PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

PROTOCOLO DE DISERTACIÓN DE TESIS PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

Tema: Comportamiento Clínico y Epidemiológico de la Influenza A y B en pacientes menores de 15 años; desde el año 2016-2019 en el Hospital Metropolitano de Quito

Autor: Andrea Pamela Hernández Almeida MD.

Director: Stalin Donoso MD.

Metodólogo: Freud Cáceres Aucatoma. PhD. MD

Quito, 2020

Dedicatoria

A mis amados padres, por ser el apoyo incondicional de este largo y duro camino. Han sido muchos años ya, los que me han acompañado, desde el primer día que inicié mi carrera de medicina; hasta mi último día de posgrado, no permitieron que desmayara en el camino y lo recorrieron junto a mí.

Las palabras no alcanzan para expresar el infinito amor que les tengo; todo lo que he logrado a lo largo de mi vida ha sido a través de sus enseñanzas; y éste, mi último logro, es para ustedes.

Agradecimiento

En primer lugar, a mi familia, que sin su apoyo y amor incondicional, mis sueños no podrían hacerse realidad.

A mis maestros, mis grandes mentores que día a día me enseñaron, no sólo a ser una gran profesional, sino un gran ser humano.

Y a Dios, que ha trazado caminos inesperados a lo largo de mi vida, y que me ha permitido estar al servicio del prójimo a través de mi profesión.

Índice General

Índice General 4
Índice de Figuras 6
Índice de Gráficos 8
Índice de Tablas 9
Resumen 11
Abstract 12
Capítulo I. Introducción 13
Capítulo II. Marco Teórico 15
2.1 Definición de Influenza 15
2.2 Virus de la Influenza 15
2.3 Epidemiología 19
2.3.1 Influenza en los Niños 22
2.3.2 Vigilancia Epidemiológica de Influenza 24
2.3.3 Temporada de Influenza 2017-2018 30
2.3.4 Temporada de Influenza 2018-2019 33
2.4 Fisiopatología 38
2.5 Manifestaciones Clínicas y Complicaciones 41
2.5.1 Presentación Clínica en Niños 43
2.5.2 Complicaciones 45
2.6 Diagnóstico 47
2.6.1 Tipo de Pruebas 47
2.7 Prevención 53
2.8 Tratamiento 59
2.8.1 Quimioprofilaxis 65
Capítulo III. Metodología 68
3.1 Justificación 68
3.2 Problema de Investigación 68
3.3 Objetivos 68
3.3.1 Objetivo General 68
3.3.2. Objetivos Específicos 69
3.4 Hipótesis 69
3.5 Tipo de estudio 69
3.6 Población y Muestra 69
3.6.1 Definición del marco muestral 69

3.6.2 Tipo de muestreo 70
3.6.3 Cálculo de la muestra para el estudio 70
3.6.4 Criterios de inclusión y exclusión 70
3.7 Operacionalización de las variables 71
3.8 Plan de análisis de datos 72
3.9 Hoja de recolección de datos 72
3.10 Aspectos éticos 73
3.11 Aspectos administrativos 73
3.12 Cronograma de Actividades 74
Capítulo IV. Resultados 75
4.1. Análisis univariado 75
4.1.1 Características sociodemográficas 76
4.1.2. Características clínicas. 79
4.1.3. Diagnóstico 81
4.1.4. Signos radiológicos 83
4.1.5. Tratamiento 83
4.1.6. Evolución 85
4.1.7. Complicaciones 85
4.2. Análisis bivariado 86
4.2.1. Asociación entre días de hospitalización y tipo de influenza 86
4.2.2. Asociación entre síntomas al momento del ingreso y tipo de influenza 87
4.2.3. Asociación entre tratamiento y tipo de influenza 91
4.2.4. Asociación entre complicaciones y tipo de influenza 92
Capítulo V. Discusión 96
Capítulo VI. 104
6.1 Conclusiones 104
6.2 Recomendaciones 105
Referencias Bibliográficas 106
Anexos 111
Anexo 1. Instrumento para la recolección de Datos 111

Índice de Figuras

Figura 1. Estructura Virus de Influenza 16
Figura 2. Clasificación de la Influenza 17
Figura 3. Nomenclatura de la Influenza 18
Figura 4. 10 Principales causas de Morbilidad Ecuador 2018 21
Figura 5. Mortalidad Proporcional Ecuador (% defunciones totales, todas las edades, ambos sexos) 21
Figura 6. 10 Principales causas de muerte general 22
Figura 7. 10 Principales causas de muerte en adolescentes (10-19 años) 22
Figura 8. 10 Principales causas de muerte en menores de 1 año de edad. 24
Figura 9. Circulación de virus influenza por subregión, 2016-2019 25
Figura 11. Porcentaje de pacientes que acuden a visitas ambulatorias. Enfermedad como Influenza en EE.UU. 27
Figura 12. Hospitalización por Influenza por Temporada en EE.UU. 28
Figura 13. Mortalidad Pediátrica asociada a al Número de Influenza. EE.UU. 2015-2019 28
Figura 14. Distribución de virus Influenza por mes 2012-2019 30
Figura 16. Número de casos de Influenza por Subtipo y Semana Epidemiológica Ecuador SE 47 (19 de noviembre 2017) a la SE 18 (5 de mayo 2018) 32
Figura 17. Distribución de Influenza en Vigilancia IRAG según grupos de edad. Ecuador SE 47 (19 de noviembre 2017) a la SE 18 (5 de mayo 2018) 32
Figura 18. Número y distribución de virus Influenza en Vigilancia de IRAG según gravedad. Ecuador SE 47 (19 de noviembre 2017) a la SE 18 (5 de mayo 2018) ... 33
Figura 19. Número de Casos de Influenza por Subtipo y Semana Epidemiológica. Ecuador SE 45 (4 de noviembre 2018) a la SE 15 (13 de abril 2019) 35
Figura 20. Distribución de Influenza en vigilancia de IRAG según grupos de edad. Ecuador SE 45 (4 de noviembre 2018) a la SE 15 (13 de abril 2019) 35
Figura 21. Número y distribución de virus influenza y otros virus respiratorios en vigilancia de IRAG por grupo de edad. Ecuador SE 45 (4 de noviembre 2018) a la SE 15 (13 de abril 2019) 36

Figura 22. Número y distribución de virus influenza y otros virus respiratorios en vigilancia de IRAG según gravedad. Ecuador SE 45 (4 de noviembre 2018) a la SE 15 (13 de abril 2019) 37
Figura 23. Fisiopatología del virus de influenza 40
Figura 29. Algoritmo Diagnóstico de Influenza 51

Índice de Gráficos

Gráfico 1. Distribución por edad. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019. 77
Gráfico 2. Distribución por edad según tipo de influenza. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019 78
Gráfico 3. Distribución por sexo. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019 79
Gráfico 4. Síntomas al ingreso. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019 79
Gráfico 5. Síntomas al ingreso. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019. 80
Gráfico 6. Antecedente de haber sido vacunado. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019. 81
Gráfico 7. Otros diagnósticos. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019. 82
Gráfico 8. Esquema de antibiótico utilizado. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019. 84

Índice de Tablas

Tabla 1. Severidad de la Influenza por Temporada y Grupo de Edad en EE.UU. ... 26
Tabla 2. Número de casos y fallecidos por temporada. Ecuador 2013-2018..... 30
Tabla 3. Huésped y mecanismos virales de la patología asociada a la gripe 41
Tabla 4. Signos y Síntomas de Influenza No Complicada 42
Tabla 5. Signos y Síntomas en Niños 43
Tabla 6. Complicaciones en Niños con Influenza 47
Tabla 7. Pruebas Diagnósticas de Influenza..... 50
Tabla 8. Vacuna de Influenza Temporada Estados Unidos 2019-2020 57
Tabla 9. Características de Fármacos Antivirales..... 62
Tabla 10. Recomendación de tratamiento antiviral en personas con mayor riesgo de complicaciones..... 65
Tabla 11. Ingresos por año, según tipo de Influenza. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019. 76
Tabla 12. Grupos de Edad. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019. 78
Tabla 13. Comorbilidades. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019. 80
Tabla 14. Diagnóstico. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019. 82
Tabla 15. Signos radiológicos. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019. 83
Tabla 16. Tratamiento. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019. 84
Tabla 17. Días de hospitalización e ingreso en UCI. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019. 85
Tabla 18. Complicaciones. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019. 86

Tabla 19. Asociación entre tiempo de hospitalización y tipo de influenza. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019. 87
Tabla 20. Asociación entre síntomas y tipo de influenza. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019. 89
Tabla 21. Asociación entre tratamiento y tipo de influenza. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019. 92
Tabla 22. Asociación entre complicaciones y tipo de influenza. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019. 93
Tabla 23. Asociación entre tipo de complicaciones y tipo de influenza. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019. 94

Resumen

La influenza es un gran problema a nivel mundial. En los países subdesarrollados se estima que la tasa de letalidad de los niños con influenza, es hasta 15 veces mayor; y que el 99% de la mortalidad se encuentra en estos países. **Objetivo:** Determinar el comportamiento clínico y epidemiológico de la influenza A y B en población pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito entre 2016-2019. **Metodología:** Es un estudio de prevalencia, con datos de las historias clínicas de pacientes pediátricos en el Hospital Metropolitano de Quito. Se compararon características clínicas en pacientes con influenza A y B. Para el análisis estadístico se utilizó razón de momios de la prevalencia (RMP) e Intervalo de Confianza (IC) 95%. **Resultados:** Se incluyeron 138 pacientes, el 52% de género masculino, la media de edad fue de 4 años, el 40% de los pacientes tenían entre 1 a 3 años. En el 2016 y 2017 predominó la influenza AH3; el año 2018, la influenza A(H1N1)2009; en el 2019, la influenza A/pan2. Presentaron principalmente: fiebre (94,9%), tos (82,6%) y rinorrea (56,5%); de éstos, sólo la rinorrea se relacionó con influenza B (p=0,024). La cefalea, mialgias, diarrea y odinofagia también, se asociaron con la influenza B (p=0,001; p=0,02; p=0,010 y p=0,001 respectivamente). El promedio de hospitalización, fue de 3 días; (p=0,539). Los pacientes con influenza A tuvieron mayor probabilidad de recibir tratamiento con oseltamivir, p<0,001. El 50,7% de niños tuvo complicaciones, sin ser significativas. **Conclusión:** El tratamiento con antiviral fue más probable que sea administrado en pacientes hospitalizados con Influenza A, menores de 15 años, en el Hospital Metropolitano de Quito entre 2016-2019.

Palabras clave: Influenza tipo y subtipo, niños, hospitalización

Abstract

Influenza is a big problem worldwide. In lower income countries, it is estimated that the mortality rate of children with influenza is 15 times higher; and 99% of mortality is found in these countries. **Objective:** Determine the clinical and epidemiological behavior of influenza A and B in pediatric population at Hospital Metropolitano de Quito between 2016-2019. **Methodology:** This is a prevalence study, with data from the medical records of pediatric patients at Hospital Metropolitano de Quito. Clinical characteristics were compared in patients with influenza A and B. For the statistical analysis, the prevalence odds ratio (POR) and the 95% Confidence Interval (CI) were used. **Results:** 138 patients were included, 52% male, the mean age was 4 years, 40% of the patients were 1 to 3 years old. In 2016 and 2017, AH3 influenza predominated; in 2018, influenza A (H1N1) 2009; in 2019, influenza A / pan2. They mainly presented: fever (94.9%), cough (82.6%) and rhinorrhea (56.5%) in general. Only rhinorrhea was related to influenza B ($p = 0.024$). Headache, myalgia, diarrhea, and odynophagia were associated with influenza B ($p = 0.001$; $p = 0.02$; $p = 0.010$ and $p = 0.001$ respectively). The mean days at hospital: 3 days; ($p = 0.539$). Patients with influenza A were more likely to receive oseltamivir treatment, $p < 0.001$. 50.7% of children had complications, without being significant. **Conclusion:** Antiviral treatment was more likely to be administered to hospitalized patients with Influenza A, under 15 years, at Hospital Metropolitano de Quito between 2016-2019.

Key words: Influenza type and subtype, children, hospitalization

Capítulo I. Introducción

El presente estudio se refiere a la evaluación del comportamiento clínico y epidemiológico de la influenza A y B, en menores de 15 años, que han sido hospitalizados por este diagnóstico. La particularidad principal de este estudio es analizar las características clínicas específicas de cada uno de los pacientes durante su hospitalización; y compararlas entre los pacientes diagnosticados tanto de influenza A como B.

Este trabajo se lo realizó tomando en cuenta, que epidemiológicamente la influenza continúa siendo un gran problema a nivel mundial, con mayor afectación en grupos vulnerables entre ellos los niños menores de 5 años. En los países subdesarrollados se estima que la tasa de letalidad de los niños con influenza, es hasta 15 veces mayor que en los países desarrollados; y que el 99% de la mortalidad se encuentra en estos países (Nair, 2011). Justamente, por la importancia de la morbi-mortalidad de la influenza en el grupo pediátrico, de sobremanera en menores de 5 años; y la falta de estudios en estos grupos vulnerables; que se refieran a las diferentes características clínicas, de diagnóstico, prevención y tratamiento entre los tipos de influenza; se consideró la realización de éste estudio.

Para poder llevar a cabo esta investigación de prevalencia, se revisaron historias clínicas registradas en el sistema informático General Equipment Medical Assistent (GEMA) del Hospital Metropolitano de Quito, desde el 2016 al 2019; que hayan cumplido con los criterios de inclusión: pacientes menores de 15 años, hospitalizados, con diagnóstico de influenza por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Posteriormente para el análisis estadístico se utilizó razón de momios de la prevalencia (RMP) e Intervalo de Confianza (IC) 95%.

Con la información recolectada se examinó el diagnóstico de influenza de acuerdo a los tipos y subtipos de influenza entre los años 2016-2019; y se correlacionó de acuerdo al tipo de influenza con: los síntomas predominantes, complicaciones y tratamiento recibido. Finalmente el análisis de estos datos, nos permite evaluar la actividad de la influenza al igual que su comportamiento en nuestra población; para en primera instancia poder compararla con otras poblaciones alrededor de mundo; y finalmente, ser una base informativa para futuras estrategias de prevención de la influenza; sobre todo, de preparación anual para cada temporada.

El estudio se encuentra organizado de la siguiente forma: en primera instancia se presenta una discusión bibliográfica sobre los conceptos centrales la influenza; con el objetivo de comprender desde la estructura del virus, su patogenia, hasta los síntomas que puede producir y el tratamiento adecuado para combatirlo; a partir de los cuales se analizará cada una de estas características en los diferentes tipos de influenza. Posteriormente, se platean los objetivos y justificación para realizar este estudio conjuntamente con la identificación de las variables que se tomarán en cuenta para el análisis estadístico que se realizará en el capítulo siguiente; en donde, se expresarán gráficamente los resultados encontrados de las características clínicas de los pacientes con diagnósticos de influenza A y B. Finalmente, Se realiza una comparación de los hallazgos de este estudio con los resultados de otros trabajos, lo que permite identificar semejanzas y diferencias del comportamiento clínico y epidemiológico de la influenza A y B en nuestra población. Con esta información; en última instancia, se concluyó que en la población estudiada: los pacientes con influenza A tuvieron más probabilidad de recibir tratamiento antiviral con oseltamivir que los que tuvieron influenza B.

Capítulo II. Marco Teórico

2.1 Definición de Influenza

La influenza es una enfermedad respiratoria contagiosa provocada por los virus de la influenza. Puede causar una enfermedad entre leve a grave; y sus consecuencias más peligrosas pueden ser la hospitalización o la muerte. Algunas personas como los adultos mayores, niños pequeños y las personas con ciertas comorbilidades corren un alto riesgo de presentar complicaciones severas por la influenza. Existen dos tipos de virus de influenza: A y B; que generalmente se diseminan entre las personas cada año, causando epidemias de influenza estacional. La mejor manera de prevenir la influenza es vacunarse cada año (Centers for Disease Control and Prevention, 2019).

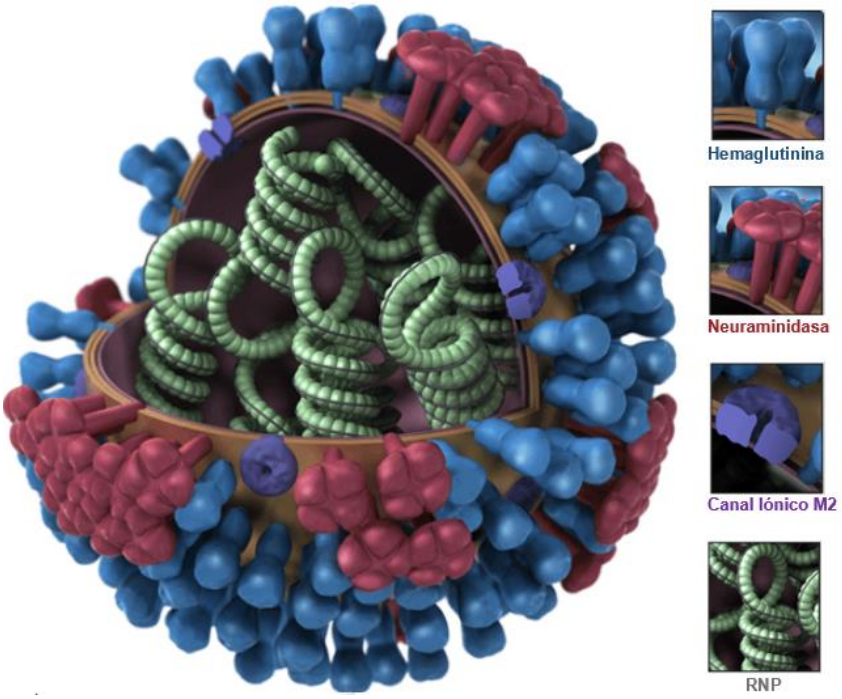
2.2 Virus de la Influenza

Hay cuatro tipos de virus de la influenza: A, B, C y D. Los virus A y B de la influenza humana causan una epidemia estacional de la enfermedad, conocida como temporada de influenza. Los virus de influenza A son los únicos virus conocidos por causar pandemias; las infecciones por el virus de influenza tipo C, por lo general, causan una enfermedad leve y se cree que no causan epidemias de influenza humana. Los virus de influenza D afectan principalmente al ganado y no se cree que puedan causar infecciones o enfermedades en los seres humanos (Centers for Disease Control and Prevention, 2019).

Los virus de influenza forman parte de la familia *Orthomyxoviridae,* tienen una morfología helicoidal y su genoma está constituido por una cadena segmentada de ácido ribonucleico (ARN). Estos virus se distinguen por variaciones antigénicas en

dos proteínas estructurales: la nucleoproteína y la proteína de la matriz. El ARN está asociado a la nucleoproteína y tres proteínas de la polimerasa viral: PBI, PB2 y PA. La influenza A se dividen en subtipos según dos proteínas de la superficie del virus: la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA); existen 18 subtipos de hemaglutinina y 11 subtipos de neuraminidasa diferentes. La hemaglutinina es considerada el antígeno mayor para la cual está dirigida la producción de anticuerpos neutralizantes y cuya función es la adhesión del virus mediante residuos de ácido siálico en la superficie del epitelio respiratorio humano. La expresión de la neuraminidasa es menos abundante en la superficie viral y su papel es facilitar la liberación de viriones de células infectadas del hospedero. La cubierta del virus de la influenza A contiene proteínas de la matriz (M1) que confieren rigidez a la capa bilipídica del virus y la transmembra (M2) que es un canal iónico dependiente de pH (Solórzano, 2009).

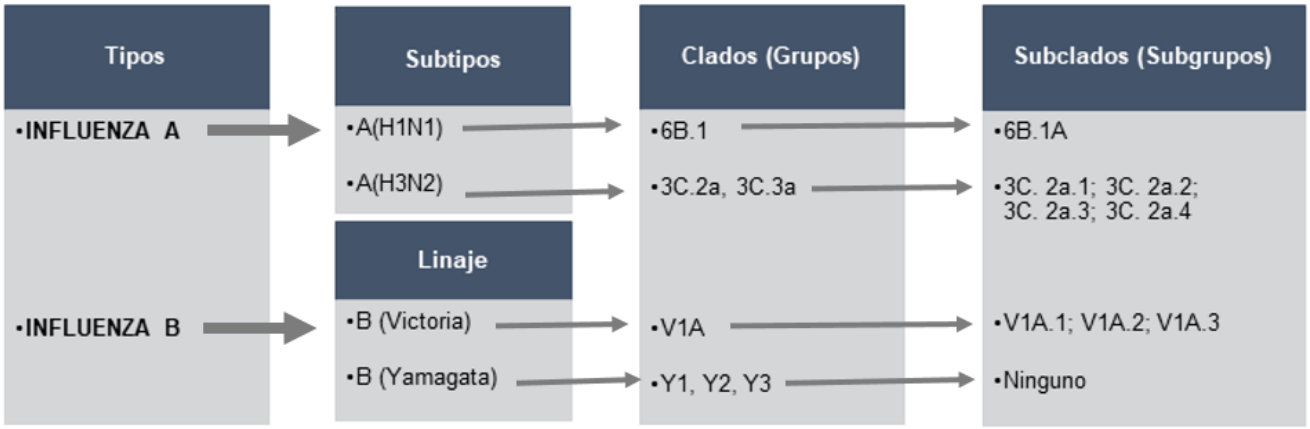
Figura 1. Estructura Virus de Influenza



Tipos de Influenza. CDC. 2019

Si bien existen potencialmente 198 combinaciones del subtipo de influenza A, solo se han descubierto 131 subtipos por naturaleza. Los actuales subtipos de virus de influenza A que circulan habitualmente entre las personas son: A(H1N1) y A(H3N2). Los subtipos de influenza A pueden dividirse en diferentes grupos y sub-grupos genéticos (Centers for Disease Control and Prevention, 2019).

Figura 2. Clasificación de la Influenza



Tipos de Influenza. CDC. 2019

La variación antigénica está asociada con cambios en las proteínas de superficie previamente mencionadas; implica pequeñas sustituciones graduales de aminoácidos de las proteínas HA o NA que pueden provocar brotes más pequeños. El cambio antigénico ocurre cuando hay cambios significativos en las proteínas HA o NA que crean nuevos subtipos de influenza con el potencial de causar pandemias generalizadas (Gaitonde, 2019).

Otra subdivisión de los virus de influenza es el grupo o clado, clasificado según la similitud de las secuencias genéticas de hemaglutinina. Éstos se muestran en los árboles filogenéticos como grupos de virus que por lo general tienen cambios

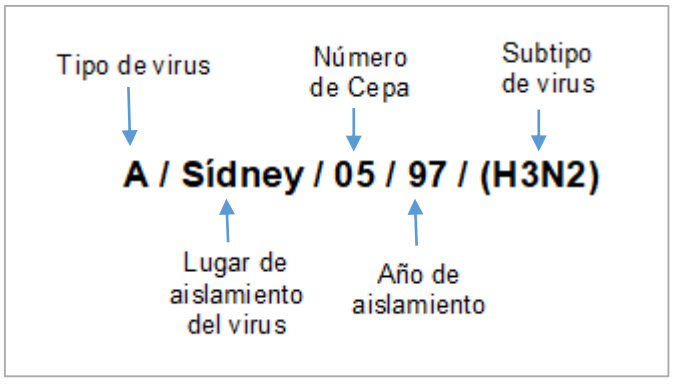
genéticos similares; es decir, cambios en los nucleótidos o aminoácidos y tienen un único ancestro común; esta división les permite a los expertos en influenza registrar la proporción de virus de diferentes grupos en circulación (Centers for Disease Control and Prevention, 2019).

Cabe destacar que los grupos y subgrupos que son genéticamente diferentes a los demás; no necesariamente son antigénicamente diferentes; es decir, es posible que los virus de un grupo o subgrupo específico no presenten cambios que afecten la inmunidad del organismo hospedador en comparación con otros.

Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) siguen una convención de nomenclatura aceptada internacionalmente para los virus de la influenza.

1. El tipo antigénico
2. El hospedador de origen
3. Origen geográfico
4. Número de cepa
5. Año de recolección
6. Para los virus de influenza A, la descripción, entre paréntesis, de los antígenos HA y NA.

Figura 3. Nomenclatura de la Influenza



Tipos de Influenza. CDC. 2019

Actualmente los virus de influenza A(H1N1) en circulación están relacionados con los virus pandémicos H1N1 2009 que aparecieron en la primavera del 2009 y causaron una pandemia de influenza; científicamente llamado: virus A(H1N1)pdm09 y conocido generalmente como H1N1 2009 siguió circulando cada temporada desde entonces. Los virus H1N1 han experimentado cambios genéticos prácticamente ínfimos y cambios en cuanto a sus propiedades antigénicas con el paso del tiempo. De todos los virus de influenza que circulan habitualmente y causan la enfermedad, los virus de influenza A(H3N2) tienden a cambiar con mayor rapidez, tanto genética como antigénicamente. Los virus de influenza A(H3N2) han formado varios grupos independientes y diferentes desde el punto de vista genético en los últimos años que siguen circulando simultáneamente (Centers for Disease Control and Prevention, 2019).

Los virus de influenza B se clasifican en dos linajes: B/Yamagata y B/Victoria; y al igual que los virus de influenza A, los virus de influenza B pueden clasificarse en grupos y subgrupos específicos. Los virus de influenza B por lo general cambian más lentamente respecto de sus propiedades genéticas y antigénicas a diferencia de los virus de influenza A. Los datos de vigilancia de la influenza de los últimos años muestran una co-circulación de los virus de influenza B de ambos linajes; no obstante, la proporción de virus de influenza B de cada linaje que circula puede variar según la ubicación geográfica (Centers for Disease Control and Prevention, 2019).

2.3 Epidemiología

La influenza a nivel mundial es una grave amenaza para la salud. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS); cada año, se calcula que hay 1 billón de

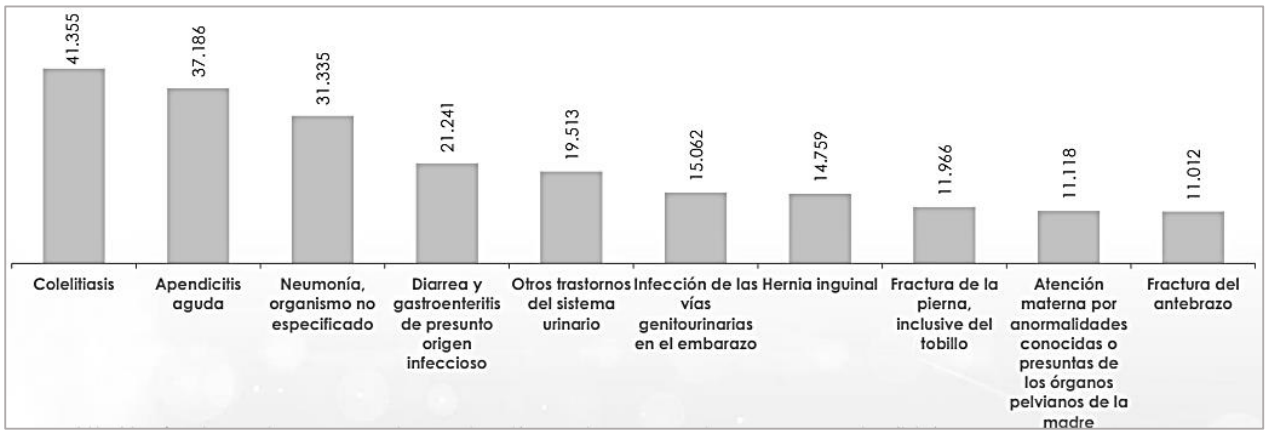
casos, 3 a 5 millones de casos graves y 290000 a 650000 muertes por infecciones respiratorias relacionadas con la influenza en todo el mundo (Organización mundial de la Salud, 2019).

Desde el 2010 al 2018, la actividad estimada de influenza estacional en los Estados Unidos (EE. UU.) varió de 9.3 millones a 49 millones de casos y de 12000 a 79000 muertes por año. La temporada de influenza del 2017 al 2018, fue la tercera más severa desde 2003-2004 y se determinó por una alta gravedad de la enfermedad en todos los grupos de edad, en su mayoría causados por el subtipo A / H3N2. El subtipo de influenza A predominante para la temporada 2018-2019 fue (H1N1), seguido del subtipo A / H3N2 y la influenza B. En el2009, surgió un nuevo subtipo H1N1 de un reordenamiento cuádruple de dos virus porcinos, uno aviar y un virus humano; identificado por primera vez en México, provocando millones de casos en todo el mundo; con un estimado de 18500 muertes confirmadas por laboratorio (Gaitonde, 2019).

En Estados Unidos la incidencia estacional de influenza a menudo se aproxima a 5 al 20%. Durante 2010-2016, la incidencia de influenza sintomática entre los residentes de vacunados y no vacunados, incluidas las infecciones con atención médica y no atendidas, fue de aproximadamente 8% y varió de 3% a 11% entre las estaciones (Tokars, 2018).

En el Ecuador, la neumonía es la tercera causa de morbilidad en la población general con 31335 egresos hospitalarios en el 2018 (Instituto Nacional de Estadística y Censos, 2019).

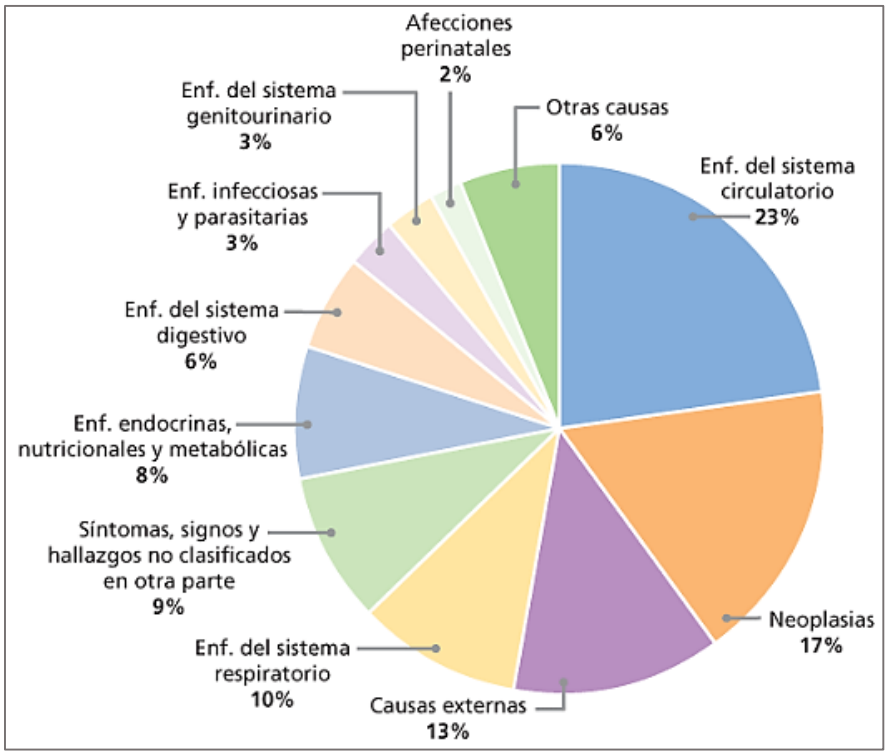
Figura 4. 10 Principales causas de Morbilidad Ecuador 2018



Registro Estadístico de Camas y Egresos Hospitalarios 2018. Septiembre 2019. INEC

Las enfermedades del sistema respiratorio corresponden a la cuarta causa de mortalidad entre ambos sexos y de todos los grupos etarios (Organización Panamericana de la Salud, 2015).

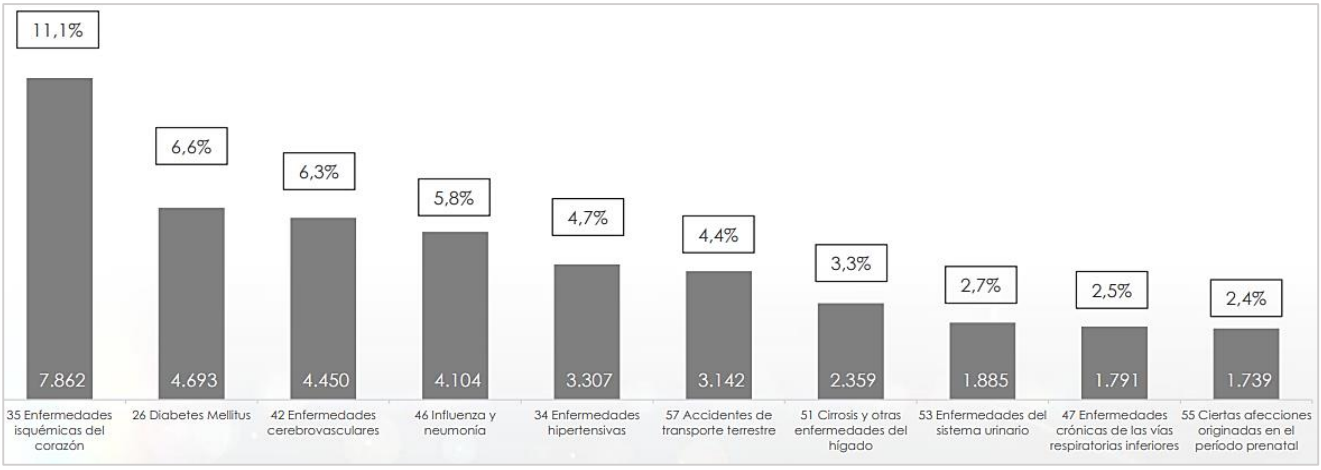
Figura 5. Mortalidad Proporcional Ecuador (% defunciones totales, todas las edades, ambos sexos)



Plataforma de Información de Salud. OPS. 2015

Para el 2018, el 5,8% de la mortalidad de la población general se produjo por influenza y neumonía (Instituto Nacional de Estadística y Censos, 2019).

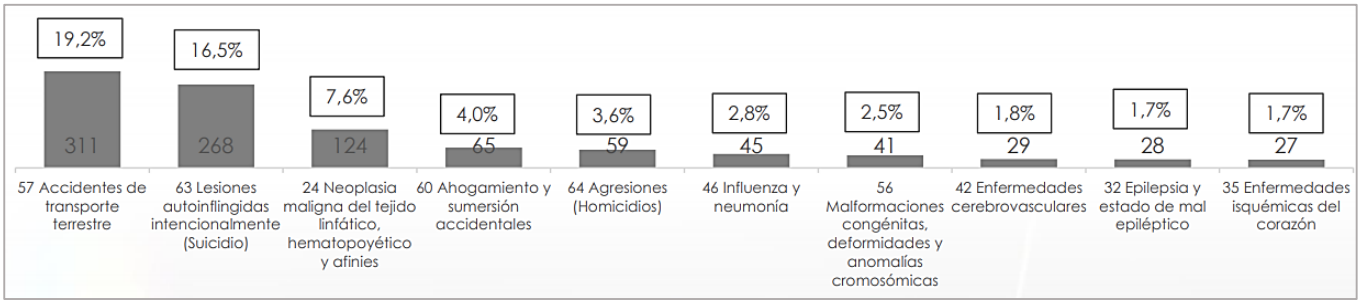
Figura 6. 10 Principales causas de muerte general



Registro Estadístico de Nacidos Vivos y Defunciones 2018. INEC. 2019

Entre los adolescentes, el 2,8% falleció a causa de influenza y neumonía en el año 2018 (Instituto Nacional de Estadística y Censos, 2019).

Figura 7. 10 Principales causas de muerte en adolescentes (10-19 años)



Registro Estadístico de Nacidos Vivos y Defunciones 2018. INEC. 2019

2.3.1 Influenza en los Niños

La infección por influenza es extremadamente común en niños alrededor del mundo. A nivel mundial, la incidencia de influenza en niños menores de 5 años se estima en

90 millones de casos por año (Nair, 2011) y la incidencia en niños en los Estados Unidos se estima en 19 cada 1000 habitantes por año (Fowlkes, 2014). De los niños menores de 5 años, menos del 10% tienen una visita de atención médica para la influenza que se confirma por laboratorio cada año; y se estima que entre el 6% y el 12% de los niños de EE. UU. buscan atención para la influenza o una enfermedad relacionada con la influenza cada año (Neuzil, 2002), (Poehling, 2006).

Los niños menores de 5 años son los que más buscan atención médica, evidenciándose en una tasa de hospitalización de 1000 cada 100000 personas al año debido a la influenza y afecciones relacionadas (Caini, 2018). A nivel mundial, se estima que mueren cada año; 28000 niños menores de 18 años por infecciones del tracto respiratorio inferior relacionadas con la influenza; y la mayoría de estas muertes ocurren en niños menores de 4 años (Troeger, 2019). Además, mundialmente, la mortalidad en niños menores de 5 años es de: 570000 muertes anuales, por infecciones respiratorias incluidas la neumonía (Organización mundial de la Salud, 2019). En los Estados Unidos, la mortalidad acumulada general de niños con influenza es de 0.15 muertes por 100000 niños, con una mortalidad acumulada más alta de 0.66 muertes por cada 100000 niños en menores de 6 meses (Shang, 2018).

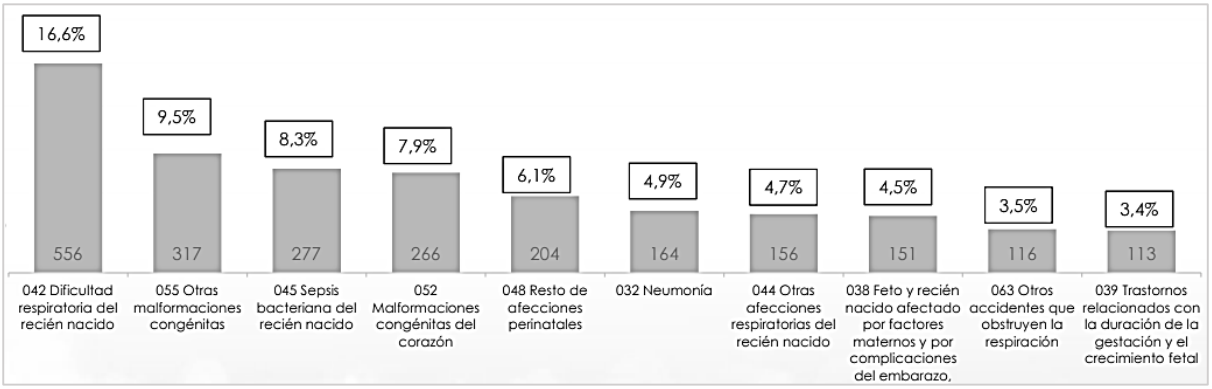
En los países de ingresos bajos a medios, la tasa de letalidad de los niños con influenza, es hasta 15 veces mayor que en los países desarrollados, y se estima que el 99% de las muertes relacionadas con la influenza entre niños menores de 5 años ocurren en estos países (Nair, 2011).

La infección por influenza en niños, constituye una carga socioeconómica. Se ha evidenciado que casi todos los niños en edad escolar con influenza, faltan al menos un día a la escuela; lo que representa, el promedio más alto de días de escuela

perdidos; en comparación a otros virus que producen enfermedades respiratorias, como el virus sincitial respiratorio (McLean, 2017). Además, se estima que la mitad de los padres de niños con influenza pierden al menos un día de trabajo, y muchos otros deben contratar cuidadores para los niños enfermos. Durante el curso de la enfermedad, la visita médica se realiza una o más veces, lo que implica costos adicionales para la familia y una carga adicional en el sistema de salud (Ambrose, 2014).

En el Ecuador, la neumonía se cataloga como la cuarta causa de mortalidad en niños menores de 1 año con un 4,9% durante el 2018 (Instituto Nacional de Estadística y Censos, 2019).

Figura 8. 10 Principales causas de muerte en menores de 1 año de edad.

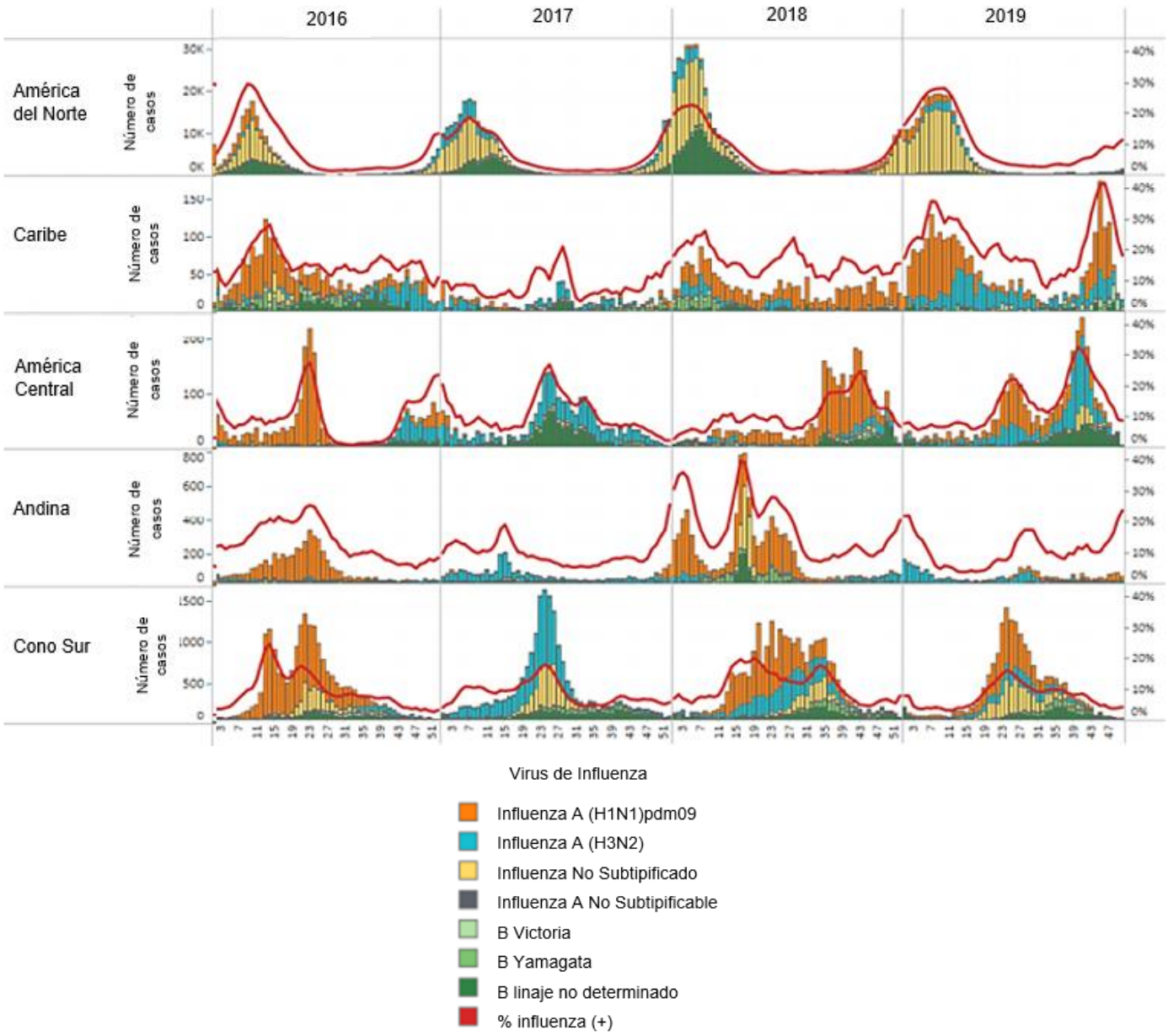


Registro Estadístico de Nacidos Vivos y Defunciones 2018. INEC. 2019

2.3.2 Vigilancia Epidemiológica de Influenza

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamérica de la Salud (OPS) realizan vigilancia epidemiológica de la Influenza en América del Norte, el Caribe, América Central, Región Andina y el Cono Sur. A continuación se muestra la evolución de la actividad de la influenza desde el 2016 al 2019 de acuerdo a los tipos de Influenza.

Figura 9. Circulación de virus influenza por subregión, 2016-2019



Actualización Regional: Influenza y Otros virus respiratorios. OPS/OMS Diciembre 2019

Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) realizan un seguimiento de la actividad de la influenza a través de indicadores claves de la influenza; entre ellos: el porcentaje de consultas por enfermedades similares a la influenza en centros de salud ambulatorios, las tasas de hospitalizaciones asociadas a la influenza y el porcentaje de muertes a causa de la neumonía o influenza. La gravedad se clasifica en:

- Baja: si al menos 2 de cada 3 indicadores para la población general alcanzan su punto máximo por debajo de los umbrales de intensidad (es un valor generado mediante el uso de datos de temporadas de influenza anteriores que permiten evaluar el cambio que un sistema atravesará por encima de un cierto umbral) de sus respectivos sistemas.
- Moderada: si al menos 2 indicadores para la población general alcanzan su punto máximo entre los umbrales de intensidad medios y más bajos.
- Alta: si al menos 2 indicadores para la población general alcanzan su punto máximo entre los umbrales de intensidad medios y altos.
- Muy alta: si al menos 2 indicadores para la población general alcanzan su punto máximo por encima de los umbrales de intensidad más altos de sus respectivos sistemas (Centers for Disease Control and Prevention, 2019).

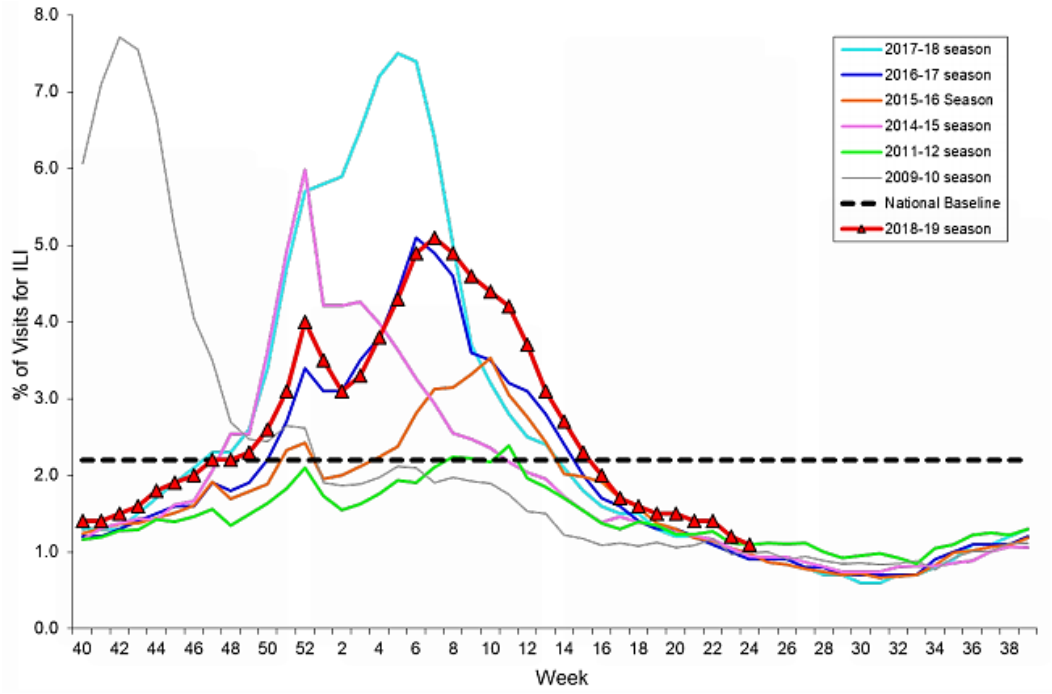
Tabla 1. Severidad de la Influenza por Temporada y Grupo de Edad en EE.UU.

Temporada	Niños	Adultos	Adultos Mayores	Todas edades
2018-19	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
2017-18	Alto	Alto	Alto	Alto
2016-17	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
2015-16	Bajo	Moderado	Bajo	Moderado
2014-15	Moderado	Moderado	Alto	Alto
2013-14	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
2012-13	Moderado	Moderado	Alto	Moderado
2011-12	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
2010-11	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
2009-10	Muy Alto	Moderado	Moderado	Moderado
2008-09	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
2007-08	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
2006-07	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
2005-06	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
2004-05	Bajo	Moderado	Moderado	Moderado
2003-04	Muy Alto	Moderado	Alto	Alto

Influenza Surveillance Update. CDC. 2019

En Estados Unidos, se destaca la temporada 2017-2018 por tener el mayor porcentaje de pacientes que acuden a visitas ambulatorias con sintomatología similar a la Influenza.

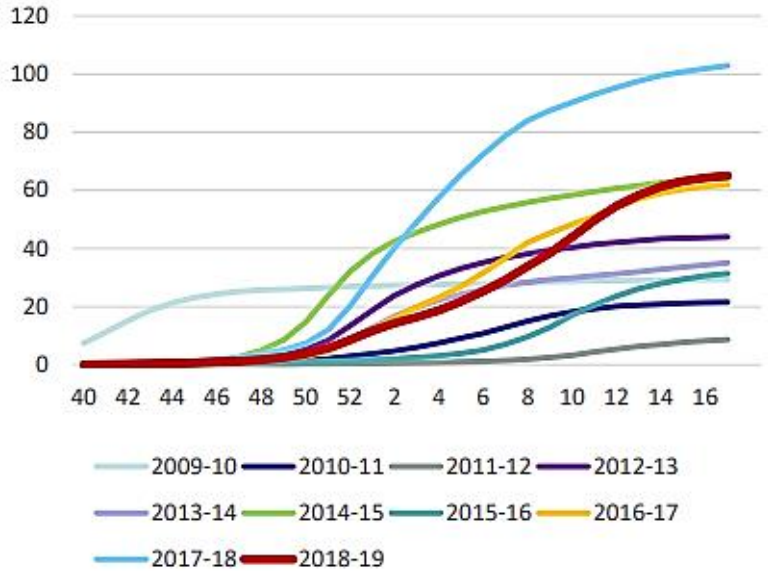
Figura 10. Porcentaje de pacientes que acuden a visitas ambulatorias. Enfermedad como Influenza en EE.UU.



Influenza Surveillance Update. CDC. 2019

En la temporada del 2017-2018 en Estados Unidos se evidenció el mayor porcentaje de pacientes hospitalizados por Influenza.

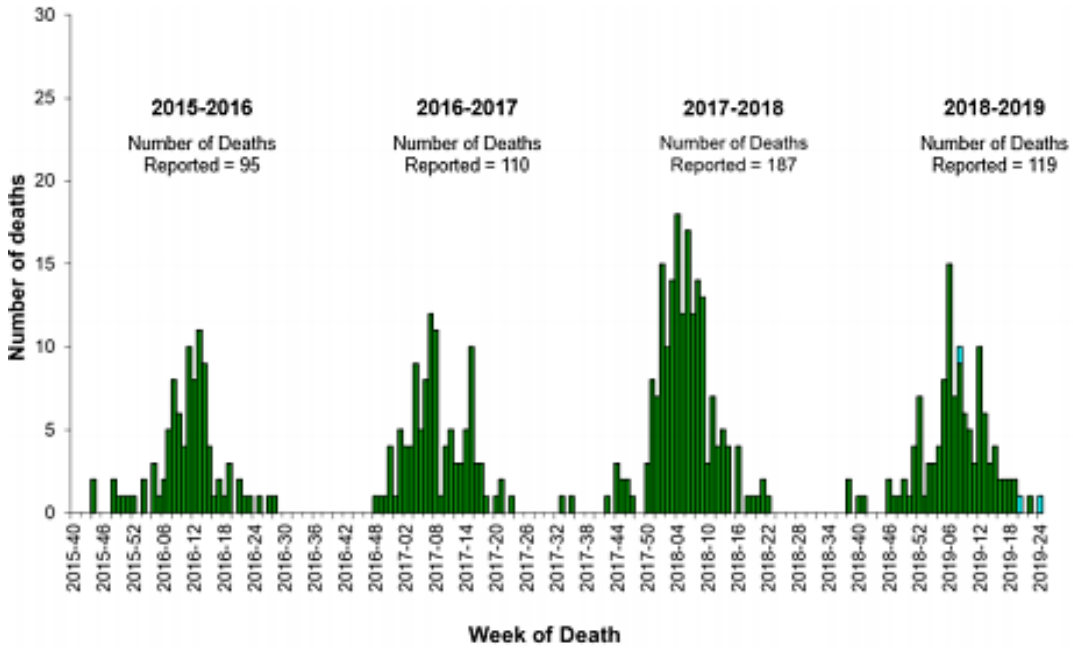
Figura 11. Hospitalización por Influenza por Temporada en EE.UU.



Influenza Surveillance Update. CDC. 2019

En el grupo pediátrico, la mayor mortalidad evidenciada, fue en la temporada del 2017-2018 con 187 fallecimientos en Estados Unidos.

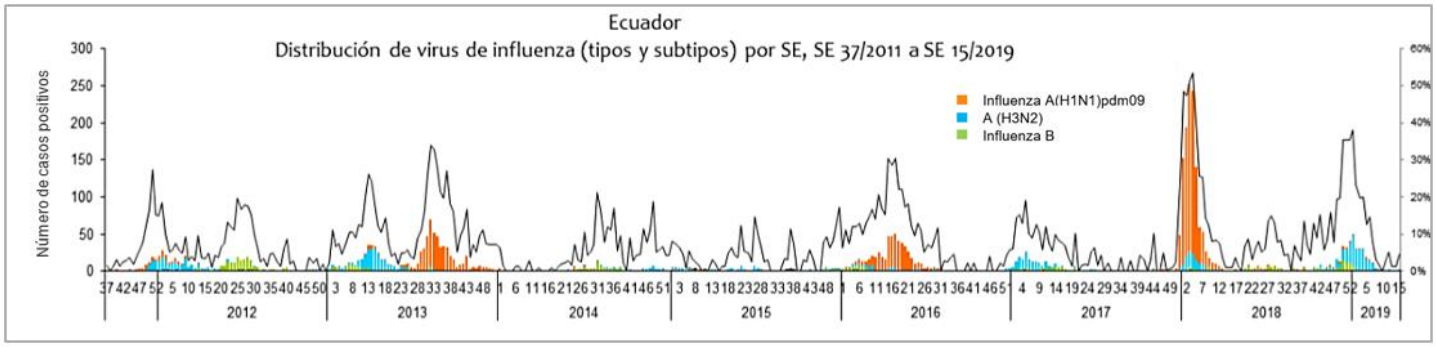
Figura 12. Mortalidad Pediátrica asociada a al Número de Influenza. EE.UU. 2015-2019



Influenza Surveillance Update. CDC. 2019

En el Ecuador la vigilancia epidemiológica de la Influenza ha permitido evaluar a través de los años, el comportamiento del virus durante cada temporada. Se recopila información de 15 hospitales centinelas seleccionados estratégicamente en el Ecuador, en trabajo conjunto con el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI), que es la entidad encargada de realizar la vigilancia virológica mediante pruebas de laboratorio especializadas. En los últimos años la actividad de la influenza, generalmente, se ha caracterizado por ser una actividad entre moderada y baja a excepción de la temporada 2017-2018 en la que se mantuvo con actividad elevada. Los virus de la influenza se manifiestan frecuentemente durante ciertas épocas del año; en los países de cuatro estaciones, la influenza es más usual durante el invierno; entre diciembre y marzo en los países del hemisferio norte; y entre junio y agosto en los países del hemisferio sur. En Ecuador, que por definición no tiene estaciones marcadas, la influenza puede presentarse en diferentes momentos; generalmente, en las épocas frías y húmedas. De acuerdo a la información histórica, en las provincias de la Sierra es más común la influenza entre los meses de noviembre a febrero; mientras que, en las provincias de la Costa se presenta preferentemente entre febrero a mayo; de forma general, durante los meses de junio a octubre se registran pocos casos de influenza (Ministerio de Salud Pública, 2018).

Figura 13. Distribución de virus Influenza por mes 2012-2019



Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica

La mortalidad, por infección por influenza ha disminuido en la última temporada del 2018-2019. Teniendo como el porcentaje más elevado de mortalidad en la temporada 2015-2016 con 16.8% en todos los grupos etarios.

Tabla 2. Número de casos y fallecidos por temporada. Ecuador 2013-2018

Temporada	Casos	Mortalidad	Letalidad
2012-2013	308	21	6,8%
2013-2014	60	6	10%
2014-2015	77	1	1,3%
2015-2016	429	72	16,8%
2016-2017	311	26	8,4%
2017-2018	1365	133	9,7%
2018-2019	365	10	2,7%

Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica

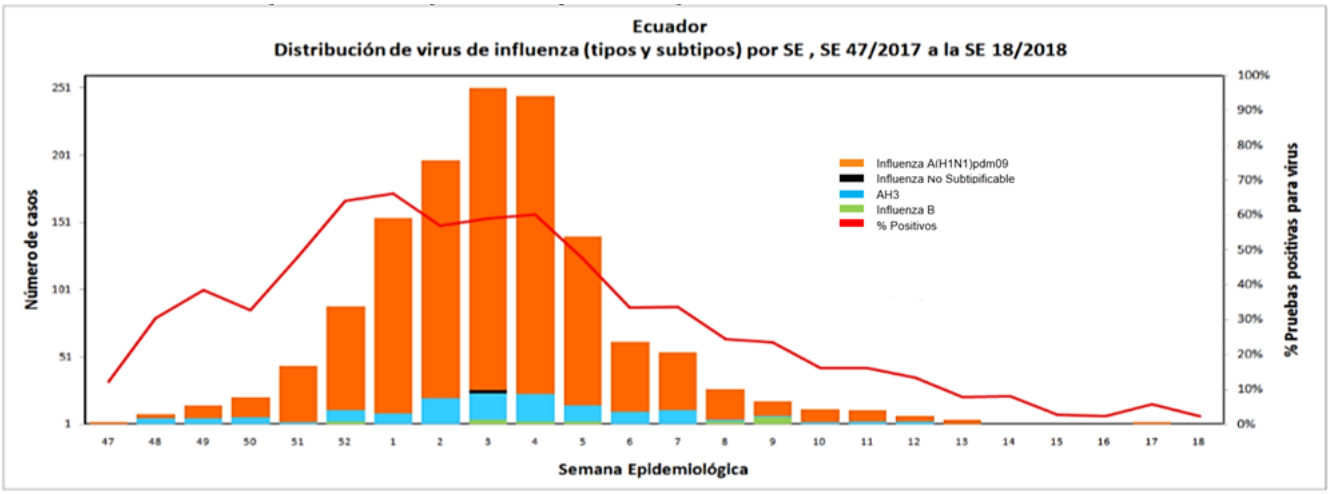
2.3.3 Temporada de Influenza 2017-2018

La actividad de influenza en el Ecuador durante la temporada 2017-2018, Semana Epidemiológica (SE) 47 del 2017 (19 a 25 de noviembre) hasta la SE 18 del 2018 (del 29 de abril al 5 de mayo); se consideró alta, superando los niveles estacionales establecidos dentro de las líneas basales para la temporada en el país; la circulación del virus de Influenza tuvo un predominio del tipo A(H1N1)2009 con una co-circulación

baja del tipo A(H3N2) y seguida de influenza B en la medida que avanzó la temporada. El brote estacional de influenza inicio previo a lo esperado en temporadas anteriores, presentando un pico máximo de circulación de influenza en la SE 3 que superó los niveles epidémicos de Influenza, con una duración de 18 semanas. De igual forma en los países de la región de las Américas del hemisferio norte: Canadá, Estados Unidos y México; también tuvieron un adelanto en la circulación del virus (Ministerio de Salud Pública, 2018).

Los grupos de edad más afectados fueron: de 1 a 4 años y de 15 a 54 años. De los 4921 casos de Infección respiratoria aguda grave identificados, el 97.5% fueron virus de la Influenza A: el 87.8%de A(H1N1)2009 con co- circulación de influenza A(H3N2) con 9,6% e influenza B con 2,4%; a diferencia de Estados Unidos tuvo una circulación importante del Virus de Influenza para esta temporada con predominio de influenza A(H3N2). Fueron confirmados 1365 casos de influenza; de ellos 15% fueron ingresados en UCI y 10% fallecieron; la letalidad por Influenza comparada con años anteriores, en esta temporada, mantuvo una tasa de letalidad similar. El 76% de los casos fallecidos presentó algún tipo de comorbilidad o factor de riesgo. La caracterización genética del virus de Influenza A(H1N1)2009 indicó que no había variación del mismo. La vacunación en esta temporada alcanzó una cobertura para influenza del 98%. (Ministerio de Salud Pública, 2018).

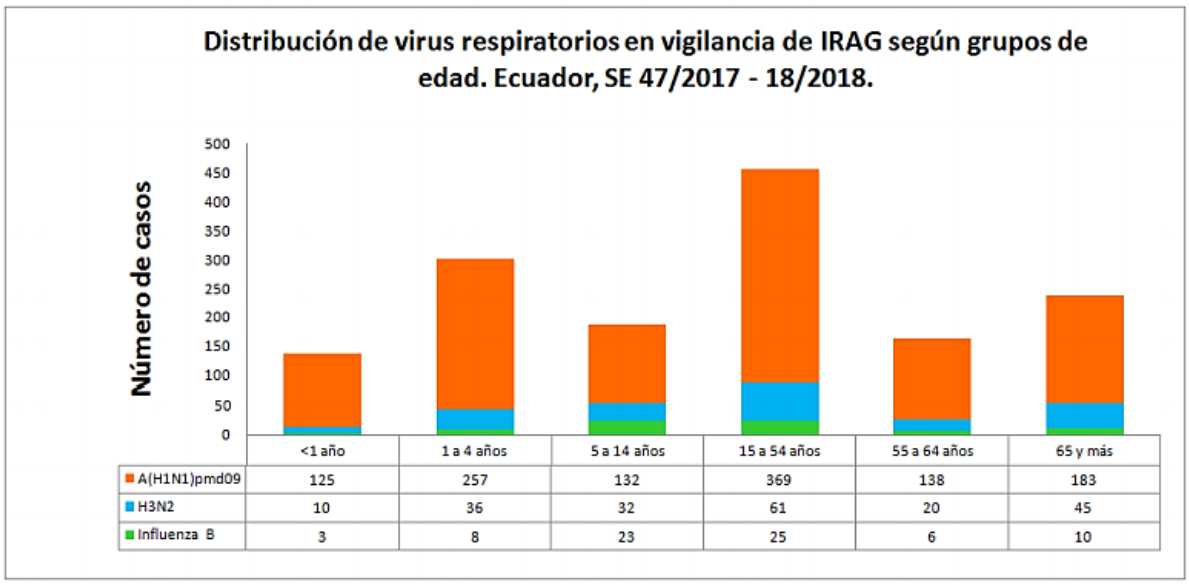
Figura 14. Número de casos de Influenza por Subtipo y Semana Epidemiológica Ecuador SE 47 (19 de noviembre 2017) a la SE 18 (5 de mayo 2018)



Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica

La morbilidad se presentó en todos los grupos de edad, afectando a los menores de 1 año en un 12,49%, 1-4años en 24,67%, 5-14 años en un 41,19%, 15-54 años en un 43,75%, 55-64 años en un 43,39% 7 y los mayores de 65 años en un 38,7%.

Figura 15. Distribución de Influenza en Vigilancia IRAG según grupos de edad. Ecuador SE 47 (19 de noviembre 2017) a la SE 18 (5 de mayo 2018)

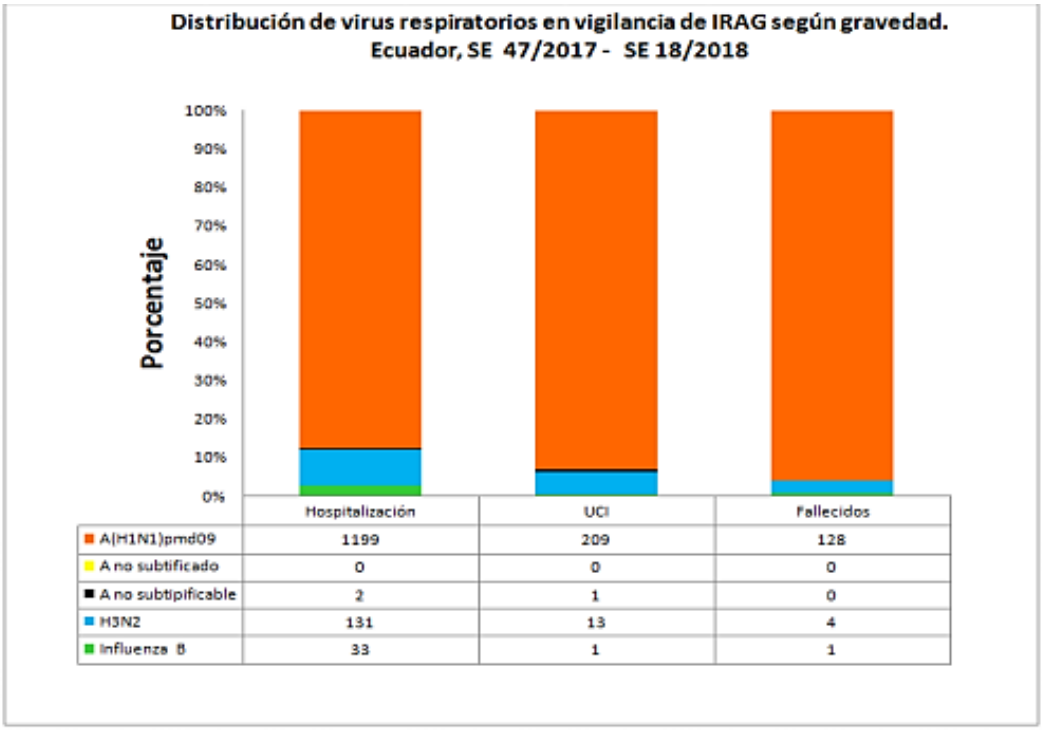


	<1 año	1 a 4 años	5 a 14 años	15 a 54 años	55 a 64 años	65 y más
A(H1N1)pmd09	125	257	132	369	138	183
H3N2	10	36	32	61	20	45
Influenza B	3	8	23	25	6	10

Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica

Del total de pacientes diagnosticados de influenza: 16.5% fueron ingresados en UCI; de ellos 10% fallecieron.

Figura 16. Número y distribución de virus Influenza en Vigilancia de IRAG según gravedad. Ecuador SE 47 (19 de noviembre 2017) a la SE 18 (5 de mayo 2018)



Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica

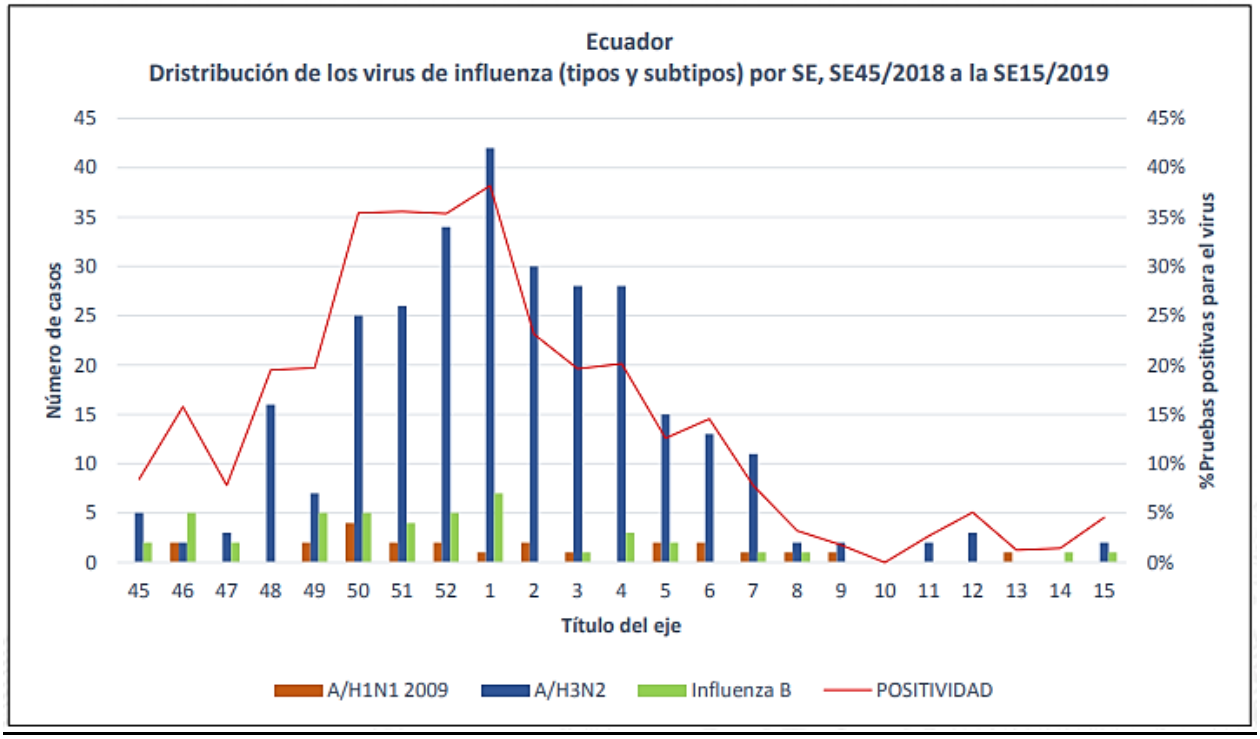
La actividad de influenza en la temporada 2017-2018 en el Ecuador se correlaciona con otros países de la región con actividad elevada, como en Bolivia, con co-circulación de influenza B y A(H1N1)2009 y Perú también con actividad alta; a diferencia de Colombia que la actividad de influenza disminuyó (Ministerio de Salud Pública, 2018).

2.3.4 Temporada de Influenza 2018-2019

En la temporada de influenza estacional 2018-2019; comprendido entre la SE 45 del 2018 (4 de Noviembre, 2018) a la SE 15 del 2019 (13 de Abril, 2019); la actividad de

influenza se consideró moderada al inicio con tendencia a la baja en el transcurso del brote, con una gravedad moderada - baja, manteniendo los niveles estacionales establecidos dentro de las líneas basales para la temporada en el país. La circulación del virus de Influenza tuvo un predominio del tipo A (H3N2) con una co-circulación baja del tipo influenza B y seguida de A(H1N1) 2009, con una tendencia a la baja en la medida que avanzó la temporada. El brote estacional de influenza inicio seis semanas antes de lo esperado, presentando un pico máximo de circulación de influenza en la SE 1, que supero los niveles epidémicos de Influenza. Con una duración de 23 semanas, en concordancia con la circulación del hemisferio norte, con una duración sin precedentes de 21 semanas. Los grupos de edad más afectados fueron el de 1 a 4 años; y de 15 a 54 años. Fueron confirmados 365 casos, para influenza; de ellos el 81.09% fueron virus de la Influenza A (H3N2), el 12,32% de influenza B con co- circulación de 6.57% de influenza A (H1N1)2009. Del total de pacientes 13,42% fueron ingresados en UCI y 2,73% fallecieron; de los cuales, el 60% de los casos presentó algún tipo de comorbilidad o factor de riesgo. Se evidenció que en esta temporada no hubo variación genética del virus A(H1N1)2009. La vacunación en esta temporada alcanzó una cobertura para influenza del 99%. (Ministerio de Salud Pública, 2019).

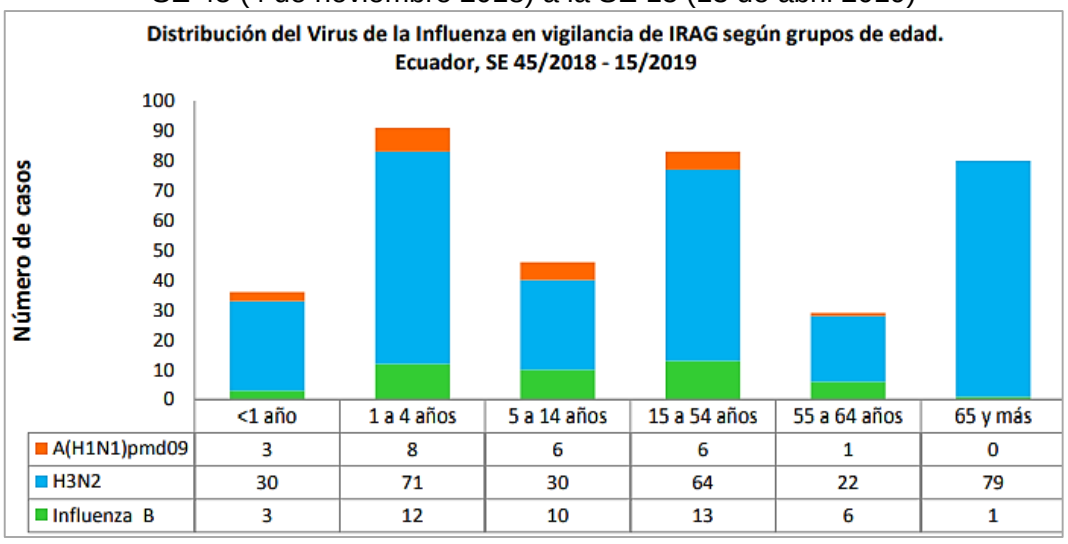
Figura 17. Número de Casos de Influenza por Subtipo y Semana Epidemiológica. Ecuador SE 45 (4 de noviembre 2018) a la SE 15 (13 de abril 2019)



Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica

La morbilidad se presentó en todos los grupos de edad, siendo los más afectados: el grupo etario de 1 a 4 años y de 15 a 54 años.

Figura 18. Distribución de Influenza en vigilancia de IRAG según grupos de edad. Ecuador SE 45 (4 de noviembre 2018) a la SE 15 (13 de abril 2019)

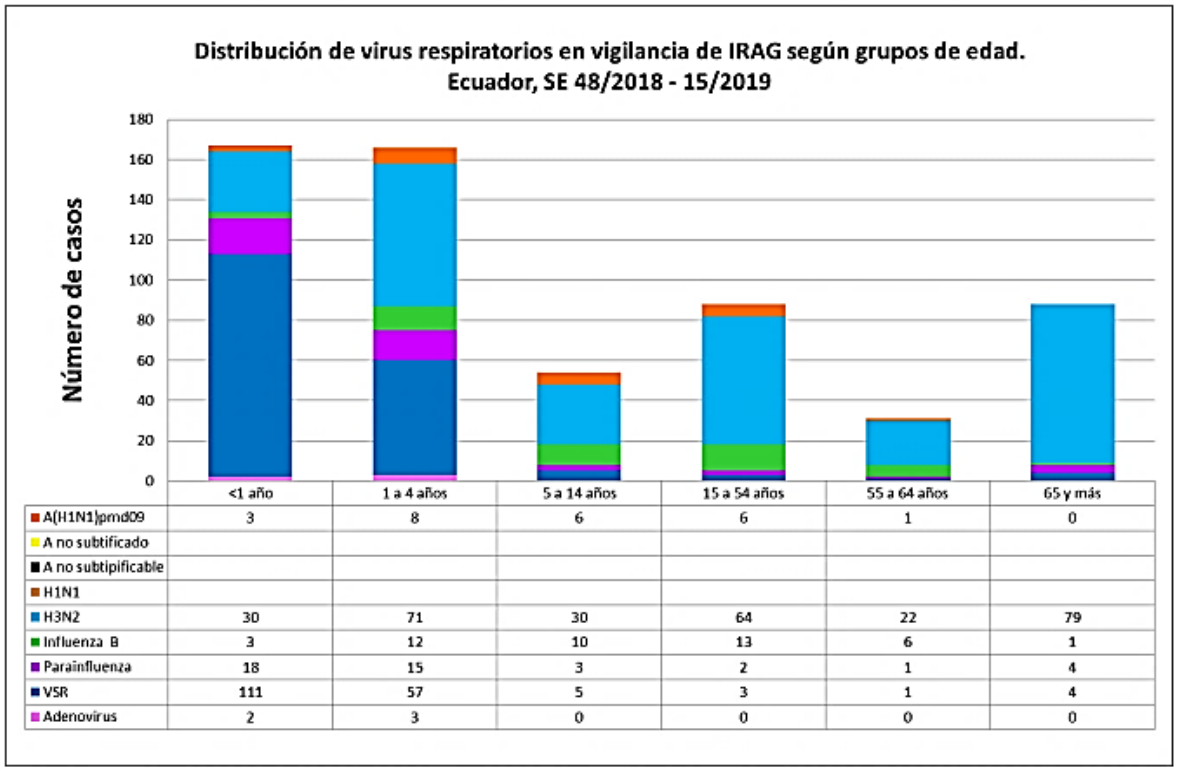


	<1 año	1 a 4 años	5 a 14 años	15 a 54 años	55 a 64 años	65 y más
A(H1N1)pmd09	3	8	6	6	1	0
H3N2	30	71	30	64	22	79
Influenza B	3	12	10	13	6	1

Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica

De los casos hospitalizados por Infección respiratoria aguda grave, la distribución del virus de influenza se presentó con co-circulación de otros virus respiratorios con el predominio de virus sincitial respiratorio, con un 30.5%; predominando en menores de 1 año.

Figura 19. Número y distribución de virus influenza y otros virus respiratorios en vigilancia de IRAG por grupo de edad. Ecuador SE 45 (4 de noviembre 2018) a la SE 15 (13 de abril 2019)

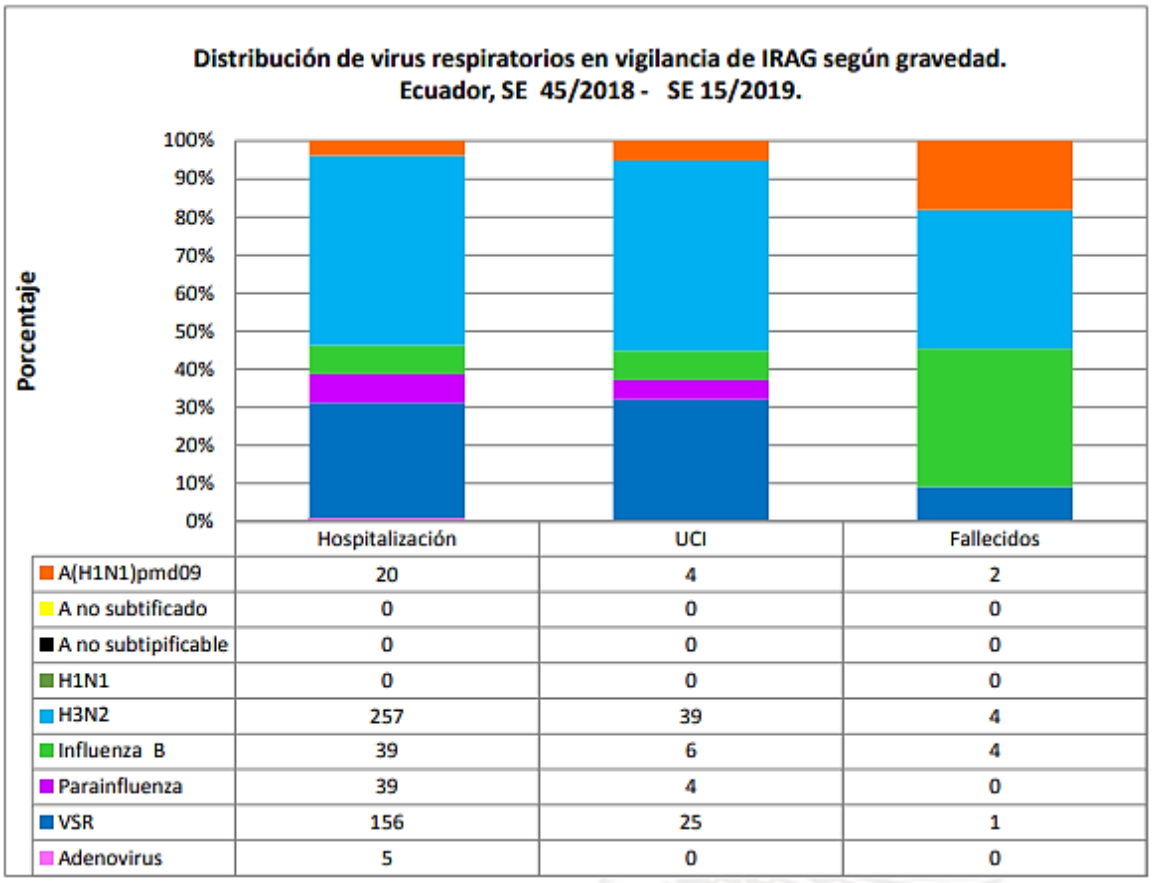


	<1 año	1 a 4 años	5 a 14 años	15 a 54 años	55 a 64 años	65 y más
A(H1N1)pmd09	3	8	6	6	1	0
A no subtificado						
A no subtipificable						
H1N1						
H3N2	30	71	30	64	22	79
Influenza B	3	12	10	13	6	1
Parainfluenza	18	15	3	2	1	4
VSR	111	57	5	3	1	4
Adenovirus	2	3	0	0	0	0

Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica

De los casos confirmados para algún tipo de virus por influenza, 13,42% fueron ingresados en UCI y 2,74% fallecieron; éste último en menor proporción a la temporada previa.

Figura 20. Número y distribución de virus influenza y otros virus respiratorios en vigilancia de IRAG según gravedad. Ecuador SE 45 (4 de noviembre 2018) a la SE 15 (13 de abril 2019)



	Hospitalización	UCI	Fallecidos
A(H1N1)pmd09	20	4	2
A no subtificado	0	0	0
A no subtipificable	0	0	0
H1N1	0	0	0
H3N2	257	39	4
Influenza B	39	6	4
Parainfluenza	39	4	0
VSR	156	25	1
Adenovirus	5	0	0

Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica

En el mundo para la temporada 2018-2019 la influenza de forma general disminuyó con sus excepciones. En América del Norte se evidenció predominio de la Influenza A(H3N2). En el Caribe, en Jamaica, se reportó elevada actividad de influenza a expensas de la influenza A(H1N1)2009. En América Central: la actividad de influenza continuó baja en toda la subregión. En la Región Andina, mantuvo la generalidad de actividad baja, con predominio de influenza A(H3N2). En Eupoa, Asia y Áfricas la actividad de influenza permaneció baja. En las zonas templadas del hemisferio sur, la actividad de influenza permaneció en niveles interestacionales, con la excepción de algunas partes de Australia donde la actividad de influenza estuvo por encima de los niveles interestacionales (Ministerio de Salud Pública, 2019).

2.4 Fisiopatología

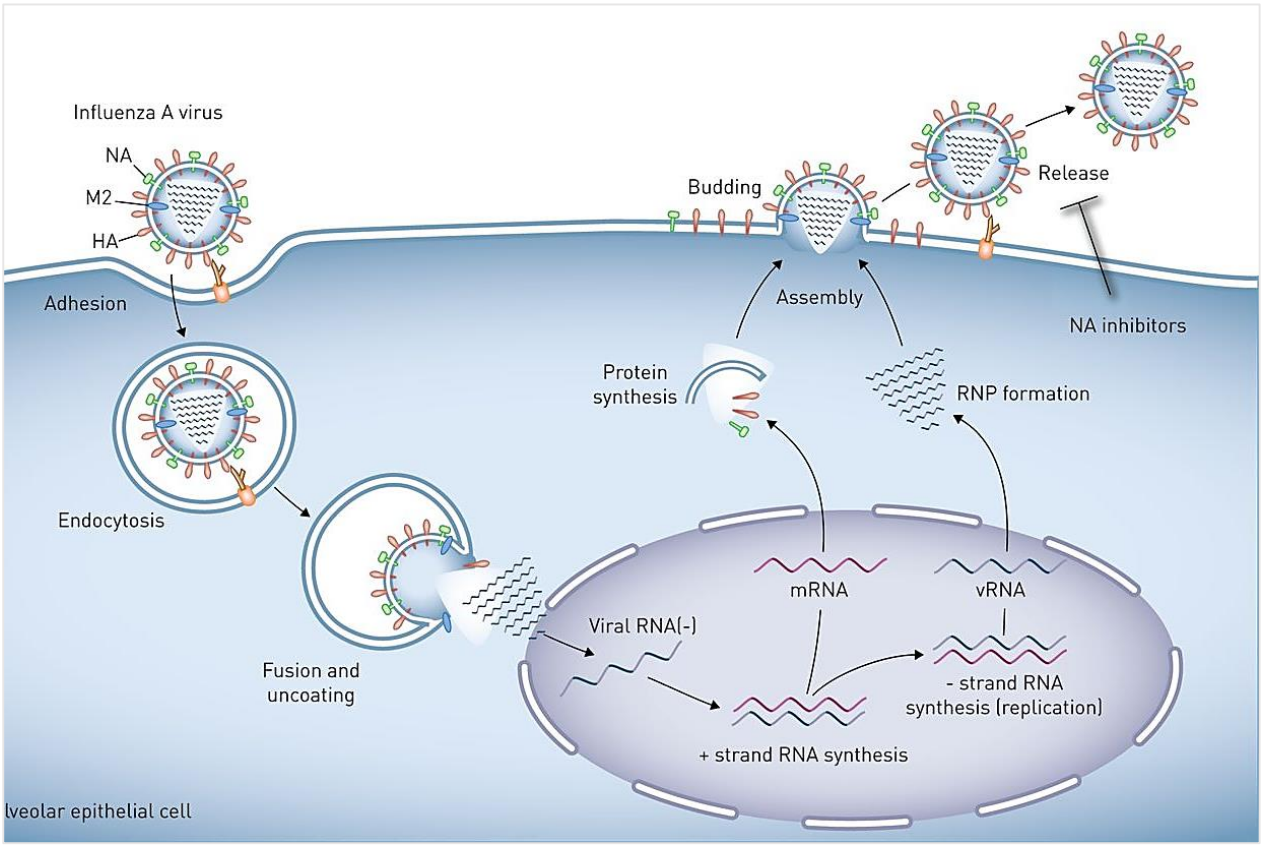
La transmisión del virus de influenza comienza con un individuo infectado que elimina fómites respiratorios a un contacto susceptible. El mecanismo de la infección viral primaria, inicia con la adherencia microbiana, es decir, la interacción entre las macromoléculas superficiales o adhesinas del virus de la influenza A, que se unen específicamente con los ligandos presentes sólo en ciertas células de las vías respiratorias y los sacos alveolares del hospedador; posteriormente el virus ingresa a las células susceptibles, se multiplica y se establece. El resultado de la infección por influenza es el conjunto de síntomas y signos evidenciados cuando ha ocurrido cierto grado de daño o desorganización en la estructura-funcionamiento de las moléculas, las células, los tejidos o el organismo total del hospedador; la lesión puede ser ocasionada por algunos componentes, por ejemplo la HA del virus A H1N1 (Carrada, 2011). La incapacidad del pulmón para realizar su función primaria de intercambio de gases puede ser el resultado de múltiples mecanismos, incluida la obstrucción de las vías respiratorias, la pérdida de la estructura alveolar, la pérdida de la integridad del epitelio pulmonar por la muerte directa de células epiteliales y la degradación crítica de la matriz extracelular (Kalil, 2019). El daño tisular del pulmón atacado es debido también a la magnitud exagerada de la respuesta inmune mediada por la liberación brusca de citocinas o tormenta de citocinas (Carrada, 2011). La liberación de citocinas proinflamatorias durante la infección de influenza puede producir hiperreactividad bronquial, obstrucción de las vías aéreas y, por tanto, una disminución en la capacidad de difusión de gases; por lo que, se desarrolla un proceso inflamatorio en el tracto respiratorio tanto superior como inferior con una pérdida de células ciliadas; además, se evidencian áreas hiperémicas o hemorrágicas en las membranas hialinas (Orraca, 2010). Durante este proceso inflamatorio llegan al sitio de la infección, por

efecto quimiotáctico, un mayor número de neutrófilos y células mononucleares; este infiltrado celular tiene como finalidad destruir el virus y las células infectadas; por lo que, al activarse liberan al medio el contenido de sus gránulos, incrementando la concentración de citocinas y quimiocinas; conjuntamente, aumento de factores preformados que incrementan la permeabilidad vascular, produciendo vasodilatación; y, en algunos casos vasoconstricción; generalmente, estas respuestas son muy controladas, pero si se mantienen por periodos prolongados conducen a un proceso inflamatorio crónico que se asocia con daño en el tejido y dificulta la recuperación del individuo (Orraca, 2010).

La replicación viral en el hospedero se resume en los siguientes pasos (Orraca, 2010):

- Entrada al hospedero por contacto o por vía aérea.
- Atravesar la capa de mucina del tracto respiratorio: el objetivo principal es la célula del epitelio columnar del tracto respiratorio. La unión ocurre a través del antígeno viral HA y la galactosa del ácido siálico de la célula hospedera.
- Endocitosis del virus.
- Acidificación de la vesícula endocítica en su camino al interior de la célula por la entrada de protones y cambios conformacionales en la membrana; participa la molécula viral M2.
- Liberación del genoma viral al citoplasma celular.
- Transporte del ARN al núcleo de la célula.
- Procesos de transcripción y traducción por las enzimas y ribosomas de la célula hospedera.

Figura 21. Fisiopatología del virus de influenza



Herold, S. European Respiratory Journal. 2015

Finalmente, como resultado se producen cientos de partículas virales nuevas; para éstos, el cuerpo del huésped desarrollo ciertos mecanismos de defensa contra el virus de influenza; como: la inmunidad innata y la inmunidad adquirida.

Tabla 3. Huésped y mecanismos virales de la patología asociada a la gripe

Patología viral directa inducida	Respuestas inmunes innatas	Respuestas inmunes adaptativas
• Muerte de células epiteliales (apoptosis y necrosis) • Compromiso alveolar • Denudación de las vías aéreas.	• Producción local y sistémica de citocinas. • Infiltración celular inmune innata (neutrófilos, monocitos) • Degradación de la matriz extracelular.	• Respuestas de células T exuberantes (CD4 y CD8) • Exceso de producción de citocinas. • Denudación epitelial mediada por células inmunes. • Amplificación de la inflamación y producción local y sistémica de citocinas.

Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology. Critical Care. 2019

2.5 Manifestaciones Clínicas y Complicaciones

La mayoría de los casos de influenza se caracterizan por un cuadro respiratorio de inicio agudo, sin complicaciones con: tos, fiebre, mialgias, escalofríos, sudoración y malestar con una duración de dos a ocho días. Los síntomas gastrointestinales suelen ser atípicos, como: vómitos y diarrea. Una minoría de pacientes, entre ellos: adultos mayores, niños pequeños y personas con comorbilidades; experimentarán una enfermedad grave (Centers for Disease Control and Prevention, 2019).

Tabla 4. Signos y Síntomas de Influenza No Complicada

General	Cabeza, Ojos, Oídos, Nariz, Garganta	Neuromuscular	Gastrointestinal	Pulmonar
Fiebre Escalofrío Malestar General Fatiga	Cefalea Congestión nasal Rinorrea Odinofagia	Mialgia Artralgia Debilidad Dolor torácico	Dolor Abdominal Vómito Diarrea	Tos no productiva Dolor torácico Pleurítico

IDSA Influenza Clinical Guidelines 2018

Alrededor del 30-40% de los pacientes hospitalizados con influenza confirmada por laboratorio son diagnosticados con neumonía aguda; estos pacientes tienen más probabilidades de tener: menos de 5 años, más de 65 años, ser caucásicos o residentes de hogares de ancianos; tener antecedente de tabaquismo, enfermedad pulmonar o cardíaca crónica, y ser inmunocomprometido. La influenza puede causar neumonía grave primaria o presentarse con una infección bacteriana secundaria; principalmente por Staphylococcus aureus y Streptococcus pneumoniae. La influenza se asocia con una alta predisposición a la sepsis bacteriana y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA); ésta última más altamente relacionada con la influenza A en adultos. El subtipo H3N2 se ha asociado con altos niveles de admisión en unidades de cuidados intensivos sin precedentes. Los factores de riesgo asociados independientemente con el SDRA son la edad entre 36 y 55 años, el embarazo y la obesidad, mientras que los factores protectores son el sexo femenino, la vacunación contra la influenza y las infecciones con los virus de la Influenza A (H3N2) o Influenza B (Kalil, 2019).

2.5.1 Presentación Clínica en Niños

La presentación clínica de la influenza en niños, se asemeja a varias características de la influenza en adultos. Comúnmente, los niños presentan una combinación de fiebre, cefalea, tos, faringitis, y coriza; además de, malestar general, mialgias y fatiga (Nayak, 2019). Además de estas características compartidas, hay características de la gripe en los niños que rara vez se experimentan en pacientes adultos.

Tabla 5. Signos y Síntomas en Niños

Fiebre Subjetiva	Extremadamente Común
Temperatura ≥ 38°C	Muy Común
Tos	Muy Común
Rinorrea	Muy Común
Coriza	Muy Común
Cefalea	Común
Mialgia	Poco Común
Vómito/Diarrea	Común
Crepitantes	Poco Común

Poco común, 0-30%; común, 30-60%; muy común, 60-90% y extremadamente común 90-100%

Influenza in Children. Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2019

En niños con influenza, la linfadenopatía cervical es más frecuente que en los adultos; de igual forma, la temperatura tiene más probabilidad de ser más elevada en la edad pediátrica. Una proporción significativa de niños experimenta síntomas gastrointestinales como vómitos, diarrea y dolor abdominal; aunque se puede observar la eliminación fecal del virus de la influenza, la relación entre la eliminación fecal y los síntomas gastrointestinales no está clara y hay poca evidencia de daño directo mediado por la influenza en el tracto gastrointestinal (Minodier, 2015).

Muchos síntomas de la influenza son inespecíficos y pueden estar relacionados con otras enfermedades respiratorias en los niños; ésto, combinado con la variación en la presentación: desde un cuadro clínico asintomático, a un cuadro grave que conduce

a la muerte; se dificulta el diagnóstico de influenza (Zambon, 2013). En un estudio en Nashville, Tennessee, se encontró que solo el 17% de los niños con influenza confirmada por laboratorio recibió un diagnóstico de influenza por parte de su médico de forma ambulatoria (Poehling, 2006). Un estudio en Nicaragua descubrió que tanto la rinorrea como la congestión nasal se observan significativamente más en niños febriles con influenza confirmada por laboratorio que en niños febriles con enfermedades no gripales, en pacientes menores de un año (Gresh, 2016). Conjuntamente, la combinación de tos y fiebre dentro de las 48 horas del inicio de los síntomas es altamente predictiva de influenza, al igual que la aparición concurrente de tos, cefalea y faringitis (Nayak, 2019).

En un estudio realizado en Finlandia en menores de 13 años se determinó que la influenza AH1N1 predominó sobre la influenza AH3N2 e influenza B. Los niños con influenza AH3N2 fueron significativamente más jóvenes; con una mediana de 3,2 años; y éstos tuvieron fiebre mayor a 39.0 ° C, con mayor duración de la fiebre y más tratamientos con antibióticos que los niños con infecciones AH1N1 (Silvennoinen, 2015).

En pacientes hospitalizados con diagnóstico de Influenza AH1N1 2009, se evidenció que los síntomas y signos más frecuentes al ingreso fueron fiebre, tos y trastornos respiratorios. Más de la mitad tuvieron complicaciones relacionadas con la influenza; como: enfermedades pulmonares, trastornos neurológicos (encefalitis aguda o encefalomielitis diseminada aguda) y alteraciones hematológicas (neutropenia). La mayoría de los niños (81%) fueron tratados con oseltamivir (Calitri, 2010).

En Canadá, en un estudio realizado en menores de 16 años con diagnóstico de influenza se determinaron algunas diferencias de acuerdo al tipo de influenza A o B;

entre ellas: la mediana de edad fue de 3.9 y 2.0 años, respectivamente. Los síntomas más frecuentemente asociados con la influenza B fueron cefalea, dolor abdominal y mialgia. Finalmente, hubo mayor probabilidad de ingreso a la UCI en niños sanos con influenza B mayores a 10 años (Tran, 2016).

Por otro lado, en Corea se estudiaron pacientes menores a 18 años con diagnóstico de influenza; y se determinó que la edad media de los pacientes con influenza B fue significativamente mayor que la de los pacientes con influenza A. La fiebre fue la manifestación más común seguida de síntomas respiratorios; sin embargo, ningún síntoma se asoció específicamente con algún tipo de influenza. En los pacientes con Influenza A la fiebre tuvo mayor duración y más del 95% de los pacientes con cualquier tipo de influenza recibió recetas de agentes antivirales (Oh, 2019).

2.5.2 Complicaciones

Las complicaciones asociadas con la influenza pueden variar según la edad, el estado inmunitario y las afecciones médicas subyacentes. Algunos ejemplos incluyen (Centers for Disease Control and Prevention, 2019):

- El empeoramiento de condiciones médicas crónicas subyacentes: exacerbación del asma
- Enfermedad del tracto respiratorio inferior: neumonía, bronquiolitis, laringotraqueitis, insuficiencia respiratoria
- Coinfección bacteriana invasiva
- Cardíaco: miocarditis
- Musculoesquelético: miositis, rabdomiólisis
- Neurológico: encefalopatía, encefalitis

- Insuficiencia multiorgánica: shock séptico, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria

Las personas que corren un mayor riesgo de complicaciones por la influenza incluyen aquellas mayores de 65 años o menores de 2 años; mujeres embarazadas; personas con enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardíaca, enfermedad renal, metabólica, hematológica y neurológica; inmunosupresión; y obesidad mórbida; indios americanos o nativos de Alaska, y residentes de centros de atención crónica (Centers for Disease Control and Prevention, 2019).

En los niños, las complicaciones se manifiestan en un alto porcentaje; en un estudio realizado en Suecia, se determinó que el 41% de los niños con influenza positiva, en menores de 18 años, experimentó alguna forma de complicación relacionada con la influenza (Bennet, 2016). Las complicaciones más comunes son: neumonía viral o bacteriana secundaria, convulsiones, sinusitis u otitis media aguda y exacerbación de problemas respiratorios existentes como el asma (Bennet, 2016). Las complicaciones más raras pero potencialmente devastadoras incluyen miositis, síndrome de Guillain-Barré y síndrome de Reye (Sellers, 2017). La encefalitis, encefalopatía también pueden ocurrir, con más del 80% de los casos asociados a la influenza, en niños menores de 5 años, a menudo con morbilidad severa o incluso mortalidad (Britton, 2017).

Tabla 6. Complicaciones en Niños con Influenza

Otitis media aguda	Común
Neumonía bacteriana	Poco Común
Neumonía viral primaria	Poco Común
Sinusitis	Poco Común
Convulsiones	Poco Común
Encefalitis	Raro

Prevalencia de complicaciones: raro, menos de 1%; poco común, 1%-5%; y común, 5-20%

Influenza in Children. Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2019

En los niños no se han encontrado tasas ajustadas por edad de complicaciones como otitis media aguda, neumonía y sinusitis, así como métricas de gravedad como hospitalizaciones, ingresos a UCI, tasas de ventilación mecánica y ausentismo escolar, significativamente diferente entre la influenza A y la influenza B (Silvennoinen, 2015).

2.6 Diagnóstico

2.6.1 Tipo de Pruebas

- Ensayos moleculares rápidos: que detectan ácidos nucleicos del virus de la influenza en muestras del tracto respiratorio superior con alta sensibilidad (90-95%) y especificidad. Están disponibles ensayos moleculares rápidos que producen resultados en aproximadamente 15-30 minutos; y están aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) (Centers for Disease Control and Prevention , 2019).

- Otros ensayos moleculares: La reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR) y otros ensayos moleculares pueden identificar la presencia de ARN viral de la gripe o ácidos nucleicos en muestras respiratorias con muy alta sensibilidad y especificidad. Algunos ensayos moleculares pueden detectar y discriminar entre infecciones con virus de influenza A y B; y otras identifican subtipos específicos del virus de la influenza A estacional: H1N1 o H3N2. Pueden producir resultados en aproximadamente 45 minutos a varias horas dependiendo del ensayo. Cabe recalcar que, la detección de ARN viral o ácidos nucleicos no indica necesariamente la detección de virus infecciosos viables o la replicación viral de la gripe en curso (Centers for Disease Control and Prevention , 2019).

- Pruebas de diagnóstico rápido de influenza (RIDT): son ensayos de detección de antígeno que pueden detectar antígenos virales de influenza en 10-15 minutos con sensibilidad moderada (50-70%) y alta especificidad (90%). Para mejorar la sensibilidad (75-80%), algunos RIDT utilizan un dispositivo analizador-lector. Ninguna de las pruebas de diagnóstico rápido de influenza provee datos sobre los subtipos de virus de influenza A. Las pruebas con sensibilidad baja a moderada y alta especificidad pueden producir resultados falsos negativos más comúnmente que resultados falsos positivos, especialmente durante la actividad pico de influenza en la comunidad; en contraste, los resultados falsos positivos de RIDT son menos probables, pero pueden ocurrir y son más comunes durante los períodos de baja actividad de influenza (Centers for Disease Control and Prevention , 2019).

- Inmunofluorescencia: son ensayos de detección de antígeno con tinción de anticuerpos fluorescentes directos (DFA) e indirectos (IFA) que generalmente requieren el uso de un microscopio fluorescente para producir resultados en aproximadamente 2-4 horas con sensibilidad moderada y alta especificidad. Este tipo de ensayo, no analiza subtipos de influenza A. Existe un ensayo de inmunofluorescencia rápida que utiliza un dispositivo analizador para producir resultados en aproximadamente 15 minutos, es considerado un RIDT (Centers for Disease Control and Prevention , 2019).

- Cultivos virales: no proporcionan resultados oportunos para decidir sobre el manejo clínico; sin embargo, el cultivo viral permite una extensa caracterización antigénica y genética de los virus de la influenza. Es esencial para la vigilancia y la caracterización antigénica de nuevas cepas de virus de influenza A y B (Centers for Disease Control and Prevention , 2019).

- Pruebas serológicas: se requieren sueros combinados agudos y convalecientes con 2-3 semanas de diferencia, para evaluar un aumento de 4 veces o más en los anticuerpos específicos contra la cepa del virus de la influenza. Por lo tanto, estas pruebas no brindan resultados oportunos para ayudar con la toma de decisiones clínicas y no se recomiendan, excepto para investigaciones de salud pública (Vos, 2019), (Centers for Disease Control and Prevention , 2019).

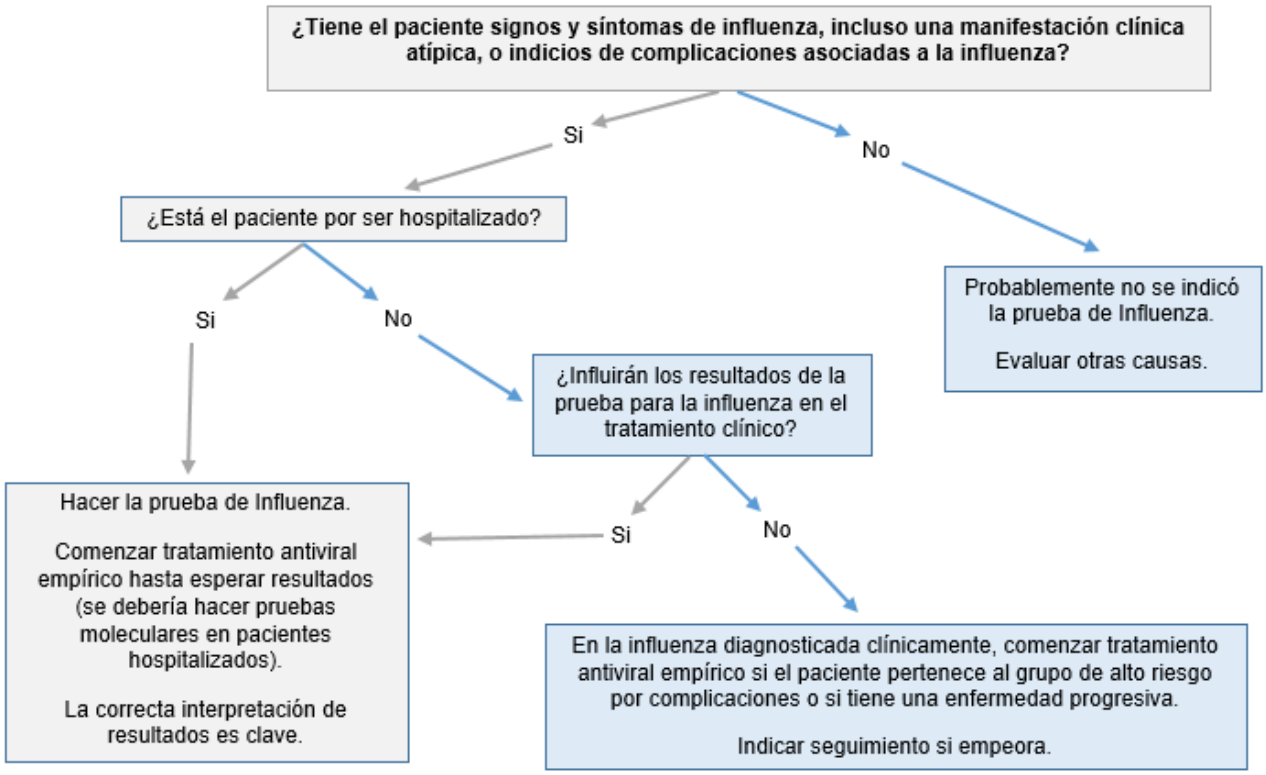
Tabla 7. Pruebas Diagnósticas de Influenza

Método	Tipos Detectados	Muestras Aceptables	Duración Prueba
Pruebas de diagnóstico rápido de influenza (detección de antígeno)	A y B	Hisopado nasal/faringeo, aspirado o lavado	≤15 min.
Ensayo molecular de detección rápida (detección de ácido nucleico o ARN viral de influenza)	A y B	Hisopado nasofaríngeo, nasal	15-30 min.
Tinción de anticuerpos por inmunofluorescencia directa (DFA) o indirecta; detección de antígenos	A y B	Hisopado o lavado nasofaríngeo, lavado bronquial, aspirado nasal o endotraqueal	1-4 hrs.
RT-PCR (singleplex y multiplex; en tiempo real y otro basado en el ARN) y otros ensayos moleculares (detección de ácido nucleico o ARN viral de la influenza)	A y B	Hisopado nasofaríngeo/garganta, lavado nasofaríngeo o bronquial, aspirado nasal o endotraqueal, esputo	Varía según la prueba (1 a 8 horas)
Cultivo celular rápido (tubos de ensayo; mezclas celulares, produce virus vivos)	A y B	Hisopado nasofaríngeo o faríngeo, lavado bronquial, aspirado nasal o endotraqueal, esputo; (especímenes en medio de transporte viral)	1 a 3 días
Cultivo viral en células y tejidos (convencional; produce virus vivos)	A y B	Hisopado nasofaríngeo o faríngeo, lavado bronquial, aspirado nasal o endotraqueal, esputo; (especímenes en medio de transporte viral)	3 a 10 días

Influenza Virus Testing Methods. CDC. Marzo 2019.

Las pruebas de influenza se pueden considerar cuando los resultados modifiquen el manejo o cuando un paciente con signos o síntomas de influenza sea hospitalizado.

Figura 22. Algoritmo Diagnóstico de Influenza



Guide for considering influenza testing when influenza viruses are circulating in the community. CDC. Marzo 2019

La efectividad de la vacuna contra la influenza es moderada, por lo que un historial de vacunación contra la influenza de la temporada actual no excluye el diagnóstico de influenza. (Centers for Disease Control and Prevention, 2019)

La Infectious Diseases Society of America (IDSA), sugiere comprobar si los resultados reducirán el uso innecesario de antibióticos o pruebas de laboratorio, o si darán lugar a un tratamiento profiláctico de contactos domésticos de alto riesgo (Uyeki, 2019).

En un estudio prospectivo realizado en la Universidad de Georgia con 264 participantes sintomáticos respiratorios, se les realizó análisis de influenza por PCR. Se concluyó, que al realizar análisis por PCR, se disminuyó la prescripción de

antibióticos, la probabilidad de que el paciente regrese para una segunda visita en dos semanas; y aumentó la probabilidad de recibir oseltamivir (Dale, 2019).

Las pruebas de influenza se pueden utilizar para informar las decisiones sobre el uso del tratamiento antiviral, el tratamiento con antibióticos, la necesidad de más pruebas de diagnóstico, la consideración de atención domiciliaria o las recomendaciones para personas enfermas que viven con otras personas que tienen un alto riesgo de complicaciones de la influenza. Las muestras respiratorias deben recolectarse lo más cerca posible del inicio de la enfermedad: 3-4 días después del inicio; los análisis moleculares pueden detectar ARN viral durante períodos más largos después del inicio de la enfermedad que los análisis de detección de antígeno. La IDSA recomienda el uso de ensayos moleculares rápidos de influenza en lugar de RIDT para la detección de virus de influenza en muestras respiratorias de pacientes ambulatorios. (Centers for Disease Control and Prevention, 2019)

Si se utiliza una prueba con sensibilidad subóptima (prueba rápida de diagnóstico de influenza o prueba de inmunofluorescencia), el valor predictivo positivo de un resultado es alto, y el valor predictivo negativo es bajo; durante los períodos en que la actividad de la influenza es alta y los virus de la influenza circulan entre las personas de la comunidad. Un resultado positivo de una prueba de detección de antígeno o un ensayo molecular; probablemente significa que el paciente ha tenido o ha tenido recientemente una infección por el virus de la influenza, pero no siempre significa que el paciente todavía está infectado; solo el aislamiento del virus de la influenza por cultivo viral puede identificar si una infección por el virus de la influenza está presente. (Centers for Disease Control and Prevention, 2019)

La interpretación de los resultados positivos y negativos de las pruebas de influenza dependerá de: la prueba utilizada, la sensibilidad y la especificidad de la prueba en comparación con una "prueba estándar de oro" y la prevalencia de influenza en la población que se está probando. Las co-infecciones por los virus de la influenza A y B son poco comunes y para el análisis de subtipos, se debe realizar pruebas moleculares (Centers for Disease Control and Prevention, 2019).

La (IDSA) recomienda el uso de RT-PCR u otros ensayos moleculares para la detección de virus de la influenza en muestras respiratorias de pacientes hospitalizados. La eliminación del virus de la influenza en el tracto respiratorio inferior puede ser detectable por períodos más largos que en el tracto respiratorio superior; por lo tanto, en pacientes con infección respiratoria baja, la muestra preferiblemente debe tomarse de esta zona. Si el paciente está gravemente enfermo con ventilación mecánica invasiva y ha resultado negativo para virus de influenza en una muestra del tracto respiratorio superior, incluso mediante un ensayo molecular, se debe recolectar una muestra del tracto respiratorio inferior por aspirado endotraqueal o líquido de lavado bronquioalveolar (Centers for Disease Control and Prevention, 2019).

2.7 Prevención

Los CDC, el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), y la American Academy of Family Physicians (AAFP), recomiendan la vacuna anual contra la influenza para todas las personas de seis meses en adelante que no tienen contraindicaciones. (Grohskopf, 2019), (American Academy of Family Physicians, 2020)

Los esfuerzos de vacunación deben dirigirse a las personas con mayor riesgo de contraer una enfermedad de influenza complicada o grave (Centers for Disease Control and Prevention, 2019) y aquellos que cuidan o viven con personas de alto riesgo, incluidos los profesionales de la salud. (Grohskopf, 2019)

Además de proteger a las personas, al alcanzar una elevada tasa de vacunación dentro de una población; se ofrece "inmunidad colectiva", lo que reduce la posibilidad de un brote de influenza y protege a los que no pueden recibir la vacuna; por lo que, es necesario adquirir estrategias de comunicación y herramientas para aumentar las tasas de vacunación de la influenza, en la práctica. (Stoeckle, 2017) (Fogarty, 2017)

La inmunidad otorgada por la vacunación disminuye con el tiempo, y se recomienda la aplicación de una nueva dosis antes del inicio de la epidemia estacional o incluso durante ésta. Además, de la disminución de la protección, el virus en sí mismo, está mutando constantemente; lo que hace que las vacunas anteriores sean ineficaces; la evolución viral se produce como un intento de evadir el sistema inmunitario del huésped (Fiedler, 2019). Los anfitriones desarrollan inmunidad natural como resultado de la infección al crear anticuerpos para combatir el virus invasor; como respuesta, el virus de la influenza altera su estructura para evitar la detección y continúa la replicación dentro del huésped; de igual forma, las vacunas estimulan la producción de anticuerpos en el huésped y, como tales, ejercen una presión similar para evolucionar sobre el virus invasor (Fiedler, 2019).

Existen múltiples presentaciones de vacuna para la influenza: vacunas inactivadas contra la influenza (IIV); una vacuna inactivada recombinante (RIV); y una vacuna viva atenuada contra la influenza (LAIV).

La RIV cuadrivalente y el IIV a base de cultivos celulares están completamente libres de huevo. Sin embargo, la RIV no tiene licencia para niños menores de 18 años (Grohskopf, 2019)

En agosto de 2019, la ACIP recomendó que LAIV se pueda usar en pacientes apropiados para la edad sin contraindicaciones para la temporada de influenza 2019-2020 porque se consideró tan efectivo como el IIV para la prevención de los virus H3N2 e influenza B (Grohskopf, 2019) (Centers for Disease Control and Prevention, 2018). Los medicamentos antivirales administrados entre los dos a catorce días posteriores a la administración de vacuna, pueden reducir la efectividad de LAIV. (Grohskopf, 2019)

Para las personas con alergia al huevo, la ACIP recomienda:

- Las personas con antecedentes de alergia al huevo que hayan experimentado solo urticaria después de la exposición al huevo, deben recibir la vacuna. Se puede usar cualquier vacuna contra la influenza recomendada y con licencia que sea apropiada para la edad y el estado de salud del receptor.
- Las personas con antecedentes de reacciones al huevo con síntomas, como: angioedema, dificultad respiratoria, vómitos recurrentes o que requirieron epinefrina u otra intervención médica de emergencia; pueden recibir la vacuna en un entorno médico, y con supervisión.
- Un antecedente de reacción alérgica severa a la vacuna contra la influenza, independientemente del componente sospechoso de ser responsable de la reacción, es una contraindicación para la recepción futura de la vacuna.

- Se recomienda observar a los pacientes sentados o en posición supina, durante 15 minutos después de la administración de cualquier vacuna para disminuir el riesgo de lesiones en caso de que se produzca un síncope.

En mujeres embarazadas, se debe tomar en cuenta las siguientes recomendaciones de la AAFP:

- El riesgo de enfermedades graves relacionadas con la influenza es mayor en mujeres embarazadas que en mujeres que no están embarazadas.
- La vacuna protege de enfermedades relacionadas con la influenza, hospitalización, parto prematuro y parto.
- La vacuna es segura en cualquier trimestre del embarazo.
- No se ha demostrado que la vacuna cause daño a las mujeres ni a sus bebés.
- LAIV4 no se debe administrar durante el embarazo.
- Las mujeres en posparto y en periodo de lactancia es seguro que se vacunen.

La CDC recomienda que para la vacunación en niños:

- Los niños mayores a 9 años necesitan solo 1 dosis de la vacuna contra la influenza.
- Los niños de 6 meses a 8 años requieren 2 dosis de la vacuna administradas con un mínimo de 4 semanas de diferencia durante su primera temporada de vacunación para una protección óptima.

La vacuna de influenza aprobada por la FDA para el periodo 2019-2020; consta de las siguientes cepas, para la trivalente: H1N1, H3N2 y virus B (Victoria), y para

la tetravalente se suma virus B de linaje Yamagata. Las vacunas comerciales aprobadas, se muestran a continuación.

Tabla 8. Vacuna de Influenza Temporada Estados Unidos 2019-2020

Nombre Comercial	Presentación	Indicación por edad	HA (IIV y RIV4) o recuento de virus (LAIV4) para cada virus de vacuna (por dosis)	Vía
IIV4: Dosis estándar: a base de huevo				
Afluria Cuadrivalente (Seqirus)	0.25-mL PFS	6-35 meses	7.5 µg/0.25 mL	IM
	0.5-mL PFS	≥ 3 años	15 µg/0.5 mL	
	5.0-mL MDV	≥6 meses (jeringa) 18 a 64 años (inyector)		
Fluarix Cuadrivalente (GlaxoSmithKline)	0.5-mL PFS	≥6 meses	15 µg/0.5 mL	IM
FluLaval Cuadrivalente (GlaxoSmithKline)	0.5-mL PFS	≥6 meses	15 µg/0.5 mL	IM
	5.0-mL MDV	≥6 meses		
Fluzone Cuadrivalente (Sanofi Pasteur)	0.25-mL PFS	6-35 meses	7.5 µg/0.25 mL	IM
	0.5-mL PFS	≥6 meses	15 µg/0.5 mL	
	0.5-mL SDV	≥6 meses		
	5.0-mL MDV	≥6 meses		
IIV4: dosis estándar: basada en cultivo celular (ccIIV4)				
Flucelvax Cuadrivalente (Seqirus)	0.5-mL PFS	≥4 años	15 µg/0.5 mL	IM
	5.0-mL MDV	≥4 años		
IIV3 — Dosis alta — a base de huevo (HD-IIV3)				
Fluzone Dosis-Alta (Sanofi Pasteur)	0.5-mL PFS	≥65 años	60 µg/0.5 mL	IM
IIV3: Dosis estándar: a base de huevo con adyuvante MF59 (aIIV3)				
Fluad (Seqirus)	0.5-mL PFS	≥65 años	15 µg/0.5 mL	IM
RIV4: HA recombinante				
Flublok Cuadrivalente (Sanofi Pasteur)	0.5-mL PFS	≥18 años	45 µg/0.5 mL	IM
LAIV4: a base de huevo				
FluMist Cuadrivalente (AstraZeneca)	0.2 ml precargado de un solo uso pulverizado intranasal	2-49 años	106,5–7,5 foco fluorescente unidades /0.2 ml	NAS

MDV = vial multidosis; NAS = intranasal; PFS = jeringa precargada; SDV = vial de dosis única.

Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2019–20 Influenza Season. CDC. 2019

Contraindicaciones determinadas por la ACIP y la FDA para administrar la vacuna de influenza.

IIV: Antecedentes de reacción alérgica grave a cualquier componente de la vacuna o a una dosis previa de cualquier vacuna contra la influenza.

RIV4: Antecedentes de reacción alérgica grave a cualquier componente de la vacuna.

LAIV 4:

- Antecedentes de reacción alérgica grave a cualquier componente de la vacuna o a una dosis previa de cualquier vacuna contra la influenza.
- Terapia concomitante con ácido acetilsalicílico o salicilato en niños y adolescentes.
- Niños de 2 a 4 años con diagnóstico de asma o en los últimos 12 meses haber presentado sibilancias.
- Niños y adultos inmunocomprometidos por cualquier causa.
- Contactos cercanos y cuidadores de personas severamente inmunodeprimidas que requieren un ambiente protegido.
- Embarazo
- Recibir medicamentos antivirales contra la influenza en las últimas 48 horas.

Precauciones al momento de administrar la vacuna de la influenza, recomendado por la ACIP y la FDA.

IIV/RIV 4:

- Enfermedad aguda moderada o grave con o sin fiebre.

- Historia del síndrome de Guillain-Barré dentro de las 6 semanas posteriores a la recepción de la vacuna contra la influenza.

LAIV 4:

- Enfermedad aguda moderada o grave con o sin fiebre.
- Historia del síndrome de Guillain-Barré dentro de las 6 semanas posteriores a la recepción de vacuna contra la influenza
- Asma en personas de ≥5 años.
- Otras condiciones médicas subyacentes que pueden predisponer a complicaciones después de la infección por influenza, como: trastornos pulmonares crónicos, cardiovasculares, excluyendo hipertensión aislada; renales, hepáticos, neurológicos, hematológicos o metabólicos, incluyendo diabetes mellitus.

2.8 Tratamiento

El tratamiento de la influenza con un antiviral es una opción, tomando en cuenta los posibles beneficios, daños, costos y preferencias del paciente. El beneficio clínico es mayor cuando el tratamiento se inicia en las primeras 24 horas al inicio de los síntomas (Uyeki, 2019).

En atención ambulatoria y en urgencias, si el paciente presenta sospecha de infección por influenza; especialmente durante las temporadas en que circulan los virus de la influenza A y B en la comunidad local; las pruebas para detectar el virus de la influenza no son necesarias para comenzar el tratamiento antiviral (Centers for Disease Control and Prevention, 2019) (Uyeki, 2019).

Los CDC y la IDSA recomiendan la terapia antiviral para pacientes con enfermedad grave o progresiva, que tienen un alto riesgo de complicaciones asociadas con la influenza o que están hospitalizados (Centers for Disease Control and Prevention, 2018). Aunque el tratamiento temprano es más beneficioso, el tratamiento debe iniciarse en estos pacientes independientemente de la duración de los síntomas. La IDSA también recomienda que el tratamiento sea considerado para los contactos de personas infectadas con influenza que tengan alto riesgo de complicaciones (Uyeki, 2019).

En pacientes ambulatorios sintomáticos que estaban sanos, no corren alto riesgo de tener complicaciones por influenza y que han sido diagnosticados con influenza confirmada o presunta; se puede iniciar tratamiento con antivirales, en función del criterio clínico, preferiblemente dentro de las 48 horas de la aparición del cuadro (Centers for Disease Control and Prevention, 2020).

Varios ensayos clínicos controlados aleatoriamente y meta análisis de han demostrado la eficacia del inicio temprano del tratamiento, dentro de las 48 horas de la aparición de la enfermedad, con inhibidores de la neuraminidasa para reducir la duración de la fiebre y los síntomas de la enfermedad en comparación con el placebo en adultos y niños sanos con influenza sin complicaciones (Malosh, 2018), (Dobson, 2015).

Un ensayo clínico aleatorio en niños con influenza sin complicaciones demostró una leve disminución en la duración de los síntomas y en la propagación viral en pacientes que iniciaron el tratamiento después de las 48 horas; el análisis retrospectivo indicó que el tratamiento con oseltamivir iniciado 72 horas después de la aparición de la

enfermedad redujo los síntomas en un día en comparación con el tratamiento con placebo (Fry, 2014).

Las pruebas clínicas y los datos de observación muestran que el tratamiento antiviral temprano puede reducir la duración de la fiebre y los síntomas de la enfermedad, y reducir el riesgo de presentar complicaciones por la influenza (Centers for Disease Control and Prevention, 2020).

- El tratamiento temprano con oseltamivir de pacientes adultos hospitalizados a causa de la influenza reduce el riesgo de muerte.
- En niños hospitalizados, el tratamiento antiviral temprano con oseltamivir reduce la duración de la hospitalización.
- El tratamiento antiviral tiene mayor beneficio clínico cuando el tratamiento con antivirales se inicia en una instancia temprana, especialmente en las 48 primeras horas de la aparición de la influenza.

Se recomiendan cuatro medicamentos antivirales contra la influenza aprobados por la FDA:

- Tres medicamentos, inhibidores de la neuraminidasa, que inhiben la enzima neuraminidasa viral y actúan contra los virus de influenza A y B: fosfato de oseltamivir oral, zanamivir por inhalación y peramivir intravenoso.
- El cuarto medicamento es el baloxavir marboxil oral, que actúa contra los virus de influenza A y B. Es un inhibidor de la endonucleasa dependiente de la cápsula que interfiere en la transcripción del ARN viral e impide la reproducción del virus.

Tabla 9. Características de Fármacos Antivirales

Agente Viral	Contra	Uso	Recomendado para	Uso no Recomendado	Eventos Adversos
Oseltamivir Oral	Influenza A y B	Tratamiento Quimioprofilaxis	Cualquier edad Mayores de 3 meses	N/A N/A	**Reacciones adversos:** náuseas, vómitos, dolores de cabeza. Informes posteriores a su comercialización sobre reacciones graves en la piel y eventos neuropsiquiátricos transitorios y esporádicos
Zanamivir para Inhalar	Influenza A y B	Tratamiento Quimioprofilaxis	Mayores de 7 años Mayores de 5 años	Personas con enfermedad respiratoria subyacente (por ej., asma, EPOC) Personas con enfermedad respiratoria subyacente (por ej., asma, EPOC)	**Reacciones adversas:** riesgo de sufrir broncoespasmos, especialmente en caso de enfermedades subyacentes de las vías aéreas; sinusitis y mareos. Informes posteriores a su comercialización sobre reacciones graves en la piel y eventos neuropsiquiátricos transitorios y esporádicos
Peramivir intravenoso	Influenza A y B	Tratamiento Quimioprofilaxis	Mayores de 2 años No se recomienda	N/A N/A	**Reacciones adversas:** diarrea. Informes posteriores a su comercialización sobre reacciones graves en la piel y eventos neuropsiquiátricos transitorios y esporádicos
Baloxavir oral	Influenza A y B	Tratamiento Quimioprofilaxis	Mayores de 12 años No se recomienda	N/A N/A	**Reacciones adversas:** ninguna más común que el placebo en pruebas clínicas

Influenza Antiviral Medications. CDC. 2020

Por otro lado, la amantadina y rimantadina son medicamentos antivirales (adamantanos), que actúan en la proteína del conducto iónico M2 de los virus de influenza A. Por consiguiente, estos medicamentos actúan contra los virus de

influenza A, pero no contra los virus de influenza B. En las últimas temporadas, se registran altos niveles de resistencia a los adamantanos, entre los virus de la influenza en circulación; consecuentemente, no son recomendados para el tratamiento antiviral o la quimioprofilaxis. Por otro lado, la resistencia antiviral y la susceptibilidad reducida a los inhibidores de la neuraminidasa y al baloxavir entre los virus de la influenza en circulación actualmente es baja (Centers for Disease Control and Prevention, 2020).

Los virus de la influenza con resistencia antiviral o susceptibilidad reducida pueden ocurrir esporádicamente o surgir en ciertos pacientes. La resistencia al oseltamivir de los virus de influenza A(H3N2) y A(H1N1) puede desarrollarse durante el tratamiento, especialmente en niños pequeños (Roosenhoff, 2019), (Lina, 2018) y personas inmunodeprimidas. (Memoli, 2014)

Se ha observado en pruebas clínicas, después del tratamiento con baloxavir, la aparición de virus con marcadores moleculares asociados a una susceptibilidad reducida al baloxavir en niños (menores de 12 años) y adultos inmunocompetentes (Uehara, 2020).

Baloxavir está indicado para el tratamiento de influenza no complicada en pacientes de 12 años y mayores. En un estudio que compara baloxavir con oseltamivir y placebo. Se incluyó a 1436 pacientes ambulatorios sanos con influenza aguda no complicada, entre 12 a 65 años. El oseltamivir y baloxavir redujeron la duración de los síntomas en aproximadamente un día en comparación con el placebo. La duración de los síntomas se redujo en aproximadamente 32 horas cuando se administró oseltamivir o baloxavir dentro de las 24 horas posteriores al inicio de los síntomas, pero solo 13 horas si se administran de 24 a 48 horas después del inicio. Dado su costo, beneficios modestos y efectos adversos entre ellos: náuseas y vómitos con

oseltamivir; estos medicamentos, no se recomiendan rutinariamente para pacientes sanos con influenza. (Hayden, 2018)

El oseltamivir es el tratamiento preferido para pacientes con influenza severa. El peramivir intravenoso es una opción para estos pacientes si existen contraindicaciones o inquietudes sobre la biodisponibilidad reducida de oseltamivir oral (Centers for Disease Control and Prevention, 2018) (Uyeki, 2019).

El zanamivir inhalado no se recomienda para pacientes con enfermedad grave porque aún falta estudiarlo en este grupo de pacientes; además, está contraindicado en pacientes que requieren ventilación mecánica y en aquellos con enfermedad pulmonar subyacente debido al riesgo de broncoespasmo (Centers for Disease Control and Prevention, 2018) (Uyeki, 2019).

No se ha demostrado ningún beneficio para el tratamiento de pacientes con más de un agente antiviral o con dosis más altas que las recomendadas (Uyeki, 2019). Sin embargo, los tratamientos prolongados pueden estar indicados en pacientes críticos (Centers for Disease Control and Prevention, 2020).

No se recomiendan los corticosteroides a menos que el paciente tenga otra indicación aprobada para su uso (Gaitonde, 2019).

El embarazo es un factor de riesgo independiente para la influenza complicada, el riesgo de muerte materna aumenta con cada trimestre y continúa durante cuatro semanas después del parto. El oseltamivir tiene buenos datos de seguridad en el embarazo, y el CDC lo considera como el tratamiento de primera línea para las mujeres embarazadas. (Centers for Disease Control and Prevention, 2018) . Por otro lado, no se recomiendan el uso de baloxavir para el tratamiento de la influenza en mujeres embarazadas o madres lactantes, al no haber datos disponibles sobre la

eficacia o seguridad del uso del baloxavir en este grupo, ni los efectos en los bebés lactantes, ni en la producción de leche. (Centers for Disease Control and Prevention, 2020)

En las mujeres embarazadas, los medicamentos antivirales pueden acortar la duración de la enfermedad en uno o dos días y prevenir sus complicaciones. (American Academy of Family Physicians, 2020).

Tabla 10. Recomendación de tratamiento antiviral en personas con mayor riesgo de complicaciones

Recomendación tratamiento antiviral: **Personas con mayor riesgo de complicaciones**
• Menores de 2 años • Mayores a 65 años de edad • Enfermedades crónicas pulmonares (incluido el asma), cardiovasculares (excepto hipertensión), renales, hepáticas, hematológicas (incluida la anemia falciforme) y trastornos metabólicos (incluida la diabetes mellitus), o afecciones neurológicas o del neurodesarrollo • Inmunosupresión, por medicamentos o por la infección del VIH, • Mujeres embarazadas o en posparto (dentro de las 2 semanas después del parto) • Menores de 19 años que estén bajo tratamiento a largo plazo con medicamentos que contengan aspirina o salicilatos • Indígenas estadounidenses/nativos de Alaska • Obesidad extrema • Personas que viven en asilos de ancianos y otros centros de cuidados de enfermos crónicos.

Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians. CDC. 2020

2.8.1 Quimioprofilaxis

Aunque la quimioprofilaxis con inhibidores de neuraminidasa puede prevenir la infección por influenza, solo se recomienda para poblaciones específicas. La

vacunación es el método preferido para la prevención, y no se recomienda la quimioprofilaxis de rutina dentro de la comunidad. Se puede optar por controlar los síntomas en pacientes expuestos; y el inicio temprano del tratamiento es una estrategia alternativa (Centers for Disease Control and Prevention, 2018).

Puede considerarse el uso de medicamentos antivirales para la quimioprofilaxis con el fin de prevenir la influenza en casos específicos:

- Personas con alto riesgo de tener complicaciones por la influenza, después de estar expuestas a una persona infectada, durante las primeras dos semanas tras la vacunación.
- Personas con alto riesgo de presentar complicaciones por la influenza que no pueden recibir la vacuna debido a una contraindicación, luego de estar expuestas a una persona infectada.
- Personas que sufren de deficiencias en el sistema inmunitario u otras que podrían no responder a la vacuna contra la influenza, por ejemplo, personas que toman medicamentos inmunosupresores, luego de haber estado expuestas a una persona infectada.

Los pacientes que reciben quimioprofilaxis deben someterse a una evaluación médica tan pronto como desarrollen una enfermedad respiratoria febril que puede indicar la presencia de la influenza (Centers for Disease Control and Prevention, 2020).

Un medicamento antiviral debe ser tomado como quimioprofilaxis, cada día durante el periodo de la exposición potencial a una persona con influenza y durante 7 días luego de la última exposición conocida. Para las personas que reciben quimioprofilaxis antiviral luego de la vacuna inactivada contra la influenza, la duración

recomendada es hasta el desarrollo de la inmunidad después de la vacunación; el desarrollo de los anticuerpos luego de recibir la vacuna tarda aproximadamente dos semanas en adultos y puede demorar más tiempo en niños dependiendo de la edad y el historial de vacunación. No se recomienda la quimioprofilaxis antiviral si han pasado más de 48 horas desde la primera exposición a una persona infectada (Centers for Disease Control and Prevention, 2020).

Capítulo III. Metodología

3.1 Justificación

Con este estudio, se pretende determinar el número de paciente pediátricos diagnosticados de Influenza y la relación existente del tipo de influenza A y B con los días de hospitalización, el predominio de la sintomatología, el tratamiento recibido y las complicaciones. Todos estos parámetros serán analizados tomando en cuenta la epidemiología de Influenza registrada en los últimos años.

No existen estudios que relacionen el comportamiento clínico y epidemiológico entre la Influenza A y B en nuestra población; tomando en cuenta que el diagnóstico inicial y oportuno de influenza por PCR, determine el tratamiento más apropiado para cada paciente.

3.2 Problema de Investigación

¿Cuál es el comportamiento clínico y epidemiológico de la Influenza A y B en población pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito desde el 2016-2019?

3.3 Objetivos

3.3.1 Objetivo General

Determinar el comportamiento clínico y epidemiológico de la influenza A y B en población pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito desde el 2016 hasta el 2019

3.3.2. Objetivos Específicos

- Identificar los tipos y subtipos de influenza diagnosticados en pacientes pediátricos
- Analizar la estancia hospitalaria de pacientes pediátricos diagnosticados de influenza A y B.
- Comparar el tratamiento recibido en pacientes pediátricos diagnosticados de influenza A y B.
- Analizar las complicaciones que los pacientes pediátricos diagnosticados de influenza A y B desarrollaron

3.4 Hipótesis

Los pacientes pediátricos con diagnóstico de Influenza A tuvieron más complicaciones que los pacientes con Influenza B en el Hospital Metropolitano de Quito entre 2016-2019.

3.5 Tipo de estudio

Estudio de prevalencia

3.6 Población y Muestra

3.6.1 Definición del marco muestral

Pacientes pediátricos menores de 15 años, hospitalizados en el Hospital Metropolitano de Quito, con diagnóstico de influenza, entre el 2016-2019

3.6.2 Tipo de muestreo

Se seleccionará a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y de exclusión.

3.6.3 Cálculo de la muestra para el estudio

Para el cálculo de la muestra se consideró la prevalencia de la influenza, 10%, más un intervalo de confianza del 95%.

$$n = \frac{z^2 \times p \times q}{d^2}$$

$$n = \frac{1{,}96^2 \times 0{,}10 \times (1 - p)}{0{,}05^2}$$

$$n = \frac{3{,}84 \times 0{,}10 \times 0{,}90}{0{,}0025}$$

$$n = \frac{0{,}34}{0{,}0025} = 138$$

3.6.4 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios Inclusión	Criterios de Exclusión
● Menores de 15 años ● Pacientes Hospitalizados ● Diagnóstico de Influenza por PCR	● Mayores de 15 años ● Pacientes No Hospitalizados ● Diagnóstico clínico de Influenza

3.7 Operacionalización de las variables

Variables		Definición Operacional	Escala	Medida Estadística
	Edad	Número de años cumplidos por el paciente		Media y error estándar de la media
	Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina.	1 = Femenino 2 = Masculino	Porcentaje
Epidemiología	Cuadro Clínico	Signos y síntomas que se determinan en pacientes con influenza	1= Tos 2 = Rinorrea 3 = Dificultad respiratoria 4 = Fiebre 5= Otros	Porcentaje
	Vacuna Influenza previa	Preparación biológica que proporciona inmunidad adquirida activa ante una determinada enfermedad	1 = Si 2 = No	Porcentaje
	Tipo de Influenza	Tipo de Influenza diagnosticada por PCR	1 = Influenza A 1.1 = Influenza AH1-2009 1.2 = Influenza AH1-pan 1.3 = Influenza AH3 1.4 = Influenza A/pan 1 1.5 = Influenza A/pan 2 2=Influenza B 3= Otros	Porcentaje
Comportamiento	Estancia Hospitalaria	Días que el paciente permanece con tratamiento intrahospitalario	1 = < o = 4 días 2 = > 4 días	Porcentaje

	Complicaciones	Agravamiento de una enfermedad.	Complicaciones 1= Neumonía 2= Otitis 3= Sinusitis 4= Otros UCI 1 =SI 2 = No	Porcentaje
	Tratamiento	Conjunto de medios cuya finalidad es la curación o alivio de síntomas	Oseltamivir: 1 =SI 2 = No Antibióticos: 1=Si 2=No Terapia Respiratoria 1 =SI 2 = No Oxígeno: 1=Si 2=No	Porcentaje

3.8 Plan de análisis de datos

Los datos resultantes serán analizados estadísticamente mediante la utilización del programa informático SPSS (StatisticalPackageforthe Social Sciences. Chicago-Il), versión 19.

El análisis de variables cuantitativas será descrito como media y error estándar de la media (EEM).Para las variables cualitativas se describirán en frecuencias absolutas. La asociación entre los factores de riesgo se expresará en términos Razón de momios de la prevalencia (RMP) e Intervalo de Confianza (IC) 95%, además de utilizar la prueba Chi-cuadrado. Se considerará como resultado significativo una $p< 0.05$.

3.9 Hoja de recolección de datos

El formato de la hoja de recolección de datos se especifica en el anexo 1.

3.10 Aspectos éticos

El estudio a realizarse engloba los principios comunes, mínimos a considerarse en toda investigación médica; autonomía, beneficencia, no maleficencia, justicia; además de la confidencialidad y anonimato de la información recolectada. No se revelará nombres, ni datos personales de las historias clínicas que sean revisadas.

En todo el proceso, tanto en la recolección de información, el análisis e interpretación de los datos; se encaminará con honestidad y sinceridad, garantizando el hallazgo de resultados confiables.

3.11 Aspectos administrativos

Recursos:

Actividad	**Costo Diario**	**Costo total**
Recolección de Información	Recurso Humano	Recurso Humano
Análisis de los datos	Recurso Humano	Recurso Humano
Tiempo de computadora	$2,00	$80,00
Transporte local	$1,00	$60,00
Gastos de papelería	$0,05	$10,00
TOTAL	$3,05	$150,00

3.12 Cronograma de Actividades

Cronograma de Trabajo

ACTIVIDADES	SEMANAS															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Desarrollo del Protocolo	x	x														
Desarrollo Marco Teórico			x	x	x											
Recolección de datos						x	x	x	x							
Procesamiento y análisis de datos									x	x	x	x	x	x		
Informe final													x	x	x	
Presentación																x

Capítulo IV. Resultados

4.1. Análisis univariado

Se analizaron los ingresos con Influenza desde el año 2016 hasta el año 2019. El año 2018, fue en el que se produjo mayor cantidad de hospitalizaciones por esta causa (n= 68; 49,3%). En este año, hubo 56 ingresos por Influenza tipo A (49,6 %) y 12 ingresos por Influenza tipo B (48,0%). En el año 2016 fue en el que menor número de ingresos se reportaron (n=1; 4,0% de Influenza Tipo B y n=2; 1,8% para Influenza tipo A).

Al analizar el tipo de Influenza A por año, se obtuvo que, la influenza AH1-2009, tuvo 0 casos en el 2016, 6,8 % en el 2017 (n=5); 66,2 % en el 2018 (n=49) y en el 2019, un 27,0 % (n=20).

Para la Influenza AH1-pan, no hubo ningún caso diagnosticado en el 2016. En el 2017 se reportaron el 4,8 % de los casos (n=2). En el 2018 se ingresaron el 52,4% de los casos (n=22) y en el 2019, el 42,9% (n=18).

De los casos de Influenza AH3, el 6,1% se diagnosticó en el año 2016 (n=2), el 42,5 % (n=14) en el año 2017; el 15,5 % (n=5) en el año 2018 y, el 36,4% (n=12) en el año 2019.

De los casos con Influenza A/Pan1 y A/Pan2, no hubo reportes en el año 2016 (n=0). En el año 2017, se diagnosticaron el 8,3% y 8,2% (n=4) respectivamente. En el año 2018: el 31,3% de Influenza A/Pan1 y el 30,6 % de Influenza A/Pan2 (n=15). En el año 2019 se reportaron el 60,4 % (n=29) de los pacientes con Influenza A/Pan1 y el 61,2 % (n=30) de los pacientes con Influenza A/Pan2.

Hubo cuatro casos de Influenza A sin clasificar, al ser realizados por PCR simple, dos de estos en el año 2018 (n=2; 50,0%) y dos en el año 2019 (n=2; 50,0%).

Tabla 11. Ingresos por año, según tipo de Influenza. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019.

DIAGNÓSTICO	AÑO EN QUE SE PRODUJO EL INGRESO (n; %)*			
	2016	2017	2018	2019
Influenza A [1]	2 (1,8)	20 (17,7)	56 (49,6)	35 (31,0)
Influenza A (sin clasificar)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	2 (50,0)
AH1-2009	0 (0,0)	5 (6,8)	49 (66,2)	20 (27,0)
AH1-Pan	0 (0,0)	2 (4,8)	22 (52,4)	18 (42,9)
AH3	2 (6,1)	14 (42,4)	5 (15,2)	12 (36,4)
A/Pan1	0 (0,0)	4 (8,3)	15 (31,3)	29 (60,4)
A/Pan2	0 (0,0)	4 (8,2)	15 (30,6)	30 (61,2)
Influenza B	1 (4,0)	11 (44,0)	12 (48,0)	1 (4,0)

* Los porcentajes han sido calculados para la fila.

[1]. Los diferentes tipos de Influenza A no son excluyentes entre sí.

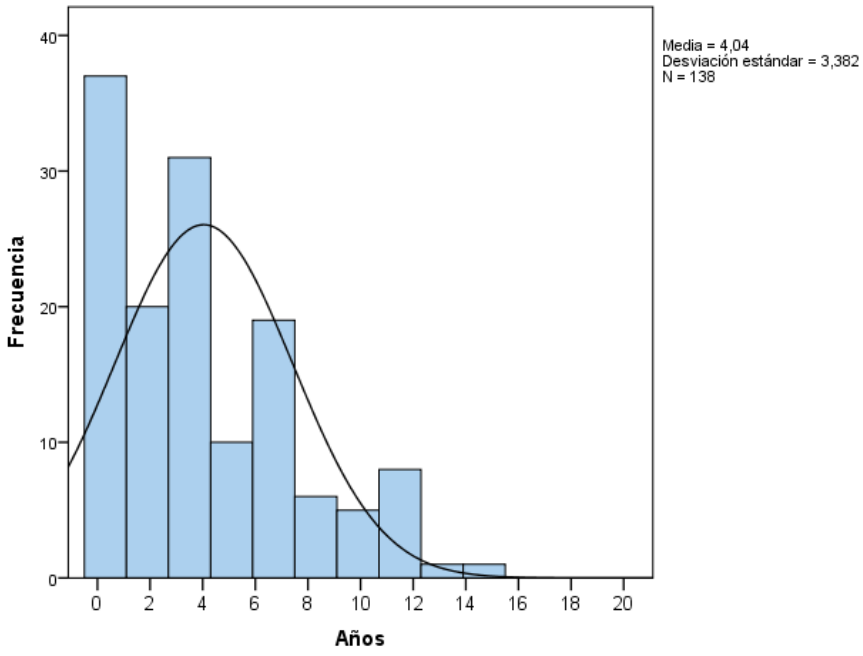
Fuente: Historias clínicas registradas en el sistema informático General Equipment Medical Assistent (GEMA) del Hospital Metropolitano de Quito, desde 2016 al 2019.

Elaborado por: Pamela Hernández.

4.1.1 Características sociodemográficas

En esta investigación se incluyeron 138 pacientes en edad pediátrica, que fueron ingresados en el Hospital Metropolitano de Quito con Influenza, desde 2016 hasta 2019. El promedio de edad de la población analizada fue de $\bar{x}$: 4,0 ± 3,4 años.

Gráfico 1. Distribución por edad. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019.

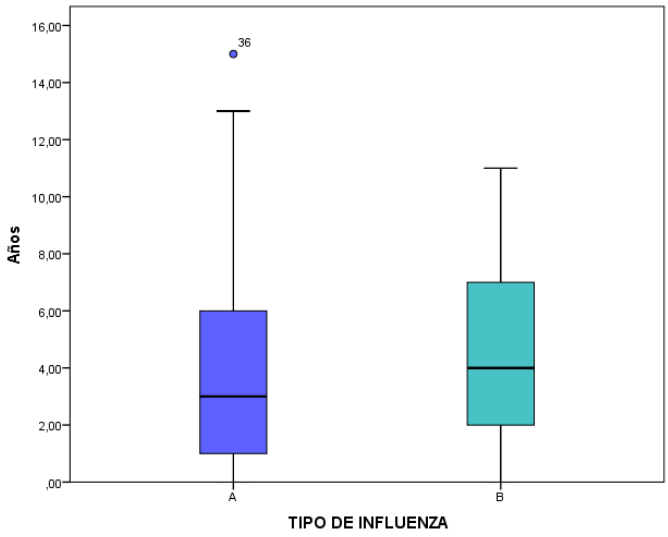


Fuente: Historias clínicas registradas en el sistema informático General Equipment Medical Assistent (GEMA) del Hospital Metropolitano de Quito, desde 2016 al 2019.

Elaborado por: Pamela Hernández.

Al analizar la distribución de la edad según el tipo de influenza, se observó que los pacientes con influenza B, tenían un promedio de edad [$\bar{x}$: 4,48 ± 3,5 años], mientras que, entre los pacientes con influenza A, el promedio de edad fue de [$\bar{x}$: 3,9 ± 3,36 años].

Gráfico 2. Distribución por edad según tipo de influenza. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019



Fuente: Historias clínicas registradas en el sistema informático General Equipment Medical Assistent (GEMA) del Hospital Metropolitano de Quito, desde 2016 al 2019.

Elaborado por: Pamela Hernández.

Al analizar los grupos de edad, se observó que predominaron los pacientes entre 1-3 años (39,9%; n=55), seguido por los pacientes entre 4 y 6 años (31,2%; n=43). El 11,6% de los casos tenía menos de un año de edad (n=16).

Tabla 12. Grupos de Edad. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019.

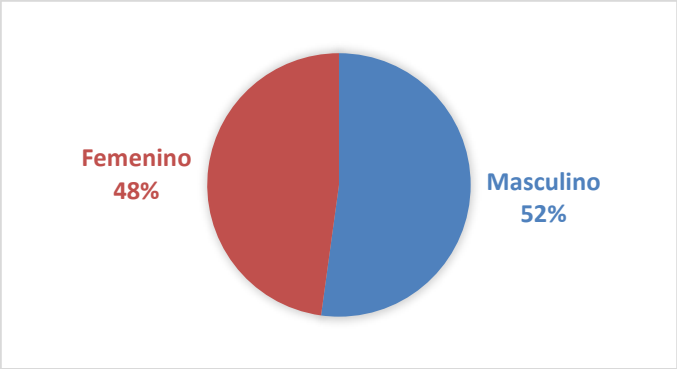
Grupos de edad (años)	Frecuencia	Porcentaje
Menor de un año	16	11,6
1-3 años	55	39,9
4-6 años	43	31,2
7-10 años	14	10,1
≥ 11 años	10	7,2
Total	**138**	**100,0**

Fuente: Historias clínicas registradas en el sistema informático General Equipment Medical Assistent (GEMA) del Hospital Metropolitano de Quito, desde 2016 al 2019.

Elaborado por: Pamela Hernández.

El sexo predominante entre los pacientes, fue el masculino (n=72; 52,17%).

Gráfico 3. Distribución por sexo. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019



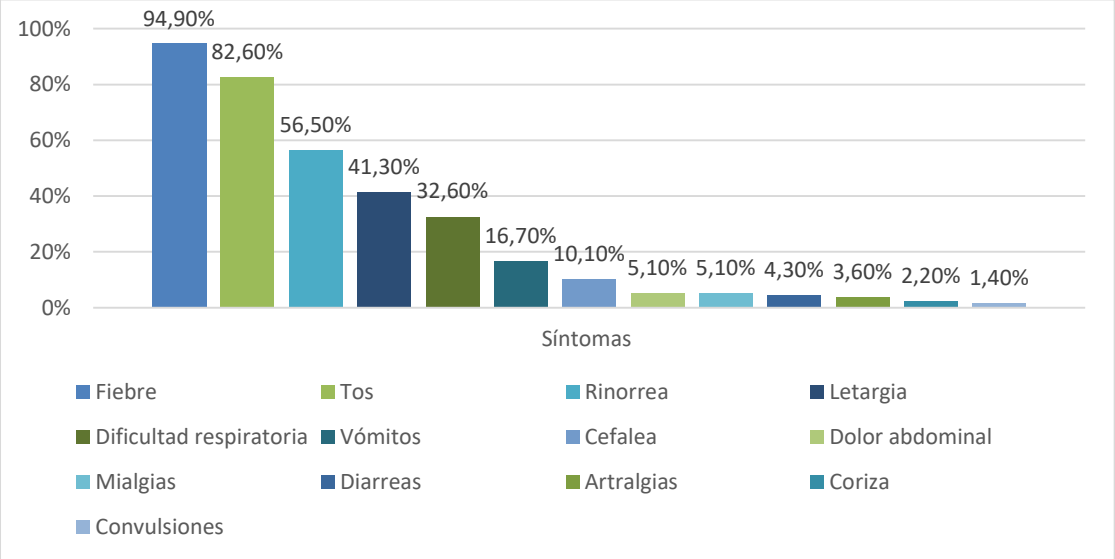
Fuente: Historias clínicas registradas en el sistema informático General Equipment Medical Assistent (GEMA) del Hospital Metropolitano de Quito, desde 2016 al 2019.

Elaborado por: Pamela Hernández.

4.1.2. Características clínicas.

Los síntomas más frecuente al ingreso fueron la fiebre (94,9%; n=131), tos (82,6%; 114), rinorrea (n=56,5%, n=78) y letargia (n=57; 41,3%).

Gráfico 4. Síntomas al ingreso. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019

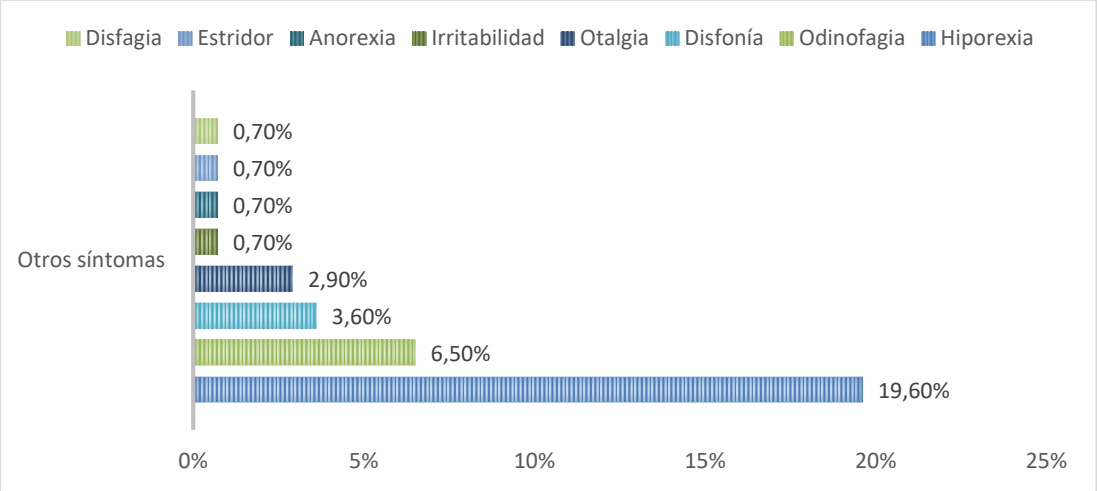


Fuente: Historias clínicas registradas en el sistema informático General Equipment Medical Assistent (GEMA) del Hospital Metropolitano de Quito, desde 2016 al 2019.

Elaborado por: Pamela Hernández.

Los menos frecuentes fueron las convulsiones (n=1; 0,7%), disfagia, estridor, anorexia e irritabilidad (n=1; 0,7%).

Gráfico 5. Síntomas al ingreso. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019.



Fuente: Historias clínicas registradas en el sistema informático General Equipment Medical Assistent (GEMA) del Hospital Metropolitano de Quito, desde 2016 al 2019.

Elaborado por: Pamela Hernández.

El 97,1% de los pacientes analizados no tenía ningún tipo de comorbilidad (n=134), lo que indica que se trataba de niños sanos. Se encontraron solamente cuatro enfermedades crónicas.

Tabla 13. Comorbilidades. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019.

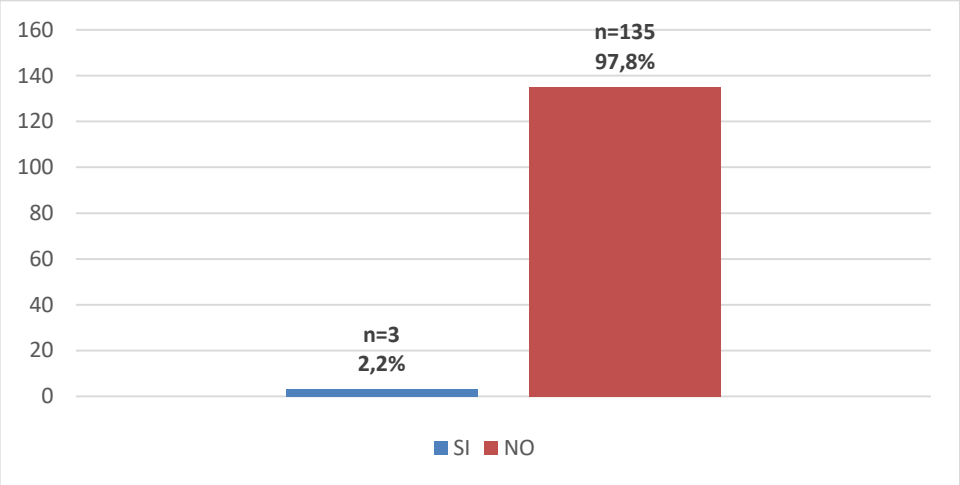
Comorbilidades	Frecuencia	Porcentaje
Ninguna	134	97,1
Epilepsia	1	0,7
Síndrome de Horner	1	0,7
Hidrocefalia idiopática	1	0,7
Fibrosis Quística	1	0,7
Total	**138**	**100,0**

Fuente: Historias clínicas registradas en el sistema informático General Equipment Medical Assistent (GEMA) del Hospital Metropolitano de Quito, desde 2016 al 2019.

Elaborado por: Pamela Hernández.

Solamente el 2,2% de los pacientes con influenza habían sido vacunados (n=3).

Gráfico 6. Antecedente de haber sido vacunado. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019.



Fuente: Historias clínicas registradas en el sistema informático General Equipment Medical Assistent (GEMA) del Hospital Metropolitano de Quito, desde 2016 al 2019.

Elaborado por: Pamela Hernández.

4.1.3. Diagnóstico

El método diagnóstico utilizado en la totalidad de los pacientes fue PCR. El diagnóstico predominante fue la influenza A (n=113; 81,9%). De los subtipos de influenza, el más diagnosticado fue el AH1-2009 (n= 74; 53,6%). En 65 pacientes se identificó más de un subtipo de influenza A (47,1%). Los casos de influenza tipo B representaron al 18,1% del total (n=25).

Tabla 14. Diagnóstico. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019.

Tipo de influenza	Frecuencia	Porcentaje
Influenza A*	113	81,9
Influenza A (sin clasificar)	4	2,89
AH1-2009	74	53,6
AH1-Pan	42	30,4
AH3	33	23,9
A/Pan1	48	34,8
A/Pan2	49	35,5
Influenza B	25	18,1

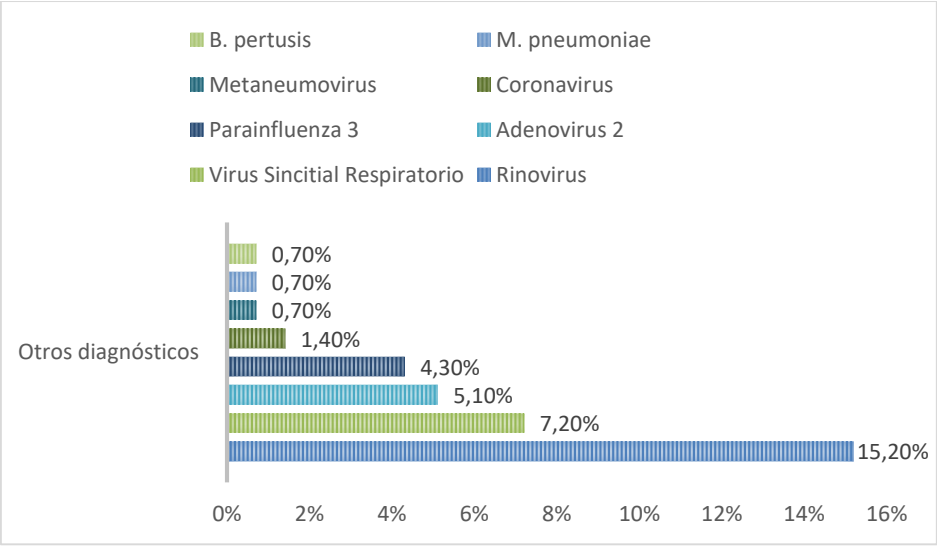
*Las categorías de influenza A no son excluyentes entre sí.

Fuente: Historias clínicas registradas en el sistema informático General Equipment Medical Assistent (GEMA) del Hospital Metropolitano de Quito, desde 2016 al 2019.

Elaborado por: Pamela Hernández.

Aparte de la influenza, el diagnóstico más frecuente fue rinovirus (n=21; 15,2%), seguido de virus sincitial respiratorio (n=10; 7,2%). Hubo dos casos de infecciones bacterianas (*B.pertusis* y *M. pneumoniae*).

Gráfico 7. Otros diagnósticos. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019.



Fuente: Historias clínicas registradas en el sistema informático General Equipment Medical Assistent (GEMA) del Hospital Metropolitano de Quito, desde 2016 al 2019.

Elaborado por: Pamela Hernández.

4.1.4. Signos radiológicos

Hasta 26,8% de los pacientes tenían una radiografía de tórax normal (n=37). El aumento de la trama broncovascular, fue el signo más frecuente, se identificó en el 30,4% (n=42).

Tabla 15. Signos radiológicos. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019.

Hallazgos Radiológicos	Frecuencia	Porcentaje
Aumento de la trama	42	30,4
Infiltrado paracardíaco	26	18,4
Signos de atrapamiento aéreo	5	3,8
Infiltrados basales	5	3,8
Infiltrado intersticial	5	3,8
Infiltrado retrocardíaco	4	2,9
No se realizó RX	12	8,7
Normal	37	26,8
Otro	2	1,4
Total	**138**	**100,0**

Fuente: Historias clínicas registradas en el sistema informático General Equipment Medical Assistent (GEMA) del Hospital Metropolitano de Quito, desde 2016 al 2019.
Elaborado por: Pamela Hernández.

4.1.5. Tratamiento

El oseltamivir se utilizó en el 97,1% de los pacientes (n=134). Hasta el 40,5% (n=56) de los casos recibió además tratamiento con antibióticos. La terapia respiratoria se aplicó al 80,4% (n=111) de los pacientes. El tratamiento con oxígeno fue necesario en el 52,2 % de los casos (n= 72).

Tabla 16. Tratamiento. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019.

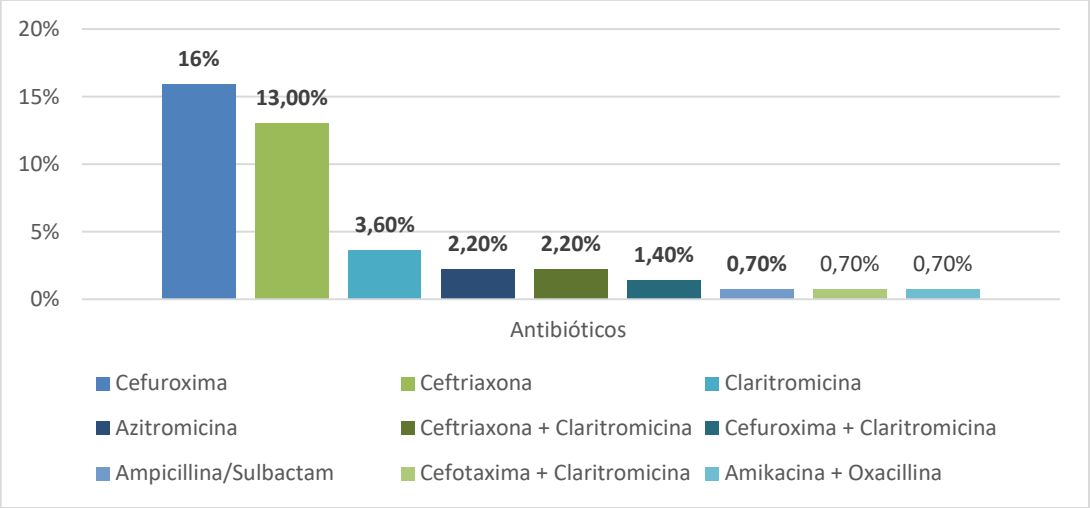
Tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
Oseltamivir		
Sí	134	97,1
No	4	2,9
Antibióticos		
No	82	59,4
Monoterapia	49	35,5
Biterapia	7	5,1
Terapia respiratoria		
Sí	111	80,4
No	27	19,6
Oxígenoterapia		
Sí	72	52,2
No	66	47,8
Total	**138**	**100,0**

Fuente: Historias clínicas registradas en el sistema informático General Equipment Medical Assistent (GEMA) del Hospital Metropolitano de Quito, desde 2016 al 2019.

Elaborado por: Pamela Hernández.

Los antibióticos más utilizados fueron las cefalosporinas (cefuroxima = 15,9% y ceftriaxona =13%).

Gráfico 8. Esquema de antibiótico utilizado. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019.



Fuente: Historias clínicas registradas en el sistema informático General Equipment Medical Assistent (GEMA) del Hospital Metropolitano de Quito, desde 2016 al 2019.

Elaborado por: Pamela Hernández.

4.1.6. Evolución

El 76,1% de los pacientes estuvo hospitalizado hasta tres días (n=105), mientras que, solamente fue necesario el traslado a UCI en dos casos (1,4%; n=2). En esta serie de caso no se reportó ningún fallecimiento.

Tabla 17. Días de hospitalización e ingreso en UCI. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019.

	Frecuencia	Porcentaje
Días de hospitalización		
≤ 3 Días	105	76,1
4-7 Días	31	22,2
≥ 8 días	2	1,4
Necesidad de ingreso en UCI		
Sí	2	1,4
No	136	98,6
Total	**138**	**100,0**

Fuente: Historias clínicas registradas en el sistema informático General Equipment Medical Assistent (GEMA) del Hospital Metropolitano de Quito, desde 2016 al 2019.
Elaborado por: Pamela Hernández.

4.1.7. Complicaciones

Dentro de las complicaciones reportadas, predominó la neumonía, que se constató en el 30,4% de los pacientes (n=42). Es llamativo que hasta el 49,3% de los pacientes no presentaron ningún tipo de complicación, lo que indica que más de la mitad de los casos (50,7%), tuvo complicaciones en el curso de la infección por influenza.

Tabla 18. Complicaciones. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019.

Complicaciones *	Frecuencia	Porcentaje
Ninguna	68	49,3
Neumonía	42	30,4
Deshidratación	12	8,7
Sinusitis	7	5,0
Otitis	7	5,1
Laringotraqueítis	3	2,2
Bronquitis	2	1,4
Miositis	1	0,7
Gastroenteritis	1	0,7
Tosferina	1	0,7
Bronquiolitis	1	0,7
Convulsión febril	1	0,7
Total	**138**	**100,0**

***Las complicaciones no son excluyentes entre sí.

Fuente: Historias clínicas registradas en el sistema informático General Equipment Medical Assistent (GEMA) del Hospital Metropolitano de Quito, desde 2016 al 2019.

Elaborado por: Pamela Hernández.

4.2. Análisis bivariado

4.2.1. Asociación entre días de hospitalización y tipo de influenza

En ambos grupos de pacientes (Influenza A y B), la mayoría de los pacientes estuvo hospitalizado por un periodo no mayor a los tres días, sin embargo no encontramos diferencias significativas. Los pacientes con Influenza A tuvieron una probabilidad de prevalencia (RMP: 0,91; IC 95%: 0,77-1,06) de permanecer hospitalizados por un periodo de menor a tres días. La hospitalización por un periodo de más de siete días, ocurrió solamente en dos casos con Influenza A (n=2; 1,8%) pero, esto no obtuvo significación estadística (p=0,539).

Tabla 19. Asociación entre tiempo de hospitalización y tipo de influenza. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019.

DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN	DIAGNÓSTICO (n; %)*		RMP	IC 95%		p (p<0,05)
	Influenza A	Influenza B		Inferior	Superior	χ Mantel y Haenszel
≤ 3 días	84 (74,3)	21 (84,0)	0,91	0,77	1,06	0,539
4-7 días	27 (23,9)	4 (16,0)	1,08	0,91	1,27	
≥ 8 días	2 (1,8)	0 (0,0)	1,22	1,13	1,32	
Total	**113 (100,0)**	**25 (100,0)**				

***** Los porcentajes han sido calculados para la columna.

Fuente: Historias clínicas registradas en el sistema informático General Equipment Medical Assistent (GEMA) del Hospital Metropolitano de Quito, desde 2016 al 2019.

Elaborado por: Pamela Hernández.

4.2.2. Asociación entre síntomas al momento del ingreso y tipo de influenza

Al analizar las diferencias entre los síntomas presentados al ingreso, se evidenció que; estas fueron estadísticamente significativas para los síntomas: odinofagia, diarreas, cefalea, rinorrea, mialgia, irritabilidad y estridor (p<0,05), según el tipo de influenza.

Los síntomas más frecuentes en ambos grupos de estudio fueron: la fiebre, que estuvo presente en el 96,0% de los pacientes con Influenza B (n=24) y en el 94,7% de los pacientes con Influenza A (n=107). La tos se presentó en el 80,5% de los casos de Influenza A (n=91) y en el 92% de los casos con Influenza B (n=23).

La rinorrea, se constató en el 52,2% de los casos con Influenza A (n=59) y en el 76,0% de los casos con Influenza B (n=19). La letargia, estuvo presente en el 39,8% de los casos con Influenza A (n=45) y en el 48,0% de los casos con Influenza B (n=12). La

dificultad para respirar afectó al 34,5% de los pacientes con Influenza A (n=39) y al 24,0% de los pacientes con Influenza B (n=6).

Otros síntomas como la hiporexia estuvieron presentes en el 19,5% de los casos con Influenza A (n=22) y en el 20,0% de los pacientes con Influenza B (n=5). En menor cuantía estuvieron los vómitos, que se presentaron en el 16,8% de los pacientes con Influenza A (n=19) y en el 16,0 % de los pacientes con Influenza B (n=4).

Dentro de los síntomas menos frecuentes, la odinofagia se presentó en el 3,5% de los casos con Influenza A (n=4) y en el 20,0% de los casos con Influenza B (n=5), con diferencias estadísticamente significativas (p=0,001).

La disfonía afectó al 4,4% de los pacientes con Influenza A (n=5). La otalgia, se presentó en el 2,7% de los casos con Influenza A (n=3). Otros síntomas, como la anorexia, disfagia e irritabilidad, estuvieron presentes en solo un caso con Influenza A (0,9%) y en ninguno de los pacientes con Influenza B.

El único síntoma que no estuvo presente en ninguno de los pacientes con Influenza A fue el estridor, que apareció en el 4,0% de los pacientes con Influenza B (n=1); (p=0,003).

Tabla 20. Asociación entre síntomas y tipo de influenza. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019.

TIPO DE INFLUENZA	SÍNTOMAS (n; %)*		Fisher Test (p<0,05)
	FIEBRE		0,628
	Sí	**No**	
Influenza A	107 (94,7)	6 (5,3)	
Influenza B	24 (96,0)	1 (4,0)	
	TOS		0,139
	Sí	**No**	
Influenza A	91 (80,5)	22 (19,5)	
Influenza B	23 (92,0)	2 (8,0)	
	RINORREA		0,024**
	Sí	**No**	
Influenza A	59 (52,2)	54 (47,8)	
Influenza B	19 (76,0)	6 (24,0)	
	LETARGIA		0,596
	Sí	**No**	
Influenza A	45 (39,8)	68 (60,2)	
Influenza B	12 (48,0)	13 (52,0)	
	DIFICULTAD RESPIRATORIA		0,220
	Sí	**No**	
Influenza A	39 (34,5)	74 (65,5)	
Influenza B	6 (24,0)	19 (76,0)	
	HIPOREXIA		0,619
	Sí	**No**	
Influenza A	22 (19,5)	91 (80,5)	
Influenza B	5 (20,0)	20 (80,0)	
	VÓMITOS		0,594
	Sí	**No**	
Influenza A	19 (16,8)	94 (83,2)	
Influenza B	4 (16,0)	21 (84,0)	
	CEFALEA		0,001**
	Sí	**No**	
Influenza A	6 (5,3)	107 (94,7)	
Influenza B	8 (32,0)	17 (68,0)	
	CORIZA		0,546
	Sí	**No**	
Influenza A	3 (2,7)	110 (97,3)	
Influenza B	0 (0,0)	25 (100,0)	
	DIARREA		0,010**
	Sí	**No**	
Influenza A	2 (1,8)	111 (98,2)	
Influenza B	4 (16,0)	21 (84,0)	
	DOLOR ABDOMINAL		0,543
	Sí	**No**	
Influenza A	5 (4,4)	106 (95,6)	
Influenza B	2 (8,0)	23 (92,0)	
	MIALGIAS		0,020**
	Sí	**No**	

Influenza A	3 (2,7)	110 (97,3)	
Influenza B	4 (16,0)	21 (84,0)	
ARTRALGIAS			0,223
	Sí	**No**	
Influenza A	3 (2,7)	110 (97,3)	
Influenza B	2 (8,0)	23 (92,0)	
CONVULSIONES			0,669
	Sí	**No**	
Influenza A	2 (1,8)	111 (98,2)	
Influenza B	0 (0,0)	25 (100,0)	
ODINOFAGIA			0,001**
	Sí	**No**	
Influenza A	4 (3,5)	109 (96,5)	
Influenza B	5 (20,0)	20 (80,0)	
DISFONÍA			0,482
	Sí	**No**	
Influenza A	5 (4,4)	108 (95,6)	
Influenza B	0 (0,0)	25 (100,0)	
OTALGIA			0,767
	Sí	**No**	
Influenza A	3 (2,7)	100 (97,3)	
Influenza B	1 (4,0)	24 (96,0)	
IRRITABILIDAD			0,03**
	Sí	**No**	
Influenza A	1 (0,9)	112 (99,1)	
Influenza B	0 (0,0)	25 (100,0)	
ANOREXIA			0,406
	Sí	**No**	
Influenza A	1 (0,9)	112 (99,1)	
Influenza B	0 (0,0)	25 (100,0)	
DISFAGIA			0,406
	Sí	**No**	
Influenza A	1 (0,9)	112 (99,1)	
Influenza B	0 (0,0)	25 (100,0)	
ESTRIDOR			0,003**
Influenza A	0 (0,0)	113 (100,0)	
Influenza B	1 (4,0)	24 (96,0)	

* Los porcentajes han sido calculados para la fila.

** Resultado estadísticamente significativo

Fuente: Historias clínicas registradas en el sistema informático General Equipment Medical Assistent (GEMA) del Hospital Metropolitano de Quito, desde 2016 al 2019.

Elaborado por: Pamela Hernández.

4.2.3. Asociación entre tratamiento y tipo de influenza

Al analizar el tratamiento utilizado, se observó que hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio, con el uso de oseltamivir (p<0,001). Este medicamento se utilizó en la totalidad de los casos con Influenza tipo A (100,0%) y en el 84,0 % de los casos con Influenza B. La probabilidad de prevalencia de uso de oseltamivir fue de [RMP: 1,19; IC 95%: 1,00-1,41] para los pacientes con Influenza A y fue [RMP: 0,84; IC 95%: 0,71-0,99] para los pacientes con Influenza B.

El uso de antibióticos, se constató en el 28% de los pacientes con Influenza tipo B (n= 7) y en el 43,4 % (n=49) de los pacientes con Influenza tipo A. La probabilidad de prevalencia de necesitar antibióticos fue RMP: 1,54 veces superior entre los pacientes con Influenza A [RMP: 1,54; IC 95%:0,72-3,0]; sin embargo, esto no tuvo significación estadística (p=0,623).

La terapia respiratoria, se utilizó más en los pacientes con Influenza tipo A (n=92; 81,4 %) que en los que tenían Influenza tipo B (n=19; 76,0%); (p=0,355). La probabilidad de prevalencia de utilizar terapia respiratoria fue superior para los pacientes con Influenza tipo A [RMP: 1,07; IC 95%: 0,84-1,36].

Por último, la oxigenoterapia se utilizó en el 54,0 % (n=61) de los pacientes con influenza tipo A [RMP: 1,23; IC 95%: 0,76-1,97] y en el 44,0 % (n=11) de los pacientes con Influenza tipo B [RMP: 0,81; IC 95%: 0,50-1,31] (p=0,386).

El análisis anterior indica que, a excepción del uso de oseltamivir, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los esquemas de tratamiento utilizados en los pacientes con Influenza tipo A y tipo B.

Tabla 21. Asociación entre tratamiento y tipo de influenza. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019.

TIPO DE INFLUENZA	TRATAMIENTO (n; %)*		RMP	IC 95%		p (p<0,05) χ Mantel y Haenszel
				Inferior	superior	
	OSELTAMIVIR					<0,001**
	Sí	**No**				
Influenza A	113 (100,0)	0 (0,0)	1,19	1,00	1,41	
Influenza B	21 (84,0)	4 (16,0)	0,84	0,71	0,99	
	ANTIBIÓTICOS					0,241
	Sí	**No**				
Influenza A	49 (43,4)	64 (56,6)	1,54	0,72	3,00	
Influenza B	7 (28,0)	18 (72,0)	0,64	0,33	1,25	
	TERAPIA RESPIRATORIA					0,355
	Sí	**No**				
Influenza A	92 (81,4)	21 (18,6)	1,07	0,84	1,36	
Influenza B	19 (76,0)	6 (24,0)	0,93	0,73	1,18	
	OXÍGENOTERAPIA					0,386
	Sí	**No**				
Influenza A	61 (54,0)	52 (46,0)	1,23	0,76	1,97	
Influenza B	11 (44,0)	14 (56,0)	0,81	0,50	1,31	

***** Los porcentajes se calcularon para la fila.

** Resultado estadísticamente significativo

Fuente: Historias clínicas registradas en el sistema informático General Equipment Medical Assistent (GEMA) del Hospital Metropolitano de Quito, desde 2016 al 2019.

Elaborado por: Pamela Hernández.

4.2.4. Asociación entre complicaciones y tipo de influenza

El 52,0 % de los pacientes con Influenza tipo B tuvieron complicaciones en el curso de su hospitalización (n=13); [RMP: 1,04; IC 95%: 0,68-1,59]; mientras que, entre los pacientes con Influenza tipo A, las complicaciones se presentaron en el 50,4 % de los casos (n=57), sin embargo, no se estableció una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la aparición de complicaciones entre ambos grupos de

estudio, a pesar de una ligera mayoría entre los pacientes con Influenza B (p: 0,437). Solamente dos casos fueron trasladados a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), ambos pertenecían al grupo de los pacientes con Influenza A (n=2; 1,8%) (p: 0,238).

Tabla 22. Asociación entre complicaciones y tipo de influenza. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019.

TIPO DE INFLUENZA	COMPLICACIONES (n; %)*		RMP	IC 95%		p (p<0,05) χ Mantel y Haenszel
				Inferior	superior	
	COMPLICACIONES					0,532
	Sí	No				
Influenza A	57 (50,4)	56 (49,6)	0,97	0,63	1,47	
Influenza B	13 (52,0)	12 (48,0)	1,04	0,68	1,59	
	NECESIDAD DE INGRESO EN UCI					0,238
	Sí	No				
Influenza A	2 (1,8)	111 (98,2)	…	…	…	
Influenza B	0 (0,0)	25 (100,0)	…	…	…	

* Los porcentajes se calcularon para la fila.

Fuente: Historias clínicas registradas en el sistema informático General Equipment Medical Assistent (GEMA) del Hospital Metropolitano de Quito, desde 2016 al 2019.

Elaborado por: Pamela Hernández.

En cuanto al tipo de complicaciones, se observó que la neumonía fue la más frecuente, afectando al 31,9 %; (n=36) de los pacientes con Influenza A; [RMP: 1,32; IC 95%: 0,62-2,8] y al 24,0%; (n=6) de los pacientes con Influenza B; [RMP: 0,75; IC 95%: 0,35-1,59] pero sin significación estadística (p: 0,392).

La sinusitis y otitis estuvieron presentes en el 4,4 % de los pacientes con Influenza A (n=5) [RMP: 0,55; IC 95%: 0,11-2,68] y en el 8,0% de los pacientes con Influenza B (n=2) [RMP: 1,80; IC 95%: 0,37-8,79].

La deshidratación se diagnosticó en el 8,0 % de los pacientes con Influenza B (n=2) [RMP: 0,90; IC 95%: 0,21-3,87] y en el 8,8% de los pacientes con Influenza A (n=10) [RMP: 1,11; IC 95%: 0,26-4,73]; (p: 0,461).

Las complicaciones menos frecuentes fueron, bronquiolitis, miositis gastroenteritis, convulsión febril y tosferina, que se presentaron solamente en un caso de influenza A (n=1; 0,9%); sin reportes entre los pacientes con influenza B (p>0,05).

Tabla 23. Asociación entre tipo de complicaciones y tipo de influenza. Pacientes pediátricos con influenza A y B, atendidos en el Hospital metropolitano de Quito, desde 2016 hasta el 2019.

TIPO DE INFLUENZA	COMPLICACIONES (n; %)*		RMP	IC 95%		p (p<0,05)
	NEUMONÍA			Inferior	Superior	χ Mantel y Haenszel
	Sí	**No**				
Influenza A	36 (31,9)	77 (68,1)	1,32	0,62	2,80	0,439
Influenza B	6 (24,0)	19 (76,0)	0,75	0,35	1,59	
SINUSITIS						
	Sí	**No**				
Influenza A	5 (4,4)	108 (95,6)	0,55	0,11	2,68	0,461
Influenza B	2 (8,0)	23 (92,0)	1,80	0,37	8,79	
OTITIS						
	Sí	**No**				
Influenza A	5 (4,4)	108 (95,6)	0,55	0,11	2,68	0,461
Influenza B	2 (8,0)	23 (92,0)	1,80	0,37	8,79	
DESHIDRATACIÓN						
	Sí	**No**				
Influenza A	10 (8,8)	103 (91,2)	1,11	0,26	4,73	0,891
Influenza B	2 (8,0)	23 (92,0)	0,90	0,21	3,87	
BRONQUITIS						
	Sí	**No**				
Influenza A	2 (1,8)	111 (98,2)	…	…	…	0,502
Influenza B	0 (0,0)	25 (100,0)	…	…	…	

LARINGOTRAQUEÍTIS						
	Sí	**No**				
Influenza A	2 (1,8)	111 (98,2)	0,44	0,04	4,69	0,489
Influenza B	1 (4,0)	24 (96,0)	2,26	0,21	23,9	
BRONQUIOLITIS						
	Sí	**No**				
Influenza A	1 (0,9)	112 (99,1)	…	…	…	0,636
Influenza B	0 (0,0)	25 (100,0)	…	…	…	
MIOSITIS						
	Sí	**No**				
Influenza A	1 (0,9)	112 (99,1)	…	…	…	0,636
Influenza B	0 (0,0)	25 (100,0)	…	…	…	
GASTROENTERITIS						
	Sí	**No**				
Influenza A	1 (0,9)	112 (99,1)	…	…	…	0,636
Influenza B	0 (0,0)	25 (100,0)	…	…	…	
TOS FERINA						
	Sí	**No**				
Influenza A	1 (0,9)	112 (99,1)	…	…	…	0,636
Influenza B	0 (0,0)	25 (100,0)	…	…	…	
CONVULSIÓN FEBRIL						
	Sí	No				
Influenza A	1 (0,9)	112 (99,1)	…	…	…	0,636
Influenza B	0 (0,0)	25 (100,0)	…	…	…	

* Los porcentajes han sido calculados para la fila.

Fuente: Historias clínicas registradas en el sistema informático General Equipment Medical Assistent (GEMA) del Hospital Metropolitano de Quito, desde 2016 al 2019.

Elaborado por: Pamela Hernández.

Capítulo V. Discusión

La influenza a nivel mundial continúa siendo una grave amenaza para la salud, afectando a todos los países. Según la Organización Mundial de la Salud; cada año, se calcula que hay 1 billón de casos, 3 a 5 millones de casos graves y 290000 a 650000 muertes respiratorias relacionadas con la influenza en todo el mundo (Organización mundial de la Salud, 2019). La incidencia de influenza en niños menores de 5 años se estima en 90 millones de casos por año (Nair, 2011). La mortalidad a nivel mundial, es de 28000 niños menores de 18 años por infecciones del tracto respiratorio inferior relacionadas con la influenza, cada año; y la mayoría de estas muertes ocurren en niños menores de 4 años (Troeger, 2019). En el Ecuador, la neumonía se cataloga como la cuarta causa de mortalidad en niños menores de 1 año (Instituto Nacional de Estadística y Censos, 2019).

En lo últimos años se ha realizado vigilancia epidemiológica de la influenza, lo que ha permitido determinar a nivel mundial, los virus que circulan en cada región; además, evidenciar el comportamiento de la infección por influenza, anualmente; y poder establecer si su actividad es entre baja a muy elevada en cada temporada. Esto, ha conllevado al desarrollo de políticas de prevención; como, las vacunas apropiadas de influenza en cada una de las temporadas.

En el presente estudio, se analizó, 138 historias clínicas de pacientes menores de 15 años hospitalizados con diagnostico por PCR de influenza. En la población estudiada, se evidenció que predominaron los varones con un 52%; el promedio de la edad fue de 4 años ± 3,4 años; siendo el grupo entre 1 a 3 años el que prevaleció.

Al ingreso hospitalario los síntomas de los pacientes con diagnóstico de influenza, que se destacaron en este estudio, fueron: fiebre en un 94,9%, tos 82,6%, rinorrea 56,5%; siendo la fiebre y la tos los síntomas más comunes presentados en la edad pediátrica entre 90 y 100% de los niños diagnosticados de influenza en general (Nayak, 2019). La fiebre y la tos no tuvieron significancia estadística de presentarse en influenza A o B, correlacionándose con dos estudios realizados en Italia y Corea; los cuales determinaron que la fiebre, la tos y los síntomas respiratorios eran las manifestaciones más comunes en cualquier tipo de influenza (Calitri, 2010) (Oh, 2019). De éstos, solamente la rinorrea se presentó en mayor proporción en pacientes con influenza B (p=0,024). Los síntomas más frecuentemente asociados con la influenza B son cefalea, dolor abdominal y mialgia (Tran, 2016); que se relaciona con los hallazgos en este estudio; con mayor probabilidad de prevalencia de presentar cefalea y mialgias en pacientes con diagnóstico de influenza B; siendo éstas estadísticamente significativas con p=0,001 y p=0,02 respectivamente; sin embargo, el dolor abdominal no tuvo una diferencia estadísticamente significativa entre pacientes con influenza A y B.

Otra sintomatología, como la diarrea y la odinofagia, en este estudio, tuvieron mayor probabilidad de manifestarse en paciente con influenza B con una p=0,010 y p=0,001; respectivamente; sin embargo, en otros estudios, no se ha evidenciado la relación de éstos síntomas de acuerdo al tipo de influenza (Tran, 2016) (Oh, 2019). La irritabilidad y estridor; pese a sus diferencias significativas de acuerdo al tipo de influenza, en este estudio por apenas presentarse en un caso, no se consideran como síntomas característicos que puedan extrapolarse a otra población. Cabe recalcar; que el virus de la influenza provoca los síntomas respiratorios en el huésped a través de la infección de las células epiteliales respiratorias. Las interacciones tempranas entre el

virus de la influenza, los macrófagos alveolares que residen en las vías respiratorias pulmonares y el revestimiento epitelial son un determinante importante para la progresión de la enfermedad alveolar. La participación de porciones significativas de las vías respiratorias en una respuesta infecciosa, ya sea por infección viral directa o por daño del sistema inmune que responde, representa una falla fisiológica (Kalil, 2019). El daño tisular del pulmón atacado es debido también a la magnitud exagerada de la respuesta inmune mediada por la liberación brusca de citocinas provocando una tormenta de citocinas. Algunas citocinas son pirógenos endógenos y participan conjuntamente en la producción de la fiebre; síntoma característico de la influenza (Carrada, 2011). Otra sintomatología gastrointestinal como, diarrea y dolor abdominal; su patogenia no está bien establecida; hay poca evidencia de daño directo mediado por la influenza en el tracto gastrointestinal (Minodier, 2015). En cuanto a la mialgia; aunque se desconoce el mecanismo fisiopatológico, se ha relacionado con la replicación viral en las células musculares o con mecanismos inmunológicos por depósito de complejos antígeno anticuerpo o reconocimiento anormal de antígenos de la célula muscular; sin embargo nada concluyente (García, 2003).

En cuanto a la vacunación; cabe enfatizar que en este estudio se halló que apenas tres pacientes (2,2% de la población estudiada) recibieron vacuna de influenza, sin especificarse, si se trataba de la vacuna trivalente o tetravalente. Lo que se contrapone al informe de cobertura de vacuna de influenza, ejecutado por el Ministerio de Salud en el que se evidencia una cobertura de vacunación del 98% y 99% para el año 2018 y 2019, respectivamente; con vacuna para la influenza trivalente. Cabe recalcar que al alcanzar una elevada tasa de vacunación dentro de una población; se ofrece "inmunidad colectiva", lo que reduce la posibilidad de un brote de influenza y protege a los que no pueden recibir la vacuna (Stoeckle, 2017);

por lo tanto, la recomendación de los CDC, el ACIP y la AAFP; es la vacunación anual contra la influenza para todas las personas de seis meses en adelante que no tienen contraindicaciones. (Grohskopf, 2019), (American Academy of Family Physicians, 2020)

El diagnóstico de influenza de los pacientes hospitalizados, se realizó por PCR, y se encontró 81,9% de pacientes con influenza A y 18,1% de influenza B. Los resultados entre el año 2016 al 2019; fueron: en el 2016 y 2017 predominó la influenza AH3; inicialmente, difiere de la Región Andina y el Ecuador, ya que en el 2016 circuló la influenza A(H1N1)2009; sin embargo, en el año 2017 concuerda con la circulación de A(H3N2), tanto para el Ecuador como para la Región Andina. En el año 2018, en este estudio se evidenció primordialmente la influenza A(H1N1)2009; que igualmente, circuló en la Región Andina y el Ecuador para el mismo año. Finalmente, en el 2019, en este estudio sobresalió la influenza A/pan 1 y 2 seguida de la influenza A(H1N1)2009; a diferencia de la Región Andina y el Ecuador, que circuló la Influenza A(H3N2). En ningún año predominó la influenza B; sin embargo, ha estado presente en todas las temporadas (Ministerio de Salud Pública, 2018) (Ministerio de Salud Pública, 2019) (Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud, 2019).

Al realizar el estudio de PCR se identificaron otros microorganismos infecciosos, encabezado por rinovirus en un 15,2%, seguido por virus sincitial respiratorio con 7,2%. En el Ecuador para el 2019 se evidenció una co-circulación viral predominada por el virus sincitial respiratorio con un 30.5% de los pacientes con influenza (Ministerio de Salud Pública, 2019).

El tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes pediátricos en su mayoría, 76,1%; no permaneció más de 3 días hospitalizado. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la influenza A y B y la probabilidad de prevalencia de tiempo de hospitalización (p=0,539); y se correlaciona con el estudio de Oh, con resultados similares. (Oh, 2019) . Dos pacientes fueron trasladados a la UCI, por un cuadro de neumonía y tos ferina respectivamente; ambos pacientes fueron diagnosticados de Influenza A; a diferencia del estudio de Tran, en donde hubo mayor probabilidad de ingreso a la UCI en niños sanos con influenza B mayores a 10 años (Tran, 2016). En el presente estudio no hubo relación significativa entre el tipo de influenza y la probabilidad de prevalencia de ser ingresado a la UCI, p=0,238; que podría deberse a los pocos pacientes ingresados a esta área crítica; a diferencia a lo esperado; alrededor del 13% según la vigilancia epidemiológica de la temporada 2018-2019 del Ecuador (Ministerio de Salud Pública, 2019).

De los pacientes hospitalizados el 97,1% recibió tratamiento con oseltamivir, fueron 4 pacientes con diagnóstico de influenza B que no fueron tratados; éste se correlaciona con el estudio realizado por Calitri (tratamiento en 81% de pacientes hospitalizados), en el que tampoco se administra el tratamiento antiviral al total de pacientes hospitalizados con influenza (Calitri, 2010). Cabe recalcar, que el oseltamivir actúa tanto en influenza A como B, pero en particular en la influenza A(H1N1)2009 (Paciel, 2016). Las recomendaciones vigentes indican que todo paciente hospitalizado debería recibir tratamiento antiviral independientemente del tipo de virus de influenza (Centers for Disease Control and Prevention, 2020). En este estudio se encontró que hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tipos de influenza, con el uso de oseltamivir, p<0,001. En el Ecuador, el único antiviral disponible es el oseltamivir; éste es un inhibidor antiviral de la neuraminidasa. El fosfato de oseltamivir

es un profármaco inactivo que ejerce actividad farmacológica cuando se hidroliza in vivo a la forma activa, carboxilato de oseltamivir; esta forma activada interfiere con la liberación del virus de la influenza de la progenie de las células huésped infectadas; por consiguiente, detiene la propagación de la infección a las nuevas células huésped. El oseltamivir reduce la duración del desprendimiento y el título viral y puede acortar la duración de los síntomas en 0.5 a 3 días (Sur, 2019).

Además de tratamiento antiviral, el 40,5% recibió antibióticoterapia; de éstos, el 87,5% recibió monoterapia; y el 12,5% hasta dos antibióticos. 19 pacientes no tuvieron un diagnóstico adicional al de influenza que justificara el uso de antibióticos. Los antibióticos más utilizados fueron las cefalosporinas; encabezado por la cefuroxima en un 15,9%, seguido por la ceftriaxona con un 13%. El inicio de los antibióticos se podría relacionar con las sospecha de una sobreinfección como la neumonía bacteriana que se presenta entre 1-5% de pacientes pediátricos con diagnóstico de influenza (Nayak, 2019); sin embargo, el porcentaje de uso de antibiótico, en este estudio, es más elevado a lo esperado si se relaciona a la sospecha de una neumonía bacteriana. No se evidenció diferencias significativas entre la probabilidad de prevalencia de uso de antibióticos y el tipo de influenza.

En cuento al requerimiento de oxígeno, 52% de los pacientes recibieron apoyo de oxigeno: 70 pacientes, por cánula nasal; 1 paciente, por alto flujo y 1 paciente, con mascarilla; ningún paciente requirió ventilación mecánica invasiva. Cabe recalcar que 5 pacientes no tuvieron justificación clínica para recibir oxígenoterapia y sus radiografías de tórax fueron normales. En este estudio no se evidenció diferencias significativas entre el tipo de influenza y la probabilidad de prevalencia de requerir algún tipo de apoyo de oxígeno; lo que se correlaciona con el estudio de Oh en donde

tampoco se halló relación de acuerdo al tipo de influenza y suplementación de oxígeno (Oh, 2019). Se analizó además, la terapia respiratoria administrada a los pacientes menores de 15 años hospitalizados con influenza A y B; fueron 111 niños (80%) que recibieron algún tipo de nebulización; de los cuales 22 pacientes no tuvieron justificación clínica para recibir la terapia. En este estudio, no hubo significancia de acuerdo a la terapia respiratoria con nebulizaciones y el tipo de influenza; que se correlaciona con el estudio de Bashir realizado en Pakistan, en donde se utilizó broncodilatadores como terapia complementaria en pacientes menores de dos años con diagnóstico de bronquiolitis o neumonía con influenza A y B, los pacientes que recibieron nebulizaciones mejoraron su cuadro clínico pero no hubo relación con el tipo de influenza (Bashir, 2017).

De los 138 pacientes estudiados, más de la mitad desarrolló alguna complicación (50,7%); entre ellos: neumonía en un 30,4% (comprobada radiológicamente en 40 de los 42 pacientes); deshidratación, 8,7%; sinusitis y otitis, 5% cada una. En el grupo pediátrico las complicaciones más comunes se destacan: otitis con 5-20%, neumonía del 1-5% y sinusitis en menos de 1% (Nayak, 2019). La deshidratación podría relacionarse como una manifestación secundaria a la fiebre e hiporexia del paciente pediátrico; que propiamente ser una complicación directa de la infección viral. En el presente estudió no hubo diferencias significativas entre el tipo de influenza y la probabilidad de prevalencia de presentar alguna complicación; esto se correlaciona con el estudio realizado en Finlandia durante dos temporadas, en las que tampoco se identificaron complicaciones, significativamente diferentes, entre la influenza A y B (Silvennoinen, 2015).

Este estudio ha tenido algunas limitaciones, entre ellas: la población entre ambos grupos de influenza A y B es francamente disparejo en cuanto al número en cada uno;

lo que pudo haber restringido la comparación del comportamiento clínico entre ambos tipos de influenza. La inmunización infrecuente contra la influenza en la población de estudio, podría haber obstaculizado la capacidad para detectar diferencias en la gravedad de la enfermedad entre las temporadas, además de la efectividad del tipo de vacuna administrada (trivalente o tetravalente); de la cual no se tiene registro.

Actualmente, otros estudios se están llevando a cabo para evaluar el comportamiento de la enfermedad por influenza; entre ellos; el estudio FLU 003 Plus, en EE.UU, por la Universidad de Minnesota que inició la recopilación de información en el 2009 y la concluirá en el presente año; en la que se analiza la duración de la hospitalización, días en cuidados intensivos, días de ventilación mecánica y días de diálisis entre otros; en pacientes hospitalizados con diagnóstico de influenza A subtipos: H3N2 y 2009 H1N1, e influenza B.

Por otro lado, el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, desde el 2017 está realizando una vigilancia prospectiva de la respuesta inmune a la vacunación (vacuna inactivada cuadrivalente) contra la influenza estacional en pacientes mayores de 9 años; la duración del estudio es de 5 años, con una duración de cada participante de 6 meses.

Capítulo VI.

6.1 Conclusiones

- La influenza A predominó sobre la influenza B entre los pacientes hospitalizados, menores de 15 años entre el 2016 y 2019. Los principales subtipos de influenza fueron: en los años 2016-2017 influenza A(H3N2); en el 2018 A(H1N1)2009 y finalmente en el 2019 influenza A/Pan 2
- La neumonía, sinusitis y otitis están entre las complicaciones más relevantes en pacientes pediátricos con diagnóstico de influenza A y B; sin embargo, no hubo relación de mayor complejidad de acuerdo al tipo de influenza.
- No hay relación entre el tiempo de estancia hospitalaria y el tipo de influenza.
- El tratamiento con antiviral fue más probable que sea administrado en pacientes con Influenza A que B; sin alcanzar una cobertura total de todos los pacientes hospitalizados, como se lo recomienda.
- La administración de antibióticos, en pacientes menores de 15 años con diagnóstico de influenza, no se justifica su uso en todos los casos; además, no hubo relación entre el tipo de influenza y la probabilidad de recibir antibióticoterapia, suplementación de oxígeno; ni terapia respiratoria.

6.2 Recomendaciones

- Difundir estrategias para mejorar la cobertura de vacunación en niños menores de 15 años.
- Concienciar a los médicos que prestan atención a pacientes pediátricos, sobre el uso racional de medicamentos, específicamente, los antibióticos.
- Promover la capacitación del personal médico, sobre las guías de tratamiento en pacientes con influenza.
- Capacitar al personal de salud, para otorgar datos apropiados y verídicos sobre los pacientes con diagnóstico de influenza y realizar una adecuada vigilancia epidemiológica del virus.
- En futuros estudios; analizar la relación entre edad, días de fiebre del paciente, resultado de hemograma y el tipo de virus de influenza. Además de una muestra más equiparable entre pacientes con influenza A y B.
- Promover hábitos saludables para prevenir el contagio de influenza, como: cubrirse la boca al toser, lavarse las manos, evitar tocarse los ojos, la nariz o la boca; quedarse en casa si está enfermo.

Referencias Bibliográficas

Ambrose, C. A. (2014). The healthcare and societal burden associated with influenza in vaccinated and unvaccinated European and Israeli children. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 569–575.

American Academy of Family Physicians. (29 de marzo de 2020). *Prevention and control of seasonal influenza with vaccines.* Obtenido de https://www.aafp. org/patient-care/public-health/immunizations/influenza.html

Bashir, U. N. (2017). Respiratory syncytial virus and influenza are the key viral pathogens in children <2 years hospitalized with bronchiolitis and pneumonia in Islamabad Pakistan. *Archives of Virology* , 763–773.

Bennet, R. H. (2016). Influenza epidemiology among hospitalized children in Stockholm, Sweden 1998–2014. *Vaccine*, 3298–3302.

Britton, P. B.-K.-M. (2017). The spectrum and burden of influenza-associated neurological disease in children: combined encephalitis and influenza sentinel site surveillance from Australia, 2013–2015. . *Clinical Infectious Diseases*, 653-660.

Caini, S. S. (2018). Distribution of influenza virus types by age using case-based global surveillance data from twenty-nine countries, 1999–2014. *BMC Infectious Diseases* , 18: 269. .

Calitri, C. G. (2010). Clinical features of hospitalised children with 2009 H1N1 influenza virus infection. *European Journal of Pediatrics*, 1511–1515.

Carrada, T. (2011). Carrada, T. Influenza humana: Avances recientes en la patogenia e histopatología. Descripción del brote pandémico en México 2009-2010. *Revista mexicana de patología clínica*, 60-101.

Centers for Disease Control and Prevention . (noviembre de 2019). *Overview of Influenza Testing Methods*. Obtenido de https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/overview-testing-methods.htm

Centers for Disease Control and Prevention. (2018 de Diciembre de 2018). *Influenza (flu): for clinicians: antiviral medication.* Obtenido de https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/ summary-clinicians.htm

Centers for Disease Control and Prevention. (23 de agosto de 2018). *Influenza (flu): immunogenicity, efficacy, and efectiveness of influenza vaccines.* Obtenido de https://www.cdc.gov/flu/ professionals/acip/2018-2019/background/immunogenicity.htm

Centers for Disease Control and Prevention. (Marzo de 2019). *Algorithm to assist in the interpretation of influenza testing results and clinical decision-making during periods when influenza viruses are circulating in the community*. Obtenido de https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/algorithm-results-circulating.htm

Centers for Disease Control and Prevention. (Julio de 2019). *Influenza*. Obtenido de https://espanol.cdc.gov/flu/about/viruses/index.htm

Centers for Disease Control and Prevention. (8 de marzo de 2019). *Influenza (flu): clinical signs and symptoms of influenza.* Obtenido de https://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/clinical.htm

Centers for Disease Control and Prevention. (4 de marzo de 2019). *Influenza (flu): guide for considering influenza testing*. Obtenido de https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/consider-influenza-testing.htm

Centers for Disease Control and Prevention. (Noviembre de 2019). *Interim guidance for influenza outbreak management in long-term care and post-acute care facilities*. Obtenido de https://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/ltc-facility-guidance.htm

Centers for Disease Control and Prevention. (Agosto de 2019). *Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2019–20 Influenza Season*. Obtenido de https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/rr/pdfs/rr6803-H.pdf

Centers for Disease Control and Prevention. (Noviembre de 2019). *Tipos de Virus de Influenza* .

Centers for Disease Control and Prevention. (Enero de 2020). *Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians* . Obtenido de https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm

Dale, A. E. (2019). Impact of a rapid point of care test for influenza on guideline consistent care and antibiotic use. *Journal of the American Board of Family Medicine*, 226-233.

Dobson, J. W. (2015). Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*, 1729-1737.

Ebell, M. A. (2012). Development and validation of a clinical decision rule for the diagnosis of influenza. . *Journal of the American Board of Family Medicine.* , 55-62.

Fiedler, L. (junio de 2019). *Graduate Theses and Dissertations. "Evolutionary Dynamics of Influenza Type B in the Presence of Vaccination: An Ecological Study".* Obtenido de https://scholarcommons.usf.edu/etd/7786

Fogarty, C. C. (2017). How to talk to reluctant patients about the flu shot. *Family practice management* , 24(5):6-8.

Fowlkes, A. G. (2014). Viruses associated with acute respiratory infections and influenza-like illness among outpatients from the Influenza Incidence Surveillance Project, 2010-2011. *The Journal of Infectious Diseases*, 1715–172.

Fry, A. G. (2014). Efficacy of oseltamivir treatment started within 5 days of symptom onset to reduce influenza illness duration and virus shedding in an urban setting in Bangladesh: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 109-18.

Gaitonde, D. M. (2019). *Influenza: Diagnosis and Treatment.* American Family Physician.

García, R. C. (2003). Miositis aguda en relación con el virus de la gripe. *Revista Pediatrica Atención Primaria*, 577-581.

Gresh, L. K. (2016). Burden of influenza and influenza-associated pneumonia in the first year of life in a prospective cohort study in Managua, Nicaragua. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 152–156.

Grohskopf, L. A. (2019). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2019-20 influenza season. *The Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Reports.*, 1-21.

Hayden, F. S. (2018). Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. *New England Journal of Medicine*, 913-923.

Instituto Nacional de Estadística y Censos. (Septiembre de 2019). *Registro Estadístico de Camas y Egresos Hospitalarios 2018*. Obtenido de https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas_Sociales/Camas_Egresos_Hospitalarios/Cam_Egre_Hos_2018/Presentacion_ECEH_2018.pdf

Instituto Nacional de Estadística y Censos. (Agosto de 2019). *Registro Estadístico de Nacidos Vivos y Defunciones 2018*. Obtenido de https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Nacimientos_Defunciones/2018/Principales_resultados_nac_y_def_2018.pdf

Kadoglou, N. B. (2017). Influenza infection and heart failure-vaccination may change heart failure prognosis? . *Heart Failure Reviews* , 329–36.

Kalil, A. T. (2019). Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology. *Critical Care* , 23:258.

Kwong, J. S. (2018). Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *The New England Journal of Medicine*, 2540–1.

Lina, B. B. (2018). Five years of monitoring for the emergence of oseltamivir resistance in patients with influenza A infections in the Influenza Resistance Information Study. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 12:267–278.

Malosh, R. M. (2018). Efficacy and Safety of Oseltamivir in Children: Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical Infectious Diseases*, 66(10):149.

McLean, H. P. (2017). School absenteeism among school-aged children with medically attended acute viral respiratory illness during three influenza seasons, 2012–2013 through 2014–2015. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 220-229.

Memoli, M. A. (2014). The Natural History of Influenza Infection in the Severely Immunocompromised vs Nonimmunocompromised Hosts. *Clinical Infectious Diseases*, 58(2):214–24.

Ministerio de Salud Pública. (2018). *Informe de cierre Brote Estacional de Influenza 2017-2018*. Obtenido de https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2016/03/informe_brote_influenza_2017_2018.pdf

Ministerio de Salud Pública. (2019). *Informe de cierre Brote Estacional de Influenza 2018-2019*. Obtenido de https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/12/Informe-Brote-influenza-2018-2019.pdf

Minodier, L. C. (2015). Prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with influenza, clinical significance, and pathophysiology of human influenza viruses in faecal samples: what do we know? *Virology Journal*, 215.

Nair, H. B. (2011). Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 1917–1930.

Nayak, J. H. (Diciembre de 2019). *Influenza in Children.* Obtenido de Cold Spring Harbor Laboratory Press: http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/early/2019/12/23/cshperspect.a038430.short

Neuzil, K. Z. (2002). Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *The Journal of Infectious Diseases* , 147–152.

Oh, Y. K. (2019). Clinical similarities between influenza A and B in children: a single-center study, 2017/18 season, Korea . *BMC Pediatrics* , 472.

Organización mundial de la Salud. (marzo de 2019). *La OMS lanza una nueva estrategia mundial contra la gripe*. Obtenido de https://www.who.int/es/news-room/detail/11-03-2019-who-launches-new-global-influenza-strategy

Organización Panamericana de la Salud. (2015). *Plataforma de Información de Salud (PLISA) 2013, 2014 y 2015*. Obtenido de https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/?page_t_es=informes-de-pais/ecuador&lang=es

Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. (diciembre de 2019). *Actualización Regional: Influenza y Otros virus respiratorios*. Obtenido de https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=reportes-influenza-por-ano-4320&alias=51309-actualizacion-regional-influenza-semana-epidemiologica-50-24-de-diciembre-de-2019&Itemid=270&lang=es

Orraca, O. G. (2010). Inmunopatología de la influenza A H1N1. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*.

Paciel, D. A. (2016). Gripe: diagnóstico de severidad, uso de antivirales y medidas generales. *Universidad de la República*.

Poehling, K. E. (2006). The underrecognized burden of influenza in young children. *The New England Journal of Medicine*, 31–40.

Roosenhoff, R. R. (2019). Viral Kinetics and Resistance Development in Children Treated with Neuraminidase Inhibitors: The Influenza Resistance Information Study (IRIS). *Clinical Infectious Diseases*.

Sellers, S. H. (2017). The hidden burden of influenza: a review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 372–393.

Shang, M. B. (2018). Influenza-associated pediatric deaths in the United States, 2010–2016. *Pediatrics*.

Silvennoinen, H. H. (2015). Comparative burden of influenza A/H1N1, A/ H3N2 and B infections in children treated as outpatients. *The Pediatric Infectious Disease Journal* , 1081–1085.

Solórzano, F. M. (2009). Influenza . *Boletín médico del Hospital Infantil de México*.

Stoeckle, J. C. (2017). Back to basics: five steps to better influenza vaccination rates. *Family practice management*, 24(6):30-33. Obtenido de https://www.aafp.org/fpm/2017/1100/ p30.html

Sur, M. B. (Octubre de 2019). *Oseltamivir*. Obtenido de Stat Pearls: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539909/

Tokars, J. O. (2018). Seasonal Incidence of Symptomatic Influenza in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, 1511–1518.

Tran, D. V. (2016). Hospitalization for Influenza A Versus B. *Pediatrics*.

Troeger, C. B. (2019). Mortality, morbidity, and hospitalisations due to influenza lower respiratory tract infections, 2017: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Respiratory Medicine* , 69–89.

Uehara, T. H. (2020). Treatment-Emergent Influenza Variant Viruses With Reduced Baloxavir Susceptibility: Impact on Clinical and Virologic Outcomes in Uncomplicated Influenza. *The Journal of Infectious Diseases*, 221:346–55.

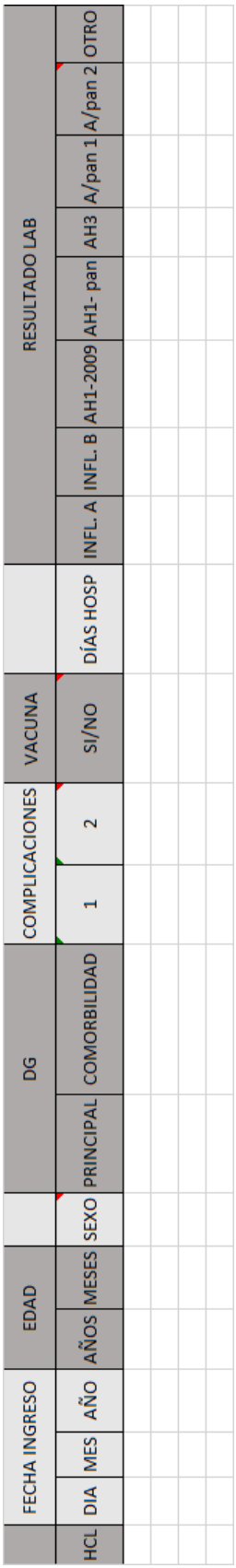
Uyeki, T. B. (2019). Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clinical Infectious Diseases*, 895-902.

Vos, L. B.-B. (2019). Rapid molecular tests for influenza, respiratory syncytial virus, and other respiratory viruses: a systematic review of diagnostic accuracy and clinical impact studies. *Clinical Infectious Diseases*.

Zambon, M. (2013). Influenza surveillance and laboratory diagnosis. (R. M. Webster, Ed.) *In Textbook of influenza*, 229–249.

Anexos

Anexo 1. Instrumento para la recolección de Datos



	FECHA INGRESO			EDAD			DG		COMPLICACIONES		VACUNA		RESULTADO LAB									
HCL	DIA	MES	AÑO	AÑOS	MESES	SEXO	PRINCIPAL	COMORBILIDAD	1	2	SI/NO	DÍAS HOSP	INFL. A	INFL. B	AH1-2009	AH1- pan	AH3	A/pan 1	A/pan 2	OTRO



SINTOMAS															OSELTAMIVIR	ANTIBIÓTICO		NEBULIZACIÓN	UCI		OXÍGENO	
TOS	RINORREA	FIEBRE	DIF. RESP	CORIZA	CEFALEA	LETARGIA	DIARREA	VOMITO	DOLOR ABDOMEN	MIALGIA	ARTRALGIA	CONVULSIÓN	OTROS		SI/NO	1	2	SI /NO	SI/NO	RX TÓRAX	SI/NO	DÍAS