), Semana 19: Adquisición técnica PCR LSP, Semana 23: Primera mortalidad en Bogotá D.C.-Colombia y declaración nivel de alerta seis OMS, Semana 24: Nuevas definiciones de caso para la vigilancia en Salud Pública y el manejo de influenza A H1N1/09 (15), Semana 28: Actualización de las directrices sobre vigilancia y medidas de Salud Pública para el manejo de casos con

infección por virus pandémico A H1N1/09 (30), Semana 31 a la 37: Mayor número de casos de Virus Pandémico en Bogotá D. C.

Durante el año 2009, el comportamiento viral en la vigilancia centinela, mostró la presencia del Virus Sincitial Respiratorio (VSR) desde las primeras semanas epidemiológicas del año. A partir de la semana 10 su proporción aumentó hasta alcanzar una positividad del 60 %, para disminuir ligeramente hacia la semana 22, coincidiendo con lo percibido en años anteriores; simultáneamente, un aumento (40 %) en la positividad por Influenza A, es detectado para este mismo período (Figura 3).

Figura 3 Proporción del virus Influenza A subtipo H1N1/09 y VSR por



De otra parte, desde la semana 32 se apreciaba el reemplazo del VSR por el virus de Influenza A, el cual a su vez, presentaría su mayor proporción de casos entre las semanas 32 a 36 y 42 a la 15 de 2010, momento en el que inició su gradual descenso y se manifestó un ligero aumento de Influenza A entre las semanas 19 y 27 de 2010.

Por otro lado, en todos los casos positivos de Influenza A fue investigado el subtipo H1N1/09, evidenciándose el predominio de este (100 %) a partir de la semana 33 de 2009 y hasta la semana 27 de 2010 (Figura 3).

Cerca del 50 % de las muestras analizadas para identificación de virus pandémico correspondieron a los grupos de edad <1 año, de 1-5 y >65, el 50 % restante estuvo distribuido entre los 6 y 65 años. Esta selección de muestras estuvo influenciada por el comportamiento de recepción de las mismas, ya que en gran parte correspondieron a personas menores de 5 años y > 65 años, consideradas tradicionalmente como población vulnerable.

Es importante resaltar que un gran porcentaje ($>70\%$) de las muestras analizadas para todos los grupos de edad, pertenecieron a casos clasificados como probables; según definición de circular 048 del 17 de julio de 2009, emitida por el Ministerio de la Protección Social (MPS).

Para establecer si había diferencias entre las proporciones de positividad por grupos de edad, se realizó la prueba de Chi cuadrado, la cual evidenció una carencia de homogeneidad de la muestra y un comportamiento diferente en al menos una de las categorías (Chi 433.57, $p=0.000001$). Por lo tanto, se contrastaron las positivities de todos los grupos, hallando la mayor proporción en los pacientes de 6 a 15 años (35.4 %) y de 16 a 25 (28 %) siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=<0.05$).

Entre las personas de los 26 a 55 años el virus pandémico se detectó en cerca del 21 % de las muestras analizadas, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos comparados (26-35 y 36-45 Chi 0.04 $p=0.85$; 26-35 y 46-55 Chi 0.00 $p=0.98$; 36-45 y 46-55 Chi 0.04 $p=0.85$). En la población de 1-5 años (15.1 %) y en la de 56-65 años (15,4 %) la proporción de virus pandémico H1N1/09 fue similar (Chi 0,03 $p=0.9$), al igual que la encontrada en los menores de 1 año (8,7 %) y los mayores de 65 (7,2 %) (Chi 1,98 $p=0.159$), correspondiendo los dos últimos grupos a las positivities más bajas (Tabla 1).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Chi 5.75 $p=0.016$) en la proporción de Influenza A para el sexo femenino (29 %) y masculino (26,8 %) y el mismo comportamiento se apreció para el subtipo H1N1/09 pandémico con positivities de 18,6 % en femeninos y 17,6 % en masculinos (Chi 1.82 $p=0.1768$) (Tabla 2).

Tabla 1. Proporción del virus Influenza A y subtipo AH1N1/09, por rango de

Edad Años	Negativo Infl A	Positivo Infl A	Infl A Vs H1N1/9	Total Muestras	T. Muestras (%)	Vs T. Muestras (%)	H1N1/09 Infl A (%)
<1	1 455	229	147	1 684	13,6	8,7	64,2
1 a 5	1 711	462	329	2 173	21,3	15,1	71,2
6 a 15	382	356	261	783	48,2	35,4	73,3
16 a 25	521	404	259	925	43,7	28	64,1
26 a 35	801	474	279	1 275	37,2	21,9	58,9
36 a 45	533	289	177	822	35,2	21,5	61,2
46 a 55	495	253	164	748	33,8	21,9	64,8
56 a 65	381	118	77	499	23,6	15,4	65,2
>65	843	145	71	988	14,7	7,2	49,0

Tabla 2. Proporción del virus Influenza A y subtipo H1N1/09, por sexo,

Sexo	Positivo Infl A	Vigilancia caso no confirmada A H1N1/09	Total Muestras	LSP, Bogotá D.C. Infl A (%)	Proporción A H1N1/09 (%)
Femenino	1482	951	5111	29	18,6
Masculino	1285	841	4789	26,8	17,6
Total	2771	1794	9904	28,0	18,1

DISCUSIÓN

El incremento gradual de la positividad tanto por Influenza A como por el subtipo H1N1/09 a partir de la semana 21, se podría explicar en buena medida por el hecho que el virus había dejado de afectar exclusivamente a viajeros provenientes de zonas afectadas, y había comenzado a dispersarse entre la población (15); para esta semana a pesar de haber sido Colombia, el primer país suramericano en detectar casos de virus pandémico casi en forma simultánea al inicio de la pandemia (16), por cada caso detectado, se contaban 13 en Chile, 7 en Argentina y cerca de 2 en Perú y Ecuador, correspondiendo más a un subregistro, que a una escasa presencia del virus en el País (17). Esto podría ser explicado en parte, por la orientación a la población para buscar atención médica en casos de gravedad (18), como por el acceso al diagnóstico por laboratorio, el cual solo se realizaba a las personas que cumplieran con la definición de caso sospechoso o probable vigente a la fecha (15). Igualmente, Colombia solo contaba con dos laboratorios autorizados para identificación de este virus: El Instituto Nacional de salud, quien realizaba el diagnóstico a 31 departamentos y el LSP que confirmaba los casos en Bogotá D.C.

Un aumento súbito, tanto de Influenza A como del subtipo H1N1/09 observado hacia la semana 28, coincidió con la publicación de una nueva circular emitida por el Ministerio de la Protección Social, en la cual, realizaba algunos cambios en las definiciones de caso (19), dando prelación al procesamiento de las muestras de casos probables, quienes correspondían a los pacientes de mayor compromiso clínico. Para esta misma semana ya se contaba un acumulado de 4 muertes en el Distrito Capital (20).

A partir de la semana 31 se aprecia el reemplazo del Virus Sincitial Respiratorio por el virus de Influenza A y dentro de las dos estrategias de vigilancia epidemiológica empleadas se pudo constatar la mayor proporción de casos de Influenza A, entre las semanas 31 y 36 a pesar de utilizar técnicas de laboratorio con diferente fundamento, sensibilidad y especificidad. Al mismo tiempo, se identificó el predominio del subtipo H1N1/09 dentro de los Influenza A detectados

y la mayor concentración de muestras recibidas en el Laboratorio en el mismo periodo.

Del mismo modo, en estas semanas, se evidenciaría la mayor proporción de casos de Influenza A H1N1/09, siendo similar al informe Nacional sobre el aumento significativo de casos entre las semanas epidemiológicas 32 y 38 (21). A nivel de las Américas, la mayor concentración de casos se presentó en diferentes lapsos de tiempo en varios países, tal como se notificó en Chile, donde ocurrió entre las semanas 22 a la 29, y en Estados Unidos y México entre las semanas 36 a la 42 (22).

La tendencia descendente en el número de casos de infección por virus pandémico a partir de la semana 37 coincidiría una vez más con lo presentado a nivel Nacional (20), y en las Américas, donde gran parte de los países reportaban actividad decreciente. Apesar del descenso gradual, el predominio del virus H1N1/09, se mantendría llegando a reemplazar casi por completo el subtipo de Influenza A Estacional. En países como Chile y Estados Unidos se notificaba un porcentaje de 98 y 99 % de virus pandémico entre los influenza A subtipificados hacia la semana 49 del 2009 (23) y a la semana 20 de 2010, persistía el predominio de virus pandémico en Colombia (24).

Cuando los niveles de Influenza A eran casi imperceptibles tanto por la vigilancia centinela como por la intensificada, comienza a detectarse nuevamente la presencia de VSR a partir de la semana 42 de 2009, coincidiendo con lo observado en los últimos años, confirmando, que su comportamiento endémico no fue modificado a pesar del aumento del virus Influenza A durante el año 2009 y mostrando un crecimiento gradual hasta la semana 15 de 2010, a partir de la cual disminuye nuevamente como en el año 2009.

El predominio de Virus Sincitial Respiratorio entre las semanas 1 a la 20 de 2010 fue reportado igualmente en países como Argentina y Paraguay (24).

El 10 de agosto de 2010 se declara un período pospandémico según informa la OMS, reportando que en gran medida, la trayectoria del virus pandémico se había agotado, y lo que se prevé es que se comportará como un virus gripal estacional y seguirá circulando durante varios años (19).

La afectación fue similar tanto en hombres como en mujeres pero primordialmente en adultos jóvenes. La mayor proporción de positividad del virus pandémico encontrada entre los grupos de edad de 6 a 25 años coincide con lo concluido por Fajardo-Dolci quienes reportaron mayor afectación de la epidemia

en menores de 30 años en México, coincidiendo con lo observado en Países como Estados Unidos y Canadá (25). Esta situación es contraria a lo descrito por el virus estacional que compromete principalmente a la población menor de 2 años y mayor de 65 años, correspondiendo esta a la afectada en menor grado por el virus pandémico en el presente estudio (26,27). Durante la pandemia de Influenza de 1918, originada igualmente por un virus AH1N1 también se reconoció un aumento inicial de enfermedades respiratorias graves en individuos jóvenes de diversos países (28,29), así como, en la pandemia de 1957 que afectó a escolares, adolescentes y adultos (4) ♣

Agradecimientos: A todos los equipos de Salud de la Red Pública y adscrita de Bogotá D. C., a todo el personal de la Secretaría de Salud de Bogotá D. C., y en especial al del Laboratorio de Salud Pública de Bogotá D. C.- Colombia.

Conflictos de interés: ninguno.

REFERENCIAS

1. Ognio LS. Las grandes epidemias y la gripe aviar. Acta méd. Peruana 2006; 3(1):4-5.
2. Camaño R, Barriendos M, Faus F. El Gran Catharro de 1580 ¿Gripe o Pertussis? Asclepio 2005; LVII(2):45-58.
3. Gil P. Medicina Preventiva y Salud Pública. Edi 10a, Barcelona, Masson; 2003. p. 1064.
4. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. The Persistent Legacy of the 1918 Influenza Virus. NEJM 2009; 361(3):225-230.
5. Martínez AF, Manrique FG, Meléndez BF. La pandemia de gripe de 1918 en Bogotá D.C. Dynamis. 2007; 27:287-307.
6. Organización Mundial de la Salud. Síndrome gripal en los Estados Unidos de América y México [Internet]. Disponible en: http://www.who.int/csr/don/2009_04_24/es/index.html, Consultado Abril de 2009.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of Swine-origin influenza A (H1N1) virus infection-Mexico, March-April 2009 [Internet]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0430a2.htm>. Consultado abril de 2009.
8. Serrano V, Soriano MF. Gripe AH1N1 Cronología de una Pandemia. CNEM 2009; No 1.
9. Organización Mundial de la Salud. Gripe (H1N1) en los Estados Unidos de América y México 2 [Internet]. Disponible en: http://www.who.int/csr/don/2009_04_26/es/index.html. Consultado Abril de 2009.
10. Organización Mundial de la Salud. Fase de alerta de pandemia según OMS [Internet]. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/phase/es/index.html. Consultado Septiembre de 2010.
11. Instituto Nacional de Salud. Boletín de Prensa No 010 [Internet]. Disponible en: <http://190.27.195.165/index.php?idcategoria=8601>. Consultado Agosto de 2009.
12. Organización Mundial de la Salud. Alertas y Respuestas Mundiales, A(H1N1) No. 14 [Internet]. Disponible en: http://www.who.int/csr/don/2009_05_04a/es/index.html. Consultado Mayo de 2009.
13. Instituto Nacional de Salud. Boletín de Prensa No 011 [Internet]. Disponible en: <http://190.27.195.165/index.php?idcategoria=9029>. Consultado Julio de 2009.
14. Agudelo C. Algunas lecciones de la influenza A (H1N1) [Editorial]. Rev Salud Pública 2009; 11(5):687-688.

15. Ministerio de Protección Social Circular No 037 de 2009 [Internet]. Disponible en: <http://mps.minproteccionsocial.gov.co/VBeContent/library/documents/DocNewsNo18628DocumentNo10071.PDF>. Consultado Julio de 2009.
16. Organización Mundial de la Salud. H1N1: El mundo se adentra en el período pospandémico [Internet]. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1_vpc_20100810/es/index.html. Consultado Agosto 2010.
17. Organización Mundial de la Salud. Síntesis de la situación actual [Internet]. Disponible en: http://www.redhum.org/archivos/pdf/ID_5506_YB_Redhum-Américas-Informe-Alerta_Epidemiologica_Influenza_A%28H1N1%29-OPS-20090601.pdf. Consultado Junio de 2009.
18. Universidad Nacional de Colombia. Prevención de la epidemia de influenza A(H1N1) en Colombia información básica y guía de protección para miembros de la comunidad universitaria y usuarios de los campus de la universidad nacional de Colombia [Internet]. Disponible en: <http://historico.agenciadenoticias.unal.edu.co/ah1n1/dw/Comunicado1.pdf>. Consultado Agosto de 2009.
19. Ministerio de Protección Social. Circular No 030 de 2009 [Internet]. Disponible en: <http://mps.minproteccionsocial.gov.co/VBeContent/library/documents/DocNewsNo18628DocumentNo9772.PDF>. Consultado Agosto de 2009.
20. Organización Mundial de la Salud. Síndrome gripal en los Estados Unidos de América y México [Internet]. Disponible en: http://www.who.int/csr/don/2009_04_24/es/index.html. Consultado Agosto de 2009.
21. Organización Mundial de la Salud. Síntesis de la situación actual [Internet]. Disponible en: [http://redhum.org/archivos/pdf/ID_5900_YB_Redhum-Américas-Informe-Alerta_Epidemiologica_Influenza_A\(H1N1\)-OPS-20090713.pdf](http://redhum.org/archivos/pdf/ID_5900_YB_Redhum-Américas-Informe-Alerta_Epidemiologica_Influenza_A(H1N1)-OPS-20090713.pdf). Consultado Julio de 2009.
22. Organización Panamericana de la Salud. Actualización Regional Pandemia (H1N1) 2009 [Internet]. Disponible en: <http://epidemiah1n1.blogspot.com/2010/07/ops-actualizacion-regional-pandemia.html>. Consultado Julio de 2009.
23. Instituto Nacional de Salud. Avance Informe Epidemiológico Vigilancia Intensificada Virus Pandémico A H1N1/09 [Internet]. Disponible en: https://docs.google.com/viewer?a=v&q=cache:VLxuz1zKNoJ:www.consultorsalud.com/biblioteca/documentos/2010vigilancia%2520AH1N1%25202010.DOC+Instituto+Nacional+de+Salud.+Avance+Informe+Epidemiol%C3%B3gico+Vigilancia+Intensificada+Virus+Pand%C3%A9mico+A+H1N1/09&hl=es&pid=bl&srcid=ADGEESjYGBg6oKHfCOhuJFQeuy1DhsgvONQWEEKnReufSILfd_S7X4TiJy8KQw7fnKKtC0ExVxMggoXBhX_MWpKLSXynKFED0ipDEvK5iaQgxbqyt95PQSZetjTGlg6KyIXtr1JqR_&sig=AHIEtbSPqgY4N3wpBOV63_UR3qT7M5C7qw&pli=1. Consultado Febrero de 2010.
24. Organización Panamericana de la Salud. Actualización Regional Pandemia (H1N1) 2009 [Internet]. Disponible en: <http://epidemiah1n1.blogspot.com/2009/10/actualizacion-regional-pandemia-h1n1.html>. Consultado Junio de 2010.
25. Fajardo GE, Hernández F, Santacruz J, Rodríguez J, Arboleya H, Gutiérrez R, et al. Perfil epidemiológico de la mortalidad por influenza humana A (H1N1) en México. *Salud Pública de México*. 2009; 51:361-371.
26. Organización Mundial de la Salud. Centro de Prensa, Gripe Estacional [Internet]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/es/index.html>. Consultado Abril de 2009.
27. Porras A, Alvis N, De la Hoz F, Rico A, Alvis L, Velandia M, et al. Costo efectividad de la vacunación contra influenza en menores de 2 años y mayores de 65 años en Colombia. *Rev. Salud Pública*. 2009; 11(5):689-699.
28. Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, Lopez H, Alpuche-Aranda C, Hernandez M, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *NEJM*. 2009; 361:674-9.
29. Olson DR, Simonsen L, Edelson PJ, Morse S. Epidemiological evidence of an early wave of the 1918 influenza pandemic in New York City. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(31):11059-11063.
30. Ministerio de Protección Social. Circular No 048 [Internet]. Disponible en: <http://mps.minproteccionsocial.gov.co/VBeContent/library/documents/DocNewsNo18816DocumentNo10277.PDF>. Consultado Julio de 2009.