

CENTINELAS DE LA INFLUENZA PANDÉMICA EN MÉXICO: PERSPECTIVAS DE LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y EL CONTROL

Alethse de la Torre, Alejandro E. Macías

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Secretaría de Salud.

Hugo López-Gatell

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Secretaría de Salud.

Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud.

Celia M. Alpuche

Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos. Secretaría de Salud

Centinelas de la influenza pandémica en México: perspectivas de la vigilancia epidemiológica y el control

Resumen

La respuesta adecuada ante una pandemia depende en gran medida de la detección oportuna, que puede lograrse mediante una vigilancia epidemiológica eficiente. En México, la vigilancia epidemiológica la realiza el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE), una red institucional que monitorea, analiza e informa sobre la situación epidemiológica nacional.

El SINAVE tiene dos estrategias principales: la vigilancia general, que registra datos numéricos sobre casos nuevos de 114 padecimientos atendidos en más de 19,000 establecimientos de salud y la vigilancia especial, que documenta datos nominales detallados, incluyendo confirmación por laboratorio sobre un número seleccionado de padecimientos. Desde 2006, la vigilancia de la influenza sigue el modelo de vigilancia centinela, en la que la información no se recolecta en todas las unidades de salud, sino en un pequeño conjunto de centros de salud y hospitales denominados Unidades de Salud Monitoras de Influenza (USMI). Este artículo describe brevemente los métodos de vigilancia epidemiológica en México, su contexto legal internacional y algunas lecciones aprendidas en el país durante la primera pandemia de influenza del siglo XXI.

Abstract

During a pandemic, a rapid response relies on the capacity for early warning and diagnosis based on effective epidemiological surveillance. Mexico conducts epidemiologic surveillance using two main strategies: general surveillance, which collects statistics on new cases of 114 diseases detected in over 19,000 health care facilities, and special surveillance, including laboratory case confirmation, which gathers detailed nominal information on a selected set of illnesses. Starting in 2006, influenza surveillance follows a sentinel model in Influenza Monitoring Units. This article reviews different surveillance approaches, the international health regulations, and some of the lessons learned in Mexico during the first influenza pandemic of the 21st century.

Palabras Clave: Pandemia, Influenza, Vigilancia, Epidemiología, Centinela

Introducción

La influenza A es una enfermedad viral aguda, que puede diseminarse rápidamente por vía aérea y contacto físico. Los virus de la influenza A se caracterizan por dos proteínas en su superficie: la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N). La combinación de los varios tipos de estas dos proteínas distingue a los virus. [1,2] Hasta el momento se conocen 16 subtipos H y 9 subtipos N, lo que resulta en 144 posibles tipos de virus.

Los virus también pueden cambiar bruscamente, por mutación o combinación, y formar nuevas variantes capaces de infectar y propagarse rápidamente a nivel mundial. Cuando una epidemia adquiere estas dimensiones se conoce como pandemia. [2,3] Durante el siglo XX se identificaron tres pandemias de influenza: En 1918, al final de la Primera Guerra Mundial, ocurrió la pandemia denominada influenza española, causada por un virus de influenza A (H1N1), que se asoció con alrededor de 50 millones de muertes. [4,5] Las pandemias de 1957 (H2N2) y 1968 (H3N2) fueron menos letales, pero causaron más de un millón de muertes cada una. [6]

Los precedentes históricos indicaban que una nueva pandemia era inevitable. A partir de 1997 se habían documentado varios incidentes de transmisión de influenza aviar (H5N1), de las aves a los humanos, que resultaron en una infección efectiva y altamente letal. Para iniciar una pandemia sólo faltaba que el virus pudiera sostener una transmisión eficiente en la especie humana. Durante 2005 se habían observado cambios en la epidemiología de la enfermedad en los animales y se seguían registrando casos en humanos. El virus se había extendido a varios países, con el consiguiente aumento de la población en riesgo. Así, cada caso humano nuevo confiere al virus nuevas oportunidades para mutar y transformarse en una cepa pandémica. [7]

El virus de influenza aviar tenía al mundo en alerta. En agosto de 2005, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó a la comunidad mundial una serie de estrategias para prepararse y responder ante la amenaza de una pandemia de influenza aviar. Los objetivos de estas recomendaciones incluían reducir las oportunidades de generación de un virus pandémico, desarrollar un sistema de alerta temprana, retrasar el inicio de propagación internacional del virus y acelerar el desarrollo de vacunas. [8]

Considerando, entre otros elementos, los patrones migratorios de las aves y la densidad poblacional, diversos modelos predijeron el inicio de la siguiente pandemia en el sureste asiático. Sin embargo, a finales de marzo de 2009, en México se observó un aumento inusual de infección respiratoria aguda grave (IRAG), que se intensificó en las primeras semanas de abril. El 18 de abril de 2009, el Centro Nacional de Enlace de Estados Unidos notificó la confirmación, por laboratorio, de casos humanos de influenza porcina A /H1N1 en dos niños del estado de California.[9] Así, contra todas las expectativas internacionales, el jueves 23 de abril de 2009, el Secretario de Salud de México comunicó al país y al mundo una noticia preocupante: se confirmaba que los casos graves de influenza notificados entre marzo y abril eran mayoritariamente causados por un nuevo virus de influenza detectado en California, Estados Unidos, una semana antes. Este nuevo virus mostró, desde el inicio, su potencial pandémico en México. Del 17 al 26 de abril se reportaron 1,840 casos sospechosos de influenza, incluyendo casos de neumonía grave en personas jóvenes, previamente sanas.

Los casos a nivel internacional no tardaron en presentarse: para el 5 de mayo la OMS reportó 1,124 casos en 21 países. La evidencia internacional indicaba que el virus era contagioso y se propagaba fácilmente entre las personas y de un país a otro.

La vigilancia internacional notificó, para el mes de junio, casi 30,000 casos confirmados en 74 países, de tal manera que se cumplían todas las condiciones para declarar una pandemia de influenza; es decir, se trataba de un virus nuevo que producía enfermedad en humanos, capaz de transmitirse eficiente y sostenidamente de persona a persona. El mundo presenciaba el inicio de la primera pandemia del siglo XXI y el día 11 de junio de 2009 la Directora general de la OMS, en conferencia de prensa, elevó el nivel de alerta, declarándose oficialmente la pandemia. [10]

Reglamento Sanitario Internacional

Las pandemias de influenza, a menudo, se comparan con los desastres naturales por la crisis que pueden generar. [11,12] Una pandemia puede causar efectos generalizados y continuos, que agotan rápidamente los recursos de los países. [13] El Plan Mundial de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza, publicado por la OMS en 2005, describe seis fases secuenciales que califican los riesgos y el impacto de un nuevo virus de la influenza con potencial pandémico. Para cada una de estas fases, la OMS recomienda intervenciones de prevención y control, y describe las medidas que adoptaría para mejorar la coordinación internacional y la transparencia en la instrumentación de éstas medidas en los ámbitos nacionales. [8,12] El Reglamento Sanitario Internacional 2005 (RSI-2005) es un instrumento legal, internacional y jurídicamente vinculante, adoptado por los Estados miembros de la OMS en junio de 2006. El RSI-2005 detalla la

responsabilidad de los países para ayudar a minimizar las amenazas a la salud pública con un potencial impacto internacional. [14] El Senado de la República ratificó la adhesión de México al RSI-2005 el 15 de junio de 2007, por lo que este documento tiene una jerarquía de nivel constitucional. [15] El 25 de abril de 2009, a petición de la directora general de la OMS, el Comité de Emergencia del RSI fue convocado y concluyó que enfrentábamos una emergencia de salud pública de importancia internacional. [16]

Vigilancia de Influenza

Los objetivos principales de la vigilancia de influenza, son: a) Alertar tempranamente a los sistemas de respuesta sobre comportamientos atípicos o la aparición de nuevos virus con potencial pandémico; b) Estimar el impacto de la influenza sobre la población y los servicios de salud; c) Evaluar la efectividad de las intervenciones preventivas y de control; d) Monitorizar los tipos de virus que circulan en un país o región, sus mutaciones y su sensibilidad a los fármacos antivirales, y e) Clasificar las cepas virales, con el objeto de determinar la composición deseable de las vacunas contra influenza en las sucesivas temporadas de influenza.

Para cumplir efectivamente estos objetivos, la OMS propuso en 2005 utilizar la vigilancia centinela, [17] y México estableció esta estrategia a partir de 2006. La vigilancia centinela consiste en la recolección, integración, verificación y análisis de información epidemiológica, detallada en un reducido conjunto de unidades monitoras. Este modelo es más eficiente que la vigilancia general, porque obtiene información más exhaustiva y detallada con una inversión menor. La mayor riqueza de esta información consiste en hacer análisis más completos y, por lo tanto, orientar mejor las intervenciones de prevención y control.

Actualmente operan en México 636 Unidades de Salud Monitoras de Influenza (USMI). Estas unidades fueron seleccionadas con base en sus capacidades diagnósticas y su infraestructura tecnológica. Las USMI representan ampliamente al Sistema Nacional de Salud y a las entidades federativas, pero, a diferencia de la vigilancia general, la vigilancia centinela no pretende una cobertura total de notificación.

La eficiencia de la vigilancia centinela es semejante a la de una encuesta. Mientras que un censo obtiene información de casi todos los individuos de una población, las encuestas recolectan información de una proporción muy reducida de personas u hogares, para hacer inferencias que representan a los sujetos no encuestados. En esencia, la vigilancia centinela es una encuesta dinámica con recolección continua de información.

Desde el punto de la vigilancia con confirmación de casos por laboratorio, bajo la coordinación de la OMS, la Red Global de Vigilancia de Influenza (Global Influenza Surveillance Network (GISN)) ha logrado avances significativos. Esta red se compone, a nivel mundial, de 5 centros colaboradores de la OMS (WHOC), 4 laboratorios reguladores esenciales (ERLs) y 128 instituciones en 99 países, entre ellos México, que son reconocidos como Centros Nacionales de Influenza (NICs).

Vigilancia de influenza en México

En México, la influenza es una enfermedad de notificación obligatoria desde 1994 (Ley General de Salud, Título 8, Capítulo 2, Artículo 134). [18] Es importante destacar que en México, desde 1955, se monitorea la circulación de virus de influenza en el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE). Como se mencionó previamente, el laboratorio de virus respiratorios del InDRE está aceptado como NIC dentro de la GISN de la OMS y, en función de las atribuciones conferidas al InDRE como Laboratorio Nacional de Referencia dentro de la Secretaría de Salud, corresponde al laboratorio de virus respiratorios la vigilancia de las cepas de influenza circulantes del país. Esta participación internacional tiene como componente esencial la firma de un acuerdo de trabajo, en el que México se compromete a compartir

información detallada a la OMS sobre los virus identificados, así como llevar el control de calidad del diagnóstico, mediante el envío de cepas seleccionadas de aislamientos virales o muestras clínicas que no pueden ser caracterizadas por protocolos habituales, hacia nuestro centro colaborador correspondiente, la División de Influenza de los centros para el control y la prevención de enfermedades de Estados Unidos (CDC). Asimismo, se comparte con todos los miembros de GISN la información generada en el país durante la vigilancia virológica. Esta información es determinante para la definición de los componentes de la vacuna de influenza estacional, así como para asegurar la pronta identificación de cualquier nuevo subtipo viral emergente.

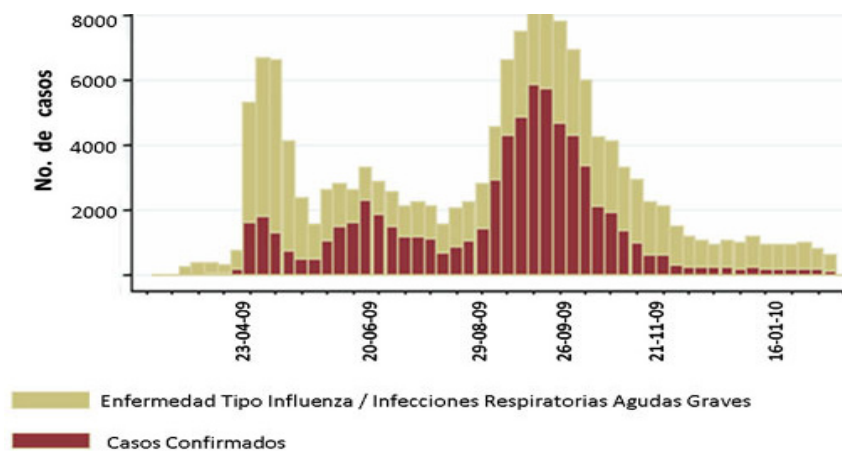
Para realizar la función de NIC, el InDRE estableció un programa de reforzamiento de la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública para la vigilancia de influenza en México. Desde 2005 se inició el plan de desarrollo de una red nacional de diagnóstico para la vigilancia epidemiológica de influenza, que para abril de 2009 incluía 26 Laboratorios Estatales de Salud Pública, que realizan el diagnóstico de influenza por inmunofluorescencia. Cuatro de éstos, además, tienen la capacidad de realizar pruebas de biología molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en punto final, tanto para diagnóstico inicial como subtipificaciones. El InDRE realiza el control de calidad de la red, aislamientos virales y la caracterización molecular final por métodos de PCR punto final y, desde 2008, se inició la PCR en tiempo real. Toda la información se comparte a través del sistema en línea de la OMS (FluNet).

Sin embargo, una estrategia centrada solamente en la detección y la confirmación de laboratorio de todos los casos, incluidos los leves, exige infinitos recursos materiales y humanos, que ningún país es capaz de sostener y que, inclusive, puede llevar al colapso del sistema de salud, al dejar poco margen para la vigilancia y la investigación de los casos graves y otros eventos excepcionales. Por estas razones, la vigilancia de influenza en México se apoya en la detección de diagnósticos clínicos, conocidos como enfermedad tipo influenza (ETI). A pesar de que existen varios virus que pueden causar ETI, este diagnóstico clínico resulta ser un buen indicador cuando se observa un incremento por fuera del valor esperado para la temporada. Esta tendencia se ha observado en todas las entidades federativas, con variación en las semanas de ascenso y descenso, que corresponden a la dinámica local de transmisión de la influenza A (H1N1).

La vigilancia de ETI permite una detección más oportuna y completa que la vigilancia de casos confirmados, ya que generalmente la minoría de los casos de ETI resulta positiva por laboratorio. Incluso, en periodos de alta transmisión sólo una tercera parte de los casos detectados son positivos por laboratorio (figura 1).

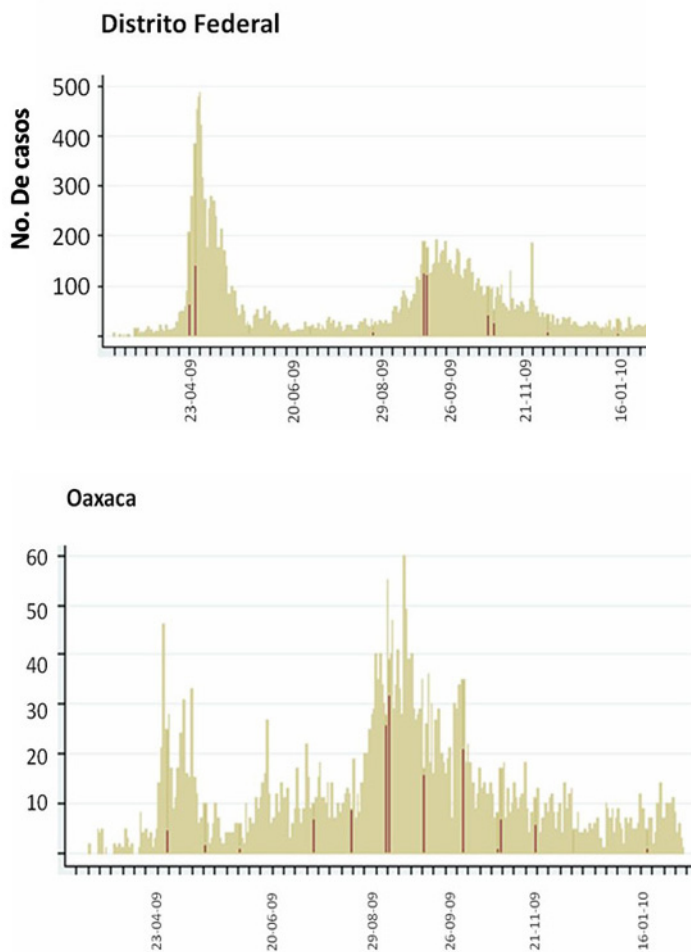
Figura 1. Casos acumulados de ETI/IRAG y confirmados de A/H1N1.

Fuente: SINAVE/DGE/SSA



México detectó los primeros casos de la pandemia de 2009 con base en la vigilancia de ETI. Sin embargo, la relevancia del fenómeno fue evidente cuando se consideró un fenómeno inusual, cuya notificación no se había contemplado como obligatoria: la neumonía grave. Esta experiencia destaca la necesidad de reportar casos inusitados o imprevistos, que merecen particular atención en los sistemas de vigilancia. Un caso inusitado es aquel diferente, atípico o inusual, que siempre debe considerarse como una señal de alerta para el profesional de la salud, quien debe proceder a realizar la notificación, la toma de muestra para el diagnóstico temprano y emprender medidas inmediatas de control de infección. Por otro lado, una situación inusitada es la aparición de casos no esperados en un momento del año o fuera de la estación, lo que también deberá alertar a los sistemas de vigilancia.

La vigilancia epidemiológica en México permitió registrar la actividad de la influenza a lo largo y ancho del territorio nacional durante toda la pandemia. (figura 2) La distribución del número de casos, a través del tiempo, no ha sido homogénea entre los estados, lo que destaca nuevamente la necesidad de una vigilancia centinela estratégica, que permita la orientación de políticas y directrices para la prevención y el control de la enfermedad.



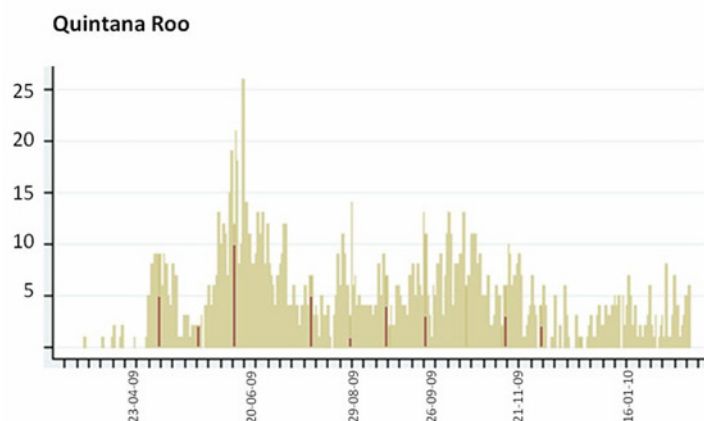


Figura 2. Casos acumulados de enfermedad tipo influenza por estado.

Fuente: SINAVE/DGE/SSA

Evolución de la vigilancia virológica de influenza durante la pandemia 2009

El Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica (InDRE) identificó las primeras cepas de Influenza A no tipificable, en medio de una situación de incremento de casos de enfermedad tipo influenza, incluyendo neumonías graves en un grupo de edad poco usual para ETI en la segunda y tercera semanas de abril de 2009. Sin embargo, lo que disparó el signo de alarma, fue el primer caso de una defunción por neumonía grave en Oaxaca, que llegó al laboratorio el 12 de abril con el diagnóstico preliminar de un coronavirus, mismo que se descartó incluyendo el Síndrome Agudo Respiratorio Severo (SARS), 3 días después. Ante la situación previa y la identificación de muestras clínicas positivas de Influenza A no tipificable, el 17 de abril se solicitó apoyo diagnóstico a nuestro centro colaborador, división de Influenza del CDC, de GISN de la OMS (como indica el protocolo del acuerdo) y también se solicitó apoyo diagnóstico al Laboratorio Nacional de Microbiología (NML) de la Agencia de Salud Pública de Canadá, por la experiencia desarrollada en protocolos de patógeno desconocido en enfermedad respiratoria grave, durante la epidemia de SARS y con base a los acuerdos de la Red de Laboratorios de la Iniciativa de Salud Global, a la cual también pertenece México a través del InDRE. De esta forma se identificó, el día 23 de abril del 2009, el nuevo virus de influenza AH1N1 pandémico 2009 en 18 de 51 muestras enviadas a Canadá y en 14 de 34 del CDC. En el InDRE, con el apoyo de personal del CDC, el NML y el propio personal de los laboratorios de virus respiratorios y del área de biología molecular, desde el 27 abril, 6 días después de la publicación oficial de los Estados Unidos de Norteamérica, se estableció el diagnóstico por PCR en tiempo real en México. Dos a 6 semanas después se inició la red de diagnóstico con 6 Laboratorios Estatales de Salud Pública (LESP), el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y el Instituto Nacional de Salud Pública. Paulatinamente se han sumado diferentes centros de diagnóstico y al 22 de Marzo de 2010 se cuenta con 28 LESP, 4 centros del IMSS, 2 del ISSSTE, Institutos Nacionales de Salud, además del InDRE, para la realización de PCR en punto final y trabajar en la vigilancia virológica de Influenza del país. El InDRE garantiza el control de calidad de esta red, subtipificaciones y la caracterización molecular definitiva, así como la vigilancia de sensibilidad a antivirales. De esta forma, ahora sabemos que el aislamiento más antiguo de influenza A (H1N1) epidémica, detectado por el SINAVE, proviene de un espécimen recuperado en la semana epidemiológica 8 (fecha de inicio de síntomas, 24 de febrero), analizado retrospectivamente en junio del 2009. También identificamos que durante marzo y las 3 primeras semanas de abril, se tuvo una transmisión

limitada de este virus, con predominio en el centro y el norte del país.

La vigilancia virológica permite identificar los virus que se encuentran circulando en la población, lo que proporciona herramientas para las políticas de decisión en diversos niveles. Por ejemplo, al médico le es útil conocer cuándo enfrenta un incremento de actividad (olas) de la enfermedad o una mayor proporción de casos positivos, debido a que le ayudarán en la toma de decisiones sobre conductas de tratamiento y le alertarán sobre presentaciones clínicas atípicas.

En México, desde la semana epidemiológica 14 (5 al 11 de abril), el virus de influenza A H1N1 incrementó su transmisión y, a partir de la semana 30-32, se ha mantenido como el virus respiratorio predominante en los especímenes positivos (figura 3).

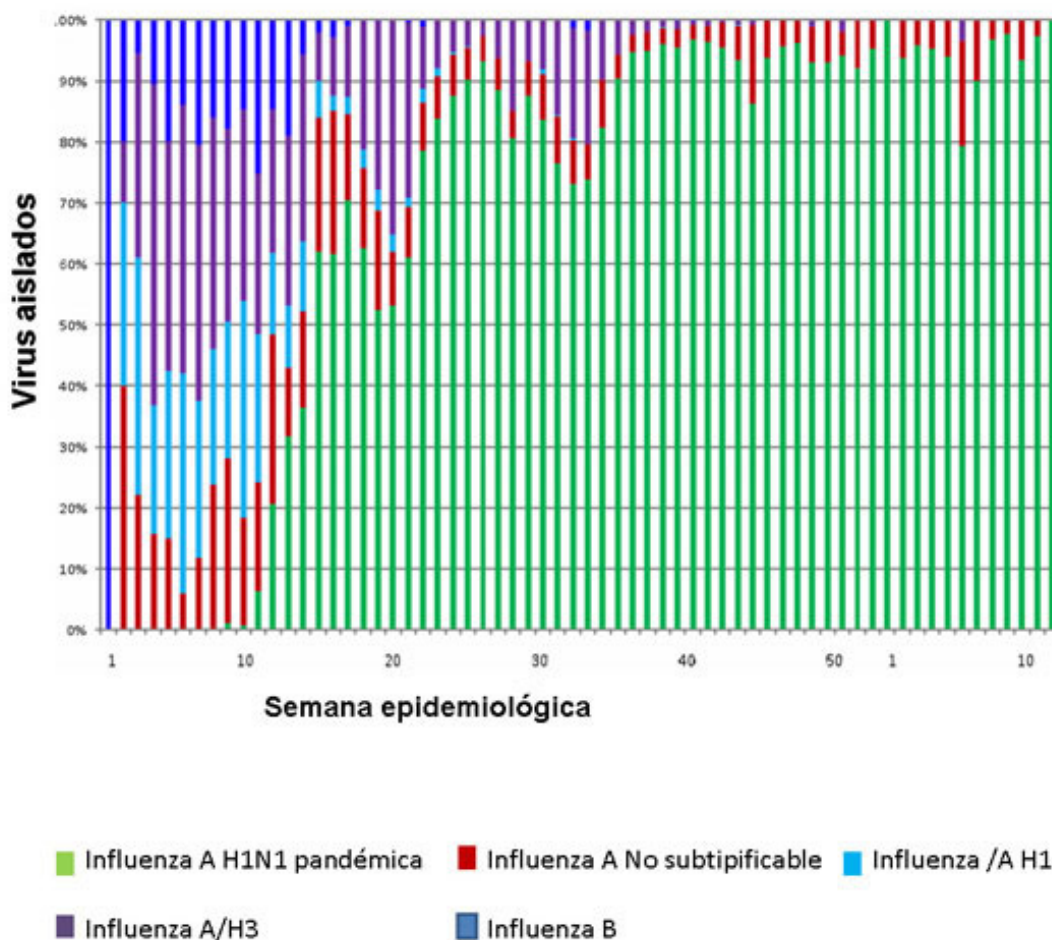


Figura 3. Tipos de virus de influenza identificados en México de enero 2009 a marzo 2010.
Fuente: SINAVE/InDRE/SSA.

La vigilancia virológica también permite identificar las mutaciones que generan resistencia o cambios en virulencia, que es un evento biológico que se prevé ocurrirá y es necesario identificar oportunamente por las implicaciones en el manejo y el desarrollo de vacunas. [19, 20] Esta información resulta ser importante, no sólo para las políticas locales sino también para la generación de información, que de manera global ayudará al entendimiento de fenómenos tan complejos como las pandemias de influenza.

La comisión de influenza

Al sexto mes de la epidemia, el Secretario de Salud en México determinó la creación de una comisión especial para la atención de la influenza en México, con el fin de que se coordinaran las acciones de las diversas instancias de salud y permitir que las diversas autoridades atendieran sin descuido los múltiples problemas de salud pública. La comisión integró sus acciones en 4 ejes primordiales:

1) Atención temprana de los enfermos con ETI, para evitar las complicaciones de los grupos de riesgo. En este eje se requirieron diversas acciones de promoción de la salud y capacitación de personal médico y de enfermería, así como una amplia distribución de los antivirales a todo el país. Fue de particular importancia la lucha contra la automedicación, pues el análisis de la inmensa mayoría de los pacientes, que requirieron terapia intensiva, mostró dicho factor común que contribuyó al retraso de la atención.

2) Reducir en lo posible el número de decesos, a través del acondicionamiento de las unidades de terapia intensiva y la capacitación de su personal. Los pacientes graves frecuentemente requieren ventilación mecánica, por lo que hubo que establecer un plan específico para la compra masiva de medicamentos para pacientes críticos, ventiladores y capacitación para su uso, así como medidas para la prevención de infecciones.

3) Promover continuamente las medidas de mitigación, tales como la higiene de las manos, las medidas de etiqueta respiratoria y la promoción de la vacunación, que inició en condiciones difíciles, pues se desató una intensa campaña negativa, principalmente en sitios de Internet.

4) Consolidar los legados de la epidemia con las lecciones aprendidas. Estos legados incluyen los nuevos manuales de preparación y el manejo más eficiente de la reserva estratégica de antivirales y medicamentos de terapia intensiva. Sin duda, será fundamental en los legados atender el problema de la automedicación y la insuficiencia de camas de terapia intensiva.

Conclusiones

Las pandemias de influenza son eventos complejos e impredecibles, pero sin duda la preparación y la detección oportuna, mediante una vigilancia epidemiológica eficiente, permite tener mejores resultados. La primera pandemia del siglo XXI se destaca justamente por el cumplimiento de estos dos elementos. Nunca antes en la historia de la humanidad se había podido seguir el curso de una pandemia de forma tan precisa, lo que nos ha dejado enseñanzas valiosas.

La vigilancia es un pilar fundamental para los sistemas de salud, porque permite identificar las características epidemiológicas en las que se basan las políticas y las directrices para la prevención y el control de las enfermedades. Sin embargo, dado que ningún sistema tiene recursos humanos o materiales ilimitados, la optimización de los mismos, mediante una vigilancia estratégica y dinámica, resulta fundamental. Así,

la inteligencia epidemiológica a través de unidades centinela, en coordinación con la información de laboratorio, es un legado que permitirá una mejor preparación para enfrentar las inevitables futuras pandemias.

Bibliografía

1. Igarashi M, Ito K, Yoshida R, Tomabechi D, Kida H, Takada A. "Predicting the antigenic structure of the pandemic (H1N1) 2009 influenza virus hemagglutinin" *PLoS One*.2010 1;5(1):e8553
2. Scott A. Harper, *et al.* (2009) "Seasonal Influenza in Adults and Children— Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America" *Clinical Infectious Diseases*; 48:1003–32
3. John G. Bartlett, Luciana Borio (2008). "The Current Status of Planning for Pandemic Influenza and Implications for Health Care Planning in the United States". *Clinical Infectious Diseases*; 46:919–25
4. Soper GA, "The lessons of the pandemic" *Science* 1919, 49:501–506.
5. Jeffery K. Taubenberger; Hillery A. Harvey, Matthew J. Memoli (2010). "The 1918 influenza pandemic: Lessons for 2009 and the future" *Crit Care Med*, 38: S1-11
6. Jackson C, Vynnycky E, Mangtani P, (2010). "Estimates of the transmissibility of the 1968 (Hong Kong) influenza pandemic: evidence of increased transmissibility between successive waves" *Am J Epidemiol*, 171:465–478.
7. "The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in human" *N Engl J Med* 2005; 353:1374-85 [Erratum, *N Engl J Med* 2006; 354:884.]
8. World Health Organization (WHO), Interim Protocol: Rapid operations to contain the initial emergence o pandemic influenza. Update October 2007. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/RapidContProtOct15.pdf
9. Centers for Disease Control and Prevention. Swine influenza A (H1N1) infection in two children-Southern". California, March-April 2009. *MMWR* 2009, 24;58 (15):400-2
10. Chan M. Statement by World Health Organization Director-General, Dr Margaret Chan. 11 June 2009. http://www.who.int/mediacentre/influenzaAH1N1_presstranscript_20090611.pdf
11. Kaiser HE, Barnett DJ, Hsu EB, Kirsch TD, James JJ, Subbarao I. "Perspectives of future physicians on disaster medicine and public health preparedness: challenges of building a capable and sustainable auxiliary medical workforce" *Disaster Med Public Health Prep*. 2009;3(4):210-6
12. OMS. Strengthening WHO's Institutional Capacity for Humanitarian Health Action http://www.who.int/hac/about/hac_5year_plan_2009_2013.pdf
13. "Smith RD, Keogh-Brown MR, Barnett T, Tait J. The economy-wide impact of pandemic influenza on the UK: a computable general equilibrium modeling experiment" *BMJ*. 2009 Nov 19;339:b4571.
14. "OMS. Reglamento Sanitario Internacional 2005" http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58/WHA58_3-sp.pdf

15. "Secretaría de Relaciones Exteriores. Participación México OMS.

<http://portal.sre.gob.mx/oi/popups/articleswindow.php?id=319>

16 OPS. "Casos de Influenza por un nuevo subtipo: Alertas epidemiológicas", 27 abril 2009, Vol 6 No13

17 "OPS-CDC. Protocolo genérico para la vigilancia de la influenza, 2006" PAHO/HDM/CD/V/411/06

18. "Ley general de salud"

www.salud.gob.mx/unidades/cdi/legis/lgs/index-indice.htm

19.OMS.Public health significance of virus mutation detected in Norway. Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 17, 20 November 2009.

http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20091120/en/index.html

20. OMS. Human infection with pandemic (H1N1) 2009 virus: updated interim WHO guidance on global surveillance. July 2009

http://www.who.int/csr/disease/swineflu/WHO_case_definition_swine_flu_2009_04_29.pdf