



Ministerio de
Salud

Gobierno de Chile

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y MANEJO CLÍNICO DE CASOS DE INFLUENZA

Abril 2014



Ministerio de Salud. Guía para el Diagnóstico y Manejo Clínico de Casos de influenza. Minsal, 2014.
Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines
de diseminación y capacitación.

Esta Guía está disponible en www.minsal.cl,
Dpto. Enfermedades Transmisibles
Versión 4.4
1ª Edición: Abril 2014

ÍNDICE

GRADACIÓN DE LA EVIDENCIA	4
RECOMENDACIONES CLAVES	5
ALGORITMO DE ATENCIÓN DE CASOS CLÍNICOS DE INFLUENZA	6
1. INTRODUCCIÓN	8
Antecedentes	8
2. ALCANCE	9
3. DECLARACIÓN DE INTENCIÓN	10
4. OBJETIVOS	10
5. RECOMENDACIONES	10
5.1 PREVENCIÓN	10
5.2 DIAGNÓSTICO:	13
5.3 MANEJO CLÍNICO	14
I. Medidas Generales para Adultos Y Niños	14
II. Manejo en Adultos (15 Años o Más)	14
III. Manejo Clínico en Niños (menores de 15 años)	16
IV. Indicaciones en Adultos y Niños Hospitalizados	18
V. Manejo de Contactos	18
6. DESARROLLO DE LA GUÍA	20
6.1 GRUPO DE TRABAJO	20
6.2 DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS	22
6.3 REVISIÓN DE LA LITERATURA	22
6.4 VIGENCIA Y ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA	23
ANEXO 1. NOTIFICACIÓN DE CASOS	24
ANEXO 2. ANTIVIRALES DISPONIBLES PARA TRATAMIENTO Y QUIMIOPROFILAXIS DE INFLUENZA	25
8. BIBLIOGRAFÍA	26

GRADACIÓN DE LA EVIDENCIA

Esta guía utiliza el sistema GRADE^{1 2 3 4}. Esta clasificación de las recomendaciones y la evidencia incluye el balance entre las consecuencias deseables y no deseables de las opciones alternativas. El sistema GRADE permite llevar, de manera más simple y precisa, las recomendaciones a la práctica diaria del proveedor de salud. A continuación se definen los 2 tipos de recomendaciones y sus implicancias y las 3 categorías de evidencia el sistema.

RECOMENDACIONES E IMPLICANCIAS

Fuertes

Beneficios superan riesgos y costos (o viceversa)
Aplicables a la mayoría de los pacientes sin reservas.

Débiles

Beneficios en estrecho equilibrio con riesgos y costos, o bien inciertos.
Cualquier alternativa puede ser igualmente razonable.
Decisión en cada caso individual según otros criterios (acceso, preferencias, costo).

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Alta

Ensayos clínicos aleatorizados sin fallas de diseño o evidencia muy fuerte de estudios observacionales.

Media

Ensayos clínicos aleatorizados con limitaciones importantes o evidencia consistente de estudios observacionales.

Baja

Estudios observacionales (cohortes, caso-control, series temporales, antes-después, o series de casos).

En general las recomendaciones fuertes surgen de evidencia de alta calidad metodológica reflejando de manera clara que los beneficios superan a los riesgos y costos. Indican que existe suficiente evidencia para aconsejar (o desaconsejar) el uso de la intervención diagnóstica o terapéutica en cuestión. Por otro lado las recomendaciones débiles provienen de evidencia de regular o baja calidad (estudios observacionales, series de casos, etc.) no reflejan la suficiente prueba de eficacia, indicando la necesidad de utilizar otros criterios para tomar decisiones como los costos, riesgos, disponibilidad, o preferencias de los pacientes.

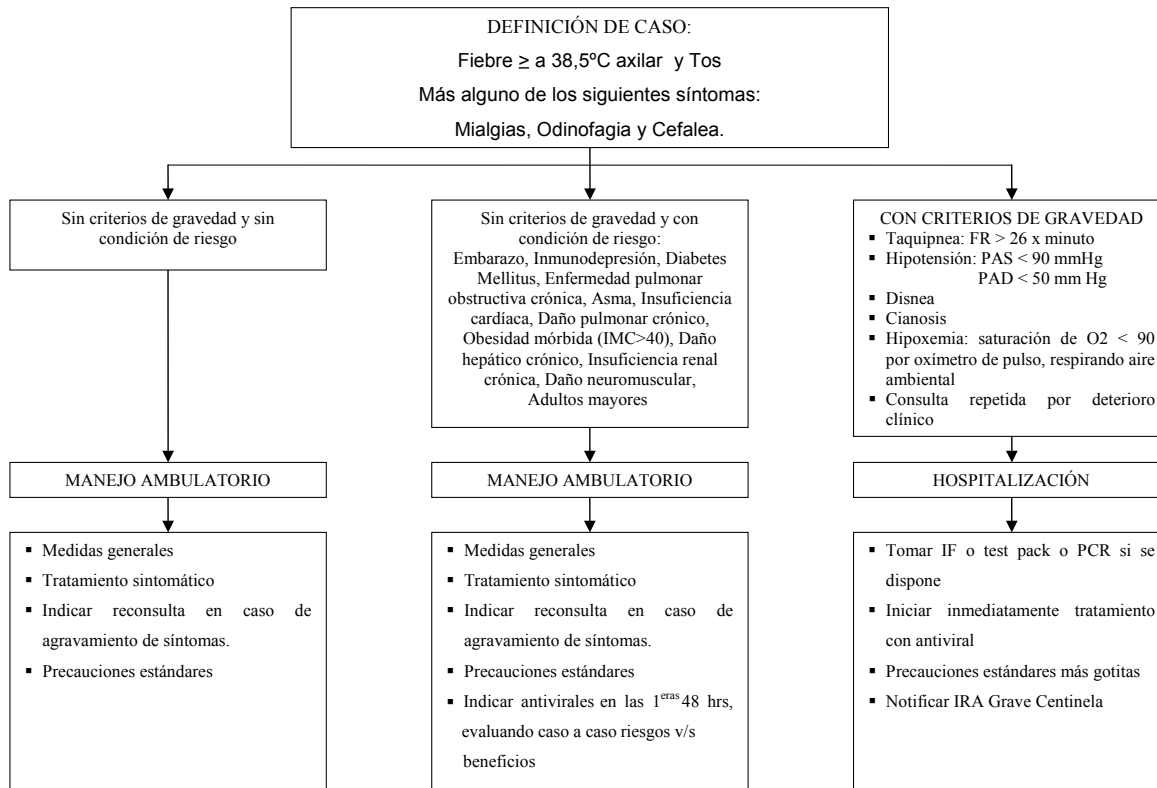
En síntesis, una recomendación fuerte es equivalente a una sugerencia de: "hágalo siempre" (o no lo haga nunca) y una recomendación débil a: "puede realizarlo, pero tome en cuenta otros factores antes de la decisión".

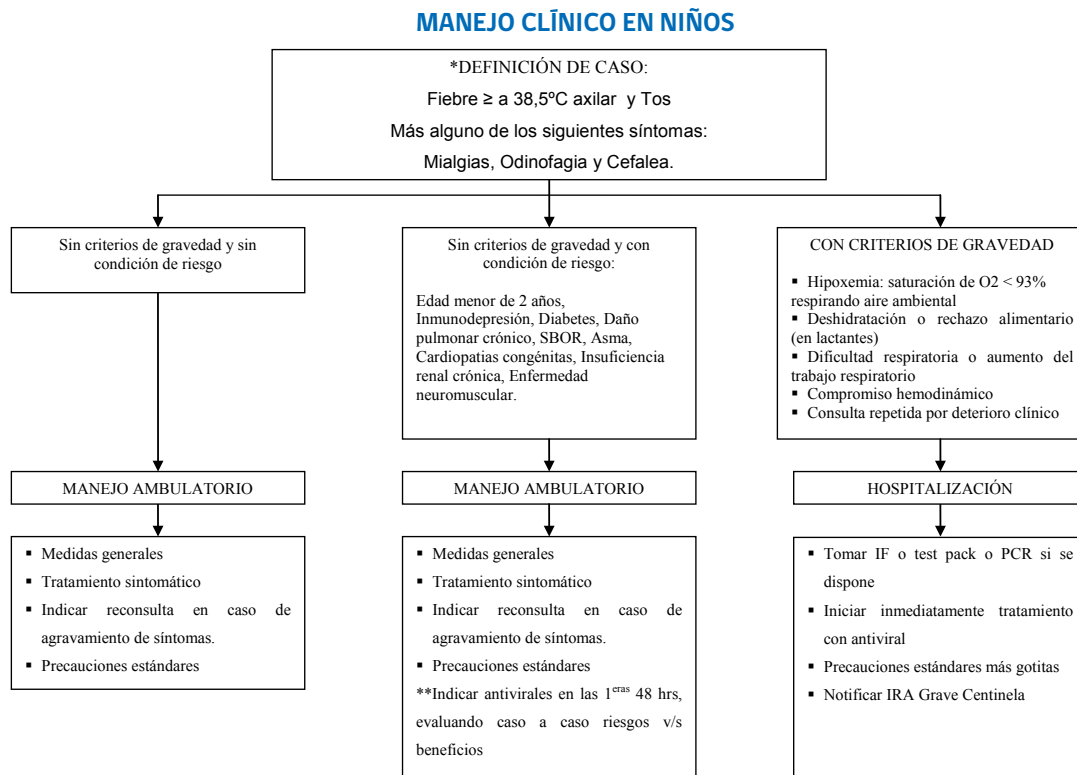
RECOMENDACIONES CLAVES

Recomendación	Grado de Recomendación	Calidad de la Evidencia
Se recomienda vacunar la población de mayor riesgo: embarazadas, a partir de la 13ª semana de gestación; niños y niñas de edades comprendidas entre los 6 y los 23 meses; personas de 65 años y más; Trabajadores de avícolas y de criaderos de cerdos y las personas entre 2 y 64 años portadores de alguna condición de riesgo ^{28 29 30 31 32} .	Fuerte	Media
La Indicación de antivirales debe realizarse evaluando en base a la información clínica de cada caso, balanceando riesgos v/s beneficios considerando la escasa evidencia de su efectividad y efectos secundarios. Los adultos y niños con factores de riesgo para enfermedad respiratoria aguda grave cuyo cuadro clínico corresponda a un caso sospechoso o confirmado de influenza se recomendaría tratamiento antiviral antes de 48 hrs desde la aparición de los síntomas ^{5 6 7 41 44 39} .	Fuerte	Media
En los casos de influenza en Adultos y Niños con criterios de gravedad o factores de riesgo debe considerarse la Hospitalización ⁷ .	Fuerte	Baja
Niños o Adultos hospitalizado por IRA grave por influenza debe recibir tratamiento antiviral lo antes posible ^{5 6 8} .	Fuerte	Media
Prevenir infecciones asociadas a la atención mediante aplicación de las precauciones estándares y por gotitas: higiene de manos, protección facial y uso de delantal, mascarilla de tipo quirúrgico en caso de traslado el paciente ⁹ , preferir el aislamiento de pacientes en pieza individual o mantener la separación de al menos un metro entre pacientes en las salas de atención.	Fuerte	Media
La Quimioprofilaxis debe ser administrada en contactos cercanos que presenten las condiciones de riesgo, debiendo ser iniciada antes de 2 días desde el contacto con el caso índice. La Indicación de antivirales debe realizarse evaluando en base a la información clínica de cada caso, balanceando riesgos v/s beneficios ^{8 10 11 12 13 14 15 16} .	Fuerte	Alta
Los pacientes ambulatorios deben recibir educación en síntomas de gravedad para consultar precozmente ante agravamiento del cuadro clínico ⁷ .	Fuerte	Baja
En caso de indicación de tratamiento antiviral, su duración debe extenderse por 5 días ⁷ .	Fuerte	Alta
En caso de indicación de Quimioprofilaxis, su duración debe extenderse por 10 días ⁷ .	Fuerte	Alta
Los niños menores de 5 años con influenza y sin comorbilidad manejados ambulatoriamente deben tener indicación de antiviral de acuerdo a la evaluación clínica y seguimiento de cada caso ⁷ .	Débil	Media
En pacientes sin contraindicaciones al Zanamivir, puede utilizarse como alternativa cuando el Oseltamivir está contraindicado en casos con antecedentes de hipersensibilidad a Oseltamivir ⁷ , o en caso de fracaso terapéutico de éste.	Fuerte	Alta
Zanamivir está contraindicado en personas con Hiperreactividad bronquial, Asma Enfermedad bronquial obstructiva crónica y en niños menores de 7 años para el tratamiento y menores de 5 años para la quimioprofilaxis ³⁷ .	Fuerte	Alta

ALGORITMO DE ATENCIÓN DE CASOS CLÍNICOS DE INFLUENZA

MANEJO CLÍNICO EN ADULTOS





*Definición de caso en menores de 2 años: fiebre \geq 38,5°C axilar más tos o rinorrea y ausencia de obstrucción bronquial u otra causa que lo explique

**ISP aprueba uso de oseltamivir en mayores de 1 año y sólo en caso de pandemia se amplía a > 6 meses.

1. INTRODUCCIÓN

La influenza es una enfermedad respiratoria contagiosa provocada por los virus de la influenza A y B. Puede causar formas leves que requerirán manejo general de los síntomas; o un cuadro grave que en ocasiones puede incluso llevar a la muerte. Algunas personas, ya sea en edades extremas de la vida o quienes padezcan ciertas afecciones crónicas, tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones graves.

El período de incubación puede ser entre 1 a 4 días desde el contacto¹⁷. Iniciando síntomas inespecíficos, comunes a varias otras enfermedades del invierno, de manera brusca destacando: fiebre de 38-40°C con un peak a las 24 horas, y una duración entre 1 y 5 días, tos, mialgias, odinofagia y cefalea^{17 18 19 20}.

La principal forma de transmisión es de persona a persona, a través de gotitas que quedan suspendidas en el aire después de que un paciente con influenza tose o estornuda (“contagio por gotitas”). También es posible adquirir la infección cuando se tocan objetos contaminados con gotitas provenientes de un paciente infectado y se llevan a la boca o nariz sin lavarse previamente las manos. Evitar estas vías de contagio son puntos importantes para prevenir el contagio. Junto con esto, la mejor manera de evitar contraer esta enfermedad y en especial las complicaciones graves, es la vacunación.

La Organización Mundial de la Salud, declaró que el mundo se encuentra en el período post-pandémico. Se espera que el virus de la influenza A (H1N1) 2009 se comporte, en adelante, como un virus estacional, que continuará circulando en los próximos años¹⁹. Ante este escenario, y el riesgo constante de circulación de nuevos virus con alto riesgo pandémico, la OPS/OMS reitera que siguen vigentes las recomendaciones formuladas en el Protocolo Genérico para la Vigilancia de la influenza OPS-CDC, y debe mantener la alerta y prepararse para mitigar el impacto de una eventual nueva pandemia²¹.

Antecedentes

Las enfermedades del sistema respiratorio ocupan el tercer lugar como causa de muerte en los últimos diez años en Chile, luego de las enfermedades cardiovasculares y los cánceres. La Mortalidad llega a tasas de 52,8 por 100.000 habitantes (2011). Dentro de este grupo se encuentran las defunciones por influenza y neumonía (CIE X: J09-J18). Este grupo específico presenta tasas de mortalidad que se han mantenido cercanas a 20 por 100.000 habitantes (2001-2010), ocupando el primer lugar entre los diagnósticos específicos de enfermedades respiratorias, causando en promedio cerca de 3.500 muertes en el año en los últimos 10 años, presentando sus tasas más altas los años 2001 con 25,71; el año 2007 con 23,01 y el año 2010 con 23,19 por 100.000 habitantes. La tasa del año 2011 baja a 18 por 100.000 habitantes²².

El brote pandémico de influenza del año 2009, permitió identificar factores de riesgo para presentar enfermedad grave y morir por esta causa. Las Infecciones Respiratorias Agudas Grave (IRAG) por influenza se observaron principalmente en los grupos de edades extremas de la vida. La tasa de hospitalización fue 6 veces mayor en el adulto mayor de 60 años comparado con la población general, seguido por la de los niños menores de 5 años con una tasa 3 veces mayor que la general. Se identificó además como factor de riesgo la presencia de co-morbilidad (especialmente en el grupo de 15 a 50 años) y el embarazo^{23 24 25}.

Vigilancia Epidemiológica

Durante el 2013 el aumento estacional de enfermedad tipo influenza (ETI) medido a través de la vigilancia centinela, se presentó con intensidad moderada, discretamente superior a 2012, sobrepasando la zona de alerta en el canal endémico en el mes de junio. De la misma forma, las consultas de ETI en urgencias hospitalarias fueron más precoces y sobrepasó lo registrado en el 2012.

A través de la Vigilancia de IRA Grave (IRAG), se observó mayor severidad asociada a la circulación predominante de influenza A(H1N1)pdm09, con un mayor número de casos ingresados a servicios de mayor complejidad y un mayor número de fallecidos asociados a influenza, en relación a los dos años anteriores.

Respecto al total de fallecidos por influenza, el 46% de los casos corresponde a mujeres, la mediana de edad es de 55 años y sólo dos casos en menores de un año. El 62% de los casos fallecidos ocurren en las personas 50 y más años, con predominio de influenza A(H1N1)pdm09. Del total de fallecidos por influenza en el 2013, el 69% tiene el antecedente de enfermedad de base, un 68% tiene el antecedente de uso de antiviral y un 7% registra vacunación.

En la vigilancia centinela intensificada de IRAG la enfermedad más frecuentemente registrada como factor de riesgo en los casos de influenza es la Diabetes y Cardiopatía (34% cada una), seguido de Obesidad (31%), Enfermedad Renal Crónica (20%) y Enfermedad Pulmonar Crónica (17%).

Junto con la vacunación y la adecuada organización de los prestadores de salud, la vigilancia epidemiológica de la influenza es una de las estrategias centrales del enfrentamiento de la influenza. Su fin es obtener información para la toma de decisiones, preparar a establecimientos y a las redes con antelación. Esta actividad se realiza mediante establecimientos centinela ambulatorios para la vigilancia de la enfermedad tipo influenza (ETI), en hospitales públicos para la vigilancia de los virus respiratorios; el monitoreo del registro de atenciones de urgencia por síndromes respiratorios, la vigilancia centinela de la infección respiratoria aguda grave (IRAG) y de las defunciones de causa respiratoria.

2. ALCANCE

La Esta guía está dirigida a profesionales de la salud que se desempeñan en establecimientos de atención primaria, urgencias, nivel secundario ambulatorio y de atención cerrada.

Este documento cubre las recomendaciones de prevención, diagnóstico y manejo clínico de los pacientes con influenza, que consultan de manera ambulatoria y aquellos que requieren hospitalización.

3. DECLARACIÓN DE INTENCIÓN

Las guías clínicas son recomendaciones para optimizar el manejo de los pacientes y no reemplazan al adecuado juicio médico basado en la información clínica de cada caso. El consejo de un clínico especialista debe ser tomado en cuenta en casos complejos.

El documento actual es susceptible de ser actualizado durante la temporada, debido al carácter dinámico y cambiante que la influenza puede presentar durante el período invernal. Estas posibles actualizaciones estarán sujetas a su vez a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención.

Es importante notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no asegura un desenlace exitoso en cada paciente. No obstante lo anterior, se sugiere que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier protocolo local derivado de ella sean debidamente fundadas en los registros del paciente.

4. OBJETIVOS

- a. Recomendar medidas de prevención individuales y poblacionales de la influenza
- b. Entregar lineamientos para sospecha diagnóstica y para el diagnóstico de la infección por virus influenza.
- c. Recomendar guías generales de tratamiento antiviral de la influenza enfocada en los grupos de mayor riesgo de complicaciones

5. RECOMENDACIONES

5.1 PREVENCIÓN

- ¿Qué grupo debe vacunarse contra la influenza?
- ¿Qué medidas se recomienda a las personas para prevenir enfermedades respiratorias?

Estrategia de inmunización contra la influenza^{26 27 28 29 30 31}

La influenza es una de las 15 enfermedades objetivo del Plan Nacional de Inmunizaciones del Ministerio de Salud de Chile. La vacunación anual anti-influenza se ajusta a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el Hemisferio Sur.

Objetivos de la vacunación anual anti-influenza:

- Prevenir mortalidad y morbilidad grave, en subgrupos de la población, definidos por las condiciones biomédicas que se asocian a mayor riesgo de muerte y complicaciones causadas o secundarias a infección por el virus influenza
- Preservar la integridad de los servicios asistenciales.

Población Objetivo (*)

Para el propósito de prevenir muertes y morbilidad grave causada o secundaria a infección por virus influenza, la población objetivo de la vacunación está **compuesta por los siguientes grupos de personas:**

- Las embarazadas, a partir de la 13^a semana de gestación.
- Los niños y niñas de edades comprendidas entre los 6 y los 23 meses.
- Las personas de 65 años y más.
- Trabajadores de avícolas y de criaderos de cerdos, el propósito de inmunizar a este grupo es evitar u cambio genético de la cepa influenza humana al interactuar directamente con las cepas de influenza de ambas especies.
- Las personas entre 2 y 64 años portadores de alguna de las siguientes condiciones de riesgo:
 - Diabetes
 - Enfermedades pulmonares crónicas: asma bronquial; EPOC; fibrosis quística; fibrosis pulmonar de cualquier causa.
 - Cardiopatías: congénitas; reumática; isquémica y miocardiopatías de cualquier causa
 - Enfermedades neuromusculares congénitas o adquiridas que determinan trastornos de la deglución o del manejo de secreciones respiratorias.
 - Obesidad Mórbida
 - Insuficiencia renal en etapa 4 o mayor
 - Insuficiencia renal en diálisis.
 - Insuficiencia hepática crónica.
 - Enfermedades autoinmunes como Lupus; escleroderma; artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn, etc.
 - Cáncer en tratamiento con radioterapia, quimioterapia, terapias hormonales o medidas paliativas de cualquier tipo.
 - Infección por VIH.
 - Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas

En las cuatro últimas condiciones de riesgo mencionadas puede considerarse, con indicación de médico tratante, retrasar la administración de la vacuna hasta la remisión o estabilización de la enfermedad de base, de modo de lograr una mejor respuesta inmune. La postergación se basa en lograr mejor inmunogenicidad de la vacuna, no en problemas de seguridad. En situaciones epidemiológicas de riesgo debe administrarse la vacuna según el esquema habitual.

(*): La población objetivo podrá sufrir variaciones, dependiendo de la situación epidemiológica u otras variables.

Para el propósito de preservar la integridad de los servicios asistenciales, la población objetivo de la intervención estará compuesta por los siguientes grupos de personas:

- Todos los trabajadores, voluntarios o estudiantes autorizados por el director del centro asistencial, que desempeñan sus labores en establecimientos asistenciales públicos, sea en contacto directo o cercano (dentro de 1 metro de distancia) con enfermos; en servicios de apoyo clínico (laboratorios, bancos de sangre, radiología, alimentación, etc.); en unidades administrativas (archivos, asignación de horas, aseo, etc.) o de apoyo logístico.
- Todos los trabajadores, voluntarios o estudiantes autorizados por el director médico del centro clínico, que desempeñan sus labores en establecimientos asistenciales privados o institucionales, y desarrollen tareas que involucran contacto directo o cercano (dentro de 1 metro de distancia) con enfermos y en servicios de apoyo clínico.

Se sugiere, dada su condición de riesgo, inmunizar a la población definida como “otras prioridades regionales” a los siguientes grupos:

- Personas en situación de calle.
- Gendarmería.
- Escuelas Institucionales de las Fuerzas Armadas.
- Establecimientos Penitenciarios.
- Profesores.
- Personas en situación de calle

Contraindicaciones para la vacunación anti-influenza:

- Reacciones anafilácticas a algún componente de la vacuna en dosis previas
- Reacciones anafilácticas al huevo
- Historia de Guillain-Barré, a dosis previas de influenza.

Medidas Generales para la población para prevenir enfermedades Respiratorias

- De ser posible evitar el contacto con personas con síntomas respiratorios
- Higiene de manos (lavado con agua y jabón o uso de soluciones antisépticas con alcohol) y medidas de higiene general.
- Evitar contaminantes ambientales (humo de cigarro, calefacción con carbón, leña o parafina) Para mantener una temperatura estable, debe evitarse la pérdida de calor por ventanas o puertas.
- Cubrir con pañuelos desechables boca y nariz al toser o estornudar, o como alternativa cubrir boca y nariz con antebrazo.

5.2 DIAGNÓSTICO:

- **¿Cuál es la definición de Enfermedad Tipo influenza y Qué criterios debe cumplir la persona para ser considerada un caso?**
- **¿Qué casos requieren de identificación del agente responsable y cuáles son los exámenes de laboratorio para ello?**

La sospecha diagnóstica en el mayor de 2 años se establece en toda persona que consulta por Enfermedad Respiratoria Tipo influenza (ETI) con aparición brusca de los siguientes síntomas y signos^{32 33 34}:

- Fiebre \geq a 38,5°C axilar y
- Tos

Asociado a uno o más de los siguientes síntomas:

- Mialgias
- Odinofagia
- Cefalea.

En el caso de los menores de 2 años la definición de caso de ETI es fiebre \geq 38,5°C axilar más tos o rinorrea y ausencia de obstrucción bronquial u otra causa que lo explique^{35 44}.

Considerar que en períodos de circulación viral baja, disminuye la sensibilidad de la definición de caso de ETI.

En toda persona que se hospitaliza por infección respiratoria aguda grave (IRAG) o neumonía sin causa etiológica conocida se debe sospechar de influenza como posibilidad diagnóstica³⁴.

La confirmación etiológica habitualmente se efectúa mediante la realización de la Técnica de Inmunofluorescencia (IF)³⁵. Debe tomarse en cuenta que un resultado negativo NO descarta una influenza en especial en períodos de alta circulación del virus⁷. Otras metodologías disponibles para la confirmación son la Reacción de Polimerasa en Cadena (PCR por sus siglas en inglés) y el aislamiento viral.

No se requiere solicitar exámenes de rutina para el diagnóstico de ETI en APS.

Los casos en que se recomienda identificar el agente responsable son:

- Caso graves
- Casos IRAG con comportamientos inusitados o imprevistos.
- Por indicación de vigilancia epidemiológica

Todo paciente debe ser evaluado de manera completa por el médico, con el fin de descartar otras causas infecciosas frecuentes con síntomas similares a la influenza. En las edades extremas (adultos mayores y lactantes) se debe tener en cuenta la posibilidad de una neumonía bacteriana como causa concomitante a la influenza o como una alternativa diagnóstica.

Las IRAG son patologías que se incluyen en la vigilancia universal y en 6 hospitales se realiza de forma intensificada. Por su parte la influenza está incorporada en la modalidad de vigilancia de centros centinela. Todo caso fallecido en que se sospeche o se confirme influenza debe ser notificado según el Decreto 158, las circulares correspondientes a la vigilancia de influenza y de IRAG, mediante el formulario correspondiente^{34 36 37} (Anexo 1).

5.3 MANEJO CLÍNICO

- **¿Qué indicaciones se deben entregar sobre el manejo general de los pacientes con influenza?**
- **¿Cuándo utilizar antivirales?**
- **¿Cuáles son los criterios para hospitalizar a pacientes con influenza?**

El manejo de la ETI se basa en la mantención de estabilidad de las condiciones generales del paciente; hidratación y alimentación adecuadas, y alivio de los síntomas. Por ser una enfermedad autolimitada, sólo debe considerarse intervención adicional, como el uso de antivirales a los individuos que pertenecen a grupos de riesgo, evaluando caso a caso riesgos v/s beneficios basado en la escasa evidencia de su efectividad y reacciones secundarias en ellos.

I. Medidas Generales para Adultos Y Niños

- Higiene de manos (lavado con agua y jabón o uso de soluciones antisépticas con alcohol) de paciente y cuidadores y medidas de higiene general.
- Ambiente idealmente aislado, en lo posible pieza individual.
- Evitar contaminantes ambientales (humo de cigarro, calefacción con carbón, leña o parafina) Para mantener una temperatura estable, y reducir las necesidades de calefacción, se aconseja evitar la pérdida de calor por ventanas o puertas.
- Cubrir con pañuelos desechables boca y nariz al toser o estornudar, o como alternativa cubrir boca y nariz con antebrazo.
- Hidratación adecuada
- Antipiréticos para el manejo de la fiebre,
 - El ácido acetilsalicílico está contraindicado en menores de 15 años.
- Reposo domiciliario según criterio médico
- Educar para consultar precozmente ante agravamiento de síntomas (ver criterios de gravedad en Manejo de Adultos y Niños)

II. Manejo en Adultos (15 Años o Más)

Junto a las medidas generales en los adultos deben considerarse las recomendaciones que se señalan a continuación:

a) Tratamiento antiviral

La Indicación de antivirales debe realizarse evaluando la información clínica de cada caso, considerando la escasa evidencia de su efectividad y reacciones secundarias. Se recomendaría el tratamiento antiviral a aquellos pacientes adultos que presenten alguna condición de riesgo para enfermedad respiratoria aguda grave (Cuadro N°1), y cuyo cuadro clínico corresponda a una ETI, caso sospechoso o confirmado de influenza^{5 6 7 38}. No olvidar que la eficacia del antiviral se ha demostrado al iniciar su administración antes de 48 hrs del inicio de los síntomas. El efecto se ha demostrado mínimo si es más tardío^{39 40}. A su vez todo adulto hospitalizado por IRA grave por influenza o ETI debe recibir tratamiento antiviral lo antes posible^{8 6 5}.

Cuadro N°1
Condiciones de riesgo para enfermedad respiratoria aguda grave en el Adulto

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Embarazo ▪ EPOC ▪ Asma (Moderado y severo) ▪ Insuficiencia cardíaca ▪ Daño Pulmonar Crónico (Bronquiectasia, Fibrosis Pulmonar) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inmunodepresión ▪ Diabetes Mellitus ▪ Obesidad mórbida (IMC>40) ▪ Daño hepático crónico ▪ Insuficiencia renal crónica ▪ Daño neuromuscular ▪ Adultos mayores
---	--

- **Oseltamivir:** Es el antiviral de elección en pacientes con condiciones de riesgo de enfermedad respiratoria aguda grave. Debe considerarse la escasa evidencia de su efectividad y reacciones secundarias, basándose su indicación, fundamentalmente en opinión de expertos

Dosificación: 75 mg. cada 12 horas por 5 días*

* Requiere ajustar las dosis en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes en hemodiálisis⁴¹

Contraindicaciones: Reacciones de hipersensibilidad conocida al Oseltamivir

- **Zanamivir:** Es una alternativa para el tratamiento antiviral en adultos que presenten intolerancia o fracaso en el tratamiento con oseltamivir. Se encuentra disponible en forma de un dispositivo inhalatorio.

Dosificación: 2 inhalaciones cada 12 hrs. por 5 días (2 x 5 mg c/12hrs x 5 días)⁴².

Contraindicaciones: Por ser un medicamento inhalatorio, el efecto adverso más reportado es el broncoespasmo, por lo tanto NO debe ser usado en personas con:

- Hiperreactividad bronquial clínicamente significativa.
- Asma
- Enfermedad bronquial obstructiva crónica

b) Hospitalización

Criterios de Gravedad

Se debe indicar hospitalización a todo paciente adulto que cumpla con la definición de caso sospechoso o confirmado y que presenta alguno de los siguientes criterios de gravedad:

- Taquipnea: FR > 26 x minuto
- Hipotensión: PAS < 90 mmHg o PAD < 50 mmHg
- Disnea
- Cianosis
- Hipoxemia: saturación de O₂ < 90 por oxímetro de pulso, respirando aire ambiental
- Consulta repetida por deterioro clínico

III. Manejo Clínico en Niños (menores de 15 años)

Junto a las medidas generales los niños deben ser abordados según las recomendaciones que se establecen a continuación:

a) Tratamiento antiviral

La indicación de antivirales debe realizarse evaluando la información clínica de cada caso, considerando la escasa evidencia de su efectividad y reacciones secundarias. Se recomendaría la indicación de tratamiento antiviral a aquellos niños que presenten alguna condición de riesgo para enfermedad respiratoria aguda grave (Cuadro N°2), y cuyo cuadro clínico corresponda a la definición de ETI, caso sospechoso o confirmado de influenza^{5 6 7 42 43 44}. No olvidar que la eficacia del antiviral se ha demostrado al iniciar su administración antes de 48 hrs del inicio de los síntomas. El efecto se ha demostrado mínimo si es más tardío^{39 40 44}. A su vez todo niño hospitalizado por IRAG por influenza o ETI debe recibir tratamiento antiviral lo antes posible^{8 6 5}, sin esperar la confirmación diagnóstica.

Cuadro N°2
Condiciones de riesgo para enfermedad respiratoria aguda grave en niños

<ul style="list-style-type: none"> ▸ Edad menor de 2 años * ▸ Inmunodepresión ▸ Diabetes ▸ Daño pulmonar crónico ▸ SBOR 	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Asma ▸ Cardiopatías congénitas ▸ Insuficiencia renal crónica ▸ Enfermedad neuromuscular
--	--

*En menores de 5 años sin comorbilidad manejado ambulatoriamente, la indicación de antiviral deberá realizarse de acuerdo a la evaluación clínica y seguimiento de cada caso.

- **Oseltamivir:** Su uso está aprobado por el Instituto de Salud Pública (ISP) para el tratamiento en mayores de 1 año y sólo en caso de pandemia se ampliaría a > de 6 meses⁴⁵. Es el tratamiento de elección en los niños que lo requieren, la dosificación debe ser ajustada según peso (Tabla 1).

Contraindicaciones: Está contraindicado cuando existen antecedentes de Hipersensibilidad al oseltamivir.

TABLA 1. Dosificación de oseltamivir para tratamiento en niños > 1 año.

Peso paciente	Dosificación oseltamivir Vía oral	Duración de tratamiento
* < 15 kilos	30 mg. cada 12 horas	5 días
15 - 23 kilos	45 mg. cada 12 horas	5 días
24 - 40 kilos	60 mg. cada 12 horas	5 días
> 40 Kilos	75 mg. cada 12 horas	5 días

*Dosificación en menores de 15 kg: Según los escasos datos de farmacocinética disponible hasta ahora, con una dosis de 3 mg/kg 2 veces al día por 5 días se alcanza una exposición plasmática adecuada⁴⁶.

*Dosificación de oseltamivir para lactantes prematuros: 1 mg/ kg dosis cada 12 horas por 5 días.

- **Zanamivir:** Es una alternativa para el tratamiento antiviral de la infección por virus influenza en niños que presenten intolerancia a oseltamivir. Su uso está aprobado por el Instituto de Salud Pública (ISP) para el tratamiento en mayores de 7 años⁴⁷.

Dosificación para 7 o más años: 2 inhalaciones cada 12 hrs. por 5 días. (2 x 5mg. cada 12 hrs. por 5 días)

Contraindicaciones:

- Menores de 7 años
- Hiperreactividad bronquial
- Asma

b) Hospitalización

Criterios de Gravedad

Se debe indicar la hospitalización a todo paciente que cumpla con la definición de caso sospechoso o confirmado y que presentan alguno de los siguientes criterios de gravedad:

- Hipoxemia: saturación de O₂ < 93% respirando aire ambiental
- Deshidratación o rechazo alimentario (en lactantes)
- Dificultad respiratoria o aumento del trabajo respiratorio
- Compromiso hemodinámico
- Consulta repetida por deterioro clínico

IV. Indicaciones en Adultos y Niños Hospitalizados

- Iniciar tratamiento antiviral lo antes posible a todo paciente que se hospitalice por influenza⁷.
- Mantener la separación de al menos un metro entre pacientes en las salas de atención.
- Aislamiento de pacientes en habitación individual o, en caso necesario, en habitación compartida con pacientes con la misma enfermedad con precaución de gotitas
- Solicitar muestra respiratoria para estudio por IF, test pack viral o PCR, según técnica localmente disponible.
- Buenos hábitos al toser o estornudar: cubrir con pañuelos desechables boca y nariz al toser o estornudar, o como alternativa cubrir boca y nariz con antebrazo. En ambos casos realizar higiene de manos posteriormente.
- Limitar el contacto del paciente con otras personas (personal de salud, familiares y visitas) al mínimo y cumplir con las precauciones a tomar por el personal de salud.

Precauciones a tomar por el personal de salud⁴⁸: Cumplir las precauciones estándares⁴⁹ y aislamiento con gotitas que se describen a continuación:

- Instalar al paciente en habitación individual o, si no es posible, en habitación compartida con pacientes con la misma enfermedad. Mantener separación de al menos un metro entre las camas.
- Higiene de manos antes y después de atender a un paciente⁹.
- Uso de guantes si durante la atención se tocan mucosas o secreciones⁹.
- Protección facial (mascarilla, antiparras, escudos faciales, etc.) y uso de delantal o pecheras, especialmente si hay posibilidad de salpicaduras⁹.
- En caso de traslado el paciente debe utilizar mascarilla de tipo quirúrgico si lo tolera⁹.
- Limpieza de superficies de examen entre pacientes o uso de sabanilla desechable (por ejemplo: de papel) en las superficies de examen y cambiarla entre pacientes. Si las superficies no desechables se encuentran visiblemente contaminadas con materia orgánica (Ej: secreciones respiratorias): limpieza por arrastre seguida de limpieza con uso de desinfectante en la superficie.
- Manejo de equipos, desechos y ropa de pacientes: Equipos de uso exclusivo del paciente, de no ser así se debe limpiar y desinfectar con alcohol u otro desinfectante entre pacientes. Tratar desechos como desechos clínicos comunes. Lavar ropa con procedimientos de rutina y usar guantes no estériles.

V. Manejo de Contactos

a. Definiciones

Contacto: Persona que habita bajo el mismo techo o que ha estado cercano con un paciente sospechoso o confirmado de influenza. Incluye al personal de salud en contacto clínico directo con el caso.

Contacto cercano: se refiere al contacto a menos de 1 mt. por un tiempo de exposición mayor a 15 minutos, con un paciente con sospecha o confirmación de influenza. Ejemplos de este tipo de contacto se dan en el espacio laboral, en escuela, albergues, regimientos, navíos y otros.

b. Indicaciones de Quimioprofilaxis

La Indicación de antivirales debe realizarse evaluando en base a la información clínica de cada caso, balanceando riesgos v/s beneficios considerando la escasa evidencia de su efectividad y reacciones secundarios. Se recomendaría el uso de quimioprofilaxis en contactos que presenten las condiciones riesgo, y éste debe ser iniciado antes de 2 días desde cuando refieren haber estado en contacto con el caso índice.^{8 10 11 12 13 14 15 16}

c. Antivirales para quimioprofilaxis

Para utilizar en quimioprofilaxis está disponible tanto oseltamivir como zanamivir. Se deben identificar los contactos con factores de riesgo e iniciar quimioprofilaxis.

- **Oseltamivir:** Las dosis diarias y la extensión del uso del antiviral difieren de las indicaciones de tratamiento, en la Tabla 2 se encuentran las dosificaciones para quimioprofilaxis según peso y edad. Las contraindicaciones para el uso es la hipersensibilidad conocida a Oseltamivir.

TABLA 2. Dosificación de oseltamivir para quimioprofilaxis

Peso paciente	Dosificación oseltamivir Vía Oral	Duración de Quimioprofilaxis
< 15 kilos	30 mg. cada 24 horas	10 días
15 - 23 kilos	45 mg. cada 24 horas	10 días
23 - 40 kilos	60 mg. cada 24 horas	10 días
> 40 y adultos	75 mg. cada 24 horas	10 días

*Dosificación en menores de 15 kg: Según los escasos datos de farmacocinética disponible hasta ahora, con una dosis de 3 mg/kg cada 24 hrs por 10 días al día se alcanza una exposición plasmática adecuada.

- **Zanamivir:** Es una alternativa para la quimioprofilaxis en mayores de 5 años y que presenten intolerancia o contraindicaciones al oseltamivir. Su uso está aprobado por el Instituto de Salud Pública (ISP) para quimioprofilaxis en mayores de 5 años⁴⁵. Las contraindicaciones para el uso en quimioprofilaxis son: Niños menores de 5 años, Hiperreactividad bronquial, Asma, Enfermedad bronquial obstructiva crónica⁴⁷.

Dosificación para Adultos y Niños mayores de 5 años: 2 inhalaciones cada 24 hrs. por 10 días (2 x 5mg. /día por 10 días).

6. DESARROLLO DE LA GUÍA

6.1 GRUPO DE TRABAJO

En la revisión y actualización de la Versión 4.4 de esta guía participaron:

Dr. Christian García	Jefe del Departamento de Enfermedades Transmisibles División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud
E.U. Patricia Contreras	Departamento de Enfermedades Transmisibles División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud
Dr. Ricardo Sepúlveda	Broncopulmonar Depto de Enfermedades No transmisibles División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud
Dr. Fernando Otaíza	Control de infecciones Departamento de Calidad y Seguridad del Paciente Subsecretaría de Redes Asistenciales Ministerio de Salud
Dr Fernando Saldías	Broncopulmonar Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias
BQ. Rodrigo Fasce	Sección Virus Respiratorios y Exantemáticos Dpto. de Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia Instituto de Salud Pública de Chile
E.U. Viviana Sotomayor	Unidad de Vigilancia Dpto. Epidemiología División de Planificación Sanitaria Ministerio de Salud
Dra. Cecilia Perret	Pediatra e infectóloga Pontificia Universidad Católica de Chile
E.U. Pamela Burgos	Depto de Inmunizaciones División de Planificación Sanitaria Ministerio de Salud
Dr. José Luis Contreras	Médico de Familia Servicio de Atención Primaria de Urgencias Fundación Cristo Vive, Recoleta
Dr. Henry Zambrano	Centro de Salud Familiar Dr. Salvador Allende, Huechuraba
Dra Maritza Granifo	Centro de Salud Familiar La Pincoya - Huechuraba
Klgo. Rodrigo Fernandez	Sala Mixta IRA-ERA Consultorio Los Libertadores, Huechuraba
E.U. Felipe Cortés	Hospital Metropolitano Agente de Salud Responde

E.U. Alejandra Galvez	Coordinadora División de Gestión de Redes Asistenciales Subsecretaría de Redes Asistenciales Ministerio de Salud
E.U. Katherina Hrzic	Equipo de Respiratorio. División de Atención Primaria Subsecretaría de Redes Asistenciales Ministerio de Salud
Klgo Raúl Valenzuela	Equipo de Respiratorio. División de Atención Primaria Subsecretaría de Redes Asistenciales Ministerio de Salud
Cecilia Meneses	Encargada de contenidos de Salud Responde Asistencia Remota en Salud Ministerio de Salud

Autores de la Version 4.3:

Dr. Christian García	Jefe del Departamento de Enfermedades Transmisibles División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud
E.U. Patricia Contreras	Departamento de Enfermedades Transmisibles División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud
Dr. Ricardo Sepúlveda	Broncopulmonar Depto de Enfermedades No transmisibles División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud
Dr. Fernando Otaíza	Control de infecciones Departamento de Calidad y Seguridad del Paciente Subsecretaría de Redes Asistenciales Ministerio de Salud
Dr. Jorge Vergara	Pediatra Infectólogo Hospital Exequiel Gonzáles Cortes
BQ. Rodrigo Fasce	Sección Virus Respiratorios y Exantemáticos Dpto. de Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia Instituto de Salud Pública de Chile
E.U. Viviana Sotomayor	Unidad de Vigilancia Dpto. Epidemiología División de Planificación Sanitaria Ministerio de Salud
Dr. Jan Paul Wilhelm	Pediatra Infectólogo Asesor del Depto. de Inmunizaciones División de Planificación Sanitaria Ministerio de Salud
Dr. Roberto Barna	Jefe del Depto de Inmunizaciones División de Planificación Sanitaria Ministerio de Salud

E.U. Patricia Cabezas	Depto de Inmunizaciones División de Planificación Sanitaria Ministerio de Salud
Dr. José Luis Contreras	Médico de Familia Servicio de Atención Primaria de Urgencias Fundación Cristo Vive, Recoleta
Dr. Henry Zambrano	Centro de Salud Familiar Dr. Salvador Allende, Huechuraba
Klgo. Rodrigo Fernandez	Sala Mixta IRA-ERA Consultorio Los Libertadores, Huechuraba
Klgo. Francisco Molina	Sala ERA-Postrados Centro de Salud Familiar Villa Alegre, Temuco
E.U. Felipe Cortés	Hospital Metropolitano Agente de Salud Responde
E.U. Alejandra Galvez	Coordinadora División de Gestión de Redes Asistenciales Subsecretaría de Redes Asistenciales Ministerio de Salud
Dr. Hugo Gonzalez	División de Gestión de Redes Asistenciales Subsecretaría de Redes Asistenciales Ministerio de Salud
E.U. Paola Pontoni	Equipo de Respiratorio. División de Atención Primaria Subsecretaría de Redes Asistenciales Ministerio de Salud
Klgo Raúl Valenzuela	Equipo de Respiratorio. División de Atención Primaria Subsecretaría de Redes Asistenciales Ministerio de Salud
Cecilia Meneses	Agente de Salud Responde
Victoria Carvallo	Agente de Salud Responde
Dr Fernando Saldías	Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias

6.2 DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Todos los participantes manifestaron sus potenciales conflictos de interés en el formulario diseñado con este propósito para el desarrollo de las Guías de Práctica Clínica por la Secretaría Técnica AUGE. Ninguno de los participantes manifestó conflictos con su contribución en esta Guía. Con el fin de evitar sesgos se convocó un panel con todos los participantes donde se discutieron las recomendaciones y se acordaron los contenidos finales.

6.3 REVISIÓN DE LA LITERATURA

Se realizó una búsqueda amplia de estudios científicos publicados desde la anterior búsqueda bibliográfica (1 de enero 2013 al 1 de enero 2014) sobre las materias Evaluadas. Las bases de datos consultadas fueron:

- Guías clínicas y estudios disponibles a través de Tripdatabase
- Cochrane Database of Systematic Reviews
- Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE) (base de datos producida por el UK NHS Centre for Reviews and Dissemination de la Universidad de York)
- Medline (base de datos de la National Library of Medicine de EE.UU.)
- Lilacs (base de datos de Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud).

Los idiomas fueron inglés y español y se evaluaron los estudios con resúmenes disponibles para una primera selección. Se privilegió el análisis de guías clínicas que respondieran a los estándares de AGREE Collaboration, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados.

6.4 VIGENCIA Y ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA

La versión 4.4 de esta guía deberá ser revisada en un plazo máximo de 3 años, pudiendo ser actualizada en cualquier momento, según la evolución de la epidemia de la influenza en el país.

ANEXO 1. NOTIFICACIÓN DE CASOS

La vigilancia de influenza y la notificación de casos de influenza está regulada en la Circular B51 N° 20 de mayo de 2010: Vigilancia de influenza estacional y pandémica, disponible en www.epi.minsal.cl. La vigilancia de infección respiratoria aguda grave (IRAG) se encuentra en proceso de modificación y a partir de mayo del 2011 se agrega la vigilancia centinela de la IRA Grave:

1. Todos los casos de IRA Grave.

Los establecimientos notificarán todos los casos de IRAG que correspondan a casos de IRAG grave inusitados o imprevistos (casos que requieran ingreso a servicios de mayor complejidad, requerimiento de ventilación mecánica o asistida, en personas previamente sanas, en viajeros o en personal de salud). La notificación se realizará en el *"Formulario de Notificación Inmediata y Envío de Muestras a Confirmación de IRA Grave y Fallecidos por influenza"*.

Los establecimientos centinelas para la vigilancia intensificada de IRA Grave notificarán todos los casos a través de la *"Ficha de notificación/investigación y envío muestras para vigilancia intensificada de IRAG"* según la Guía de vigilancia intensificada de las Infecciones Respiratorias Agudas Graves (www.epi.minsal.cl).

2. Todas las muertes por causa respiratoria o de causa desconocida en que se sospeche la influenza.

- Se indica su estudio y notificación dada la importancia de aclarar la etiología de estas muertes, especialmente en los pacientes previamente sanos. Para ello, se tomará muestras del tejido pulmonar por punción o autopsia que se enviarán al ISP. Además se tomarán dos muestras de sangre (2 a 5 ml) por punción venosa o cardíaca, que se conservarán congeladas en el nivel local para estudios complementarios si se descarta la influenza. Las muestras deberán ser adecuadamente rotuladas en dos tubos: uno con EDTA y otro sin anticoagulante.
- La notificación se realizará en el formulario *"Formulario de Notificación Inmediata y Envío de Muestras a Confirmación de IRA Grave y Fallecidos por influenza"* (www.epi.minsal.cl).
- Las muestras de tejido pulmonar deben ser enviadas al ISP junto al formulario correspondiente.

ANEXO 2. ANTIVIRALES DISPONIBLES PARA TRATAMIENTO Y QUIMIOPROFILAXIS DE INFLUENZA

Existen diferentes tipos de medicamentos antivirales que se han utilizado para el tratamiento de la influenza, entre estos los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir) y los adamantanos (amantadina y rimantadina)¹.

Los virus de influenza A(H1N1)2009, A(H3N2) e influenza B han demostrado ser susceptibles a los inhibidores de la neuraminidasa por lo tanto son los medicamentos de elección para su tratamiento, cuando éste está indicado. A pesar de que mundialmente se han detectado casos aislados de resistencia para influenza A(H1N1)2009, en Chile a la fecha no se han detectado cepas resistentes a los inhibidores de neuraminidasas.

Por otra parte, el virus influenza A(H1N1) 2009 y A(H3N2) son resistentes a amantadina y rimantadina. Los adamantanos no están indicados para el tratamiento del virus influenza B.

El uso de antivirales en embarazadas de cualquier edad gestacional y mujeres en lactancia, con diagnóstico de influenza debe ser indicado considerando que el beneficio sea mayor que el riesgo de la enfermedad (clasificación C según la FDA). En las embarazadas hospitalizadas por IRAG o compromiso sistémico por influenza, el tratamiento de elección es oseltamivir.

ANTIVIRALES DISPONIBLES PARA TRATAMIENTO Y QUIMIOPROFILAXIS DE INFLUENZA		
NOMBRE	PRECAUCIONES	REACCIONES ADVERSAS
OSELTAMIVIR	<ul style="list-style-type: none"> i. Reacciones de hipersensibilidad cutánea graves: discontinuar el medicamento y sustituir por el fármaco apropiado ii. Síntomas Neuro-Psiquiátricos: Pacientes con influenza, incluidos aquellos recibiendo Oseltamivir, en particular pacientes pediátricos, pudiesen tener un mayor riesgo de confusión o alteraciones conductuales. 	<p>Las reacciones adversas más comunes (>1% y más común que con placebo) son</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Nausea (Tratamiento y Quimioprofilaxis) ii. Vómitos (Tratamiento y Quimioprofilaxis) iii. Diarrea (Sólo en estudios de Quimioprofilaxis) iv. Dolor Abdominal (Sólo en estudios de Quimioprofilaxis)
ZANAMIVIR	<ul style="list-style-type: none"> i. Broncoespasmo: Han ocurrido casos graves y en ocasiones con resultado fatal. No se recomienda utilizar este medicamento en personas con antecedentes de enfermedades de la vía aérea. Se debe discontinuar el zanamivir en casos que se produzca broncoespasmo o declinación de la función respiratoria. ii. Reacciones alérgicas: Se debe suspender e iniciar tratamiento acorde si se sospecha o diagnostica una reacción alérgica al zanamivir. iii. Síntomas Neuro-Psiquiátricos: Pacientes con influenza, en particular pacientes pediátricos, pudiesen tener un mayor riesgo de convulsiones, confusión o alteraciones conductuales. iv. Pacientes con comorbilidades de alto riesgo: la Seguridad no ha sido demostrada para este tipo de pacientes. 	<p>Las reacciones adversas más comunes (>1,5% y más común que con placebo) son:</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Sinusitis (Estudios de tratamiento Tratamiento) ii. Mareos (Estudios de tratamiento Tratamiento) iii. Fiebre y/o Calofríos (Estudios de Quimioprofilaxis) iv. Artralgia (Estudios de Quimioprofilaxis) v. Reumatismo articular (Estudios de Quimioprofilaxis)

8. BIBLIOGRAFÍA

1. <http://www.gradeworkinggroup.org/> revisado el 8 de febrero 2012
2. Gordon Guyatt, David Gutterman, Michael H. Baumann, Doreen Addrizzo-Harris, Elaine M. Hylek, Barbara Phillips, Gary Raskob, Sandra Grading Strength of Recommendations and Quality of Evidence in Clinical Guidelines : Report From an American College of Chest Physicians Task Force, , Chest 2006;129; 174-181
3. Guyatt G, Oxman AD, Akl E, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, Debeer H, Jaeschke R, Rind D, Meerpohl J, Dahm P, Schünemann HJ. GRADE guidelines 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011 Jan 3
4. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH. GRADE guidelines 3: rating the quality of evidence - introduction. J Clin Epidemiol. 2011 Jan 6
5. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al. Seasonal influenza in adults and children—diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;48:1003-32.
6. Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. N Engl J Med 2010;362:1708-19.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of influenza Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR 2011;60(No. RR-1:
8. CDC. Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-10 season. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2009. Available at <http://www.cdc.gov/H1N1flu/recommendations.htm>
9. Jefferson T, Del Mar C, Dooley L, Ferroni E et al., Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses: systematic review BMJ 2009;339:b3675
10. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, et al. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. JAMA 1999;282:31-5.
11. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. N Engl J Med 1999;341:1336-43.
12. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. N Engl J Med 2000;343:1282-9.
13. Welliver R, Monto AS, Carewicz O, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. JAMA 2001;285:748-54.
14. Monto AS, Webster A, Keene O. Randomized, placebo-controlled studies of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B: pooled efficacy analysis. J Antimicrob Chemother 1999;44(Suppl B):23-9.
15. Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ, et al. Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households. J Infect Dis 2002;186:1582-8.

16. Bowles SK, Lee W, Simor AE, et al. Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes, 1999-2000. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:608-16
17. Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ, et al. Comparative epidemiology of pandemic and seasonal influenza A in households. *N Engl J Med* 2010;362:2175-84.
18. Cox NJ, Subbarao K. influenza. *Lancet* 1999;354:1277-82
19. CDC. Seasonal influenza Available <http://www.cdc.gov/flu/about/disease/index.htm>
20. Cowling BJ, Fang VJ, Riley S, et al. Estimation of the serial interval of influenza. *Epidemiology* 2009;20:344-7.
21. <http://www.cdc.gov/flu> revisado el 2 de febrero 2012
22. Fuente de datos DEIS Minsal, analizado por Depto de Enfermedades Transmisibles. DIPRECE. Ministerio de Salud
23. Dabanch J, Perret C, Nájera M, González C, Guerrero A, Olea A, Fasce R, Morales C, Vega J, Age as Risk Factor for Death from Pandemic (H1N1) 2009, *Chile Emerging Infectious Diseases*, Vol. 17, No. 7, July 2011
24. Gentile A, Baki J, Russ C, Ruvinsky S et al, Estudio de las enfermedades respiratorias por virus influenza A H1N1 (pH1N1) en niños internados durante el año de la pandemia, *Arch Argent Pediatr* 2011;109(3):198-203
25. Torres J, O’Ryan M, Herve B, Espinoza R, Acuña G, Mañalich J, Chomalí M, Impact of the Novel influenza A (H1N1) during the 2009 Autumn-Winter Season in a Large Hospital Setting in Santiago, Chile, *CID* 2010;50 (15 March)
26. Informe semanal de vigilancia de influenza preparado por la División de influenza (FluView). Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. Disponible en: <http://www.cdc.gov/flu/weekly/>
27. Informe de la Agencia de Salud Pública de Canadá. FluWatch. Disponible en: http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/12-13/w52_12/index-eng.php
28. Actualización de influenza. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/latest_update_GIP_surveillance/en/index.html
29. Vaccines against influenza WHO position paper -Weekly Epidemiological Record. No. 47, 2012, 87, 461-476. 23 November 2012. Disponible en: <http://www.who.int/wer>
30. Guía operativa para la vigilancia nacional intensificada de infección respiratoria aguda grave (IRAG) OPS, 2011. Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=3353&Itemid=2470&to=2256&lang=es
31. Circular B54/Nº15 del 24 de febrero del 2014: Estrategia de inmunización contra la influenza 2014 y contra enfermedades neumocócicas en el adulto de 65 años
32. Normativa de vigilancia y control MINSAL: Circular B 51/20 del 14 Mayo 2010
33. Nicholson KG. Clinical features of influenza. *Semin Respir Infect* 1992;7:26-37.
34. Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360:2605-15

35. Vivek Gupta, Fatimah S. Dawood, Sanjay K. Rai, Shobha Broor, Rajan Wigh, Akhilesh C. Mishra, Kathryn Lafond, Joshua A. Mott, Marc-Alain Widdowson, Renu B. Lal, Anand Krishnan: Validity of clinical case definitions for influenza surveillance among hospitalized patients: results from a rural community in North India. www.influenzajournal.com. Published online 16 July 2012.
36. Decreto N°158/04 Reglamento sobre notificación de Enfermedades Transmisibles de Declaración Obligatoria, MINSAL 2005
37. Guía de vigilancia intensificada de las Infecciones Respiratorias Agudas Graves (IRAG) MINSAL. http://epi.minsal.cl/epi/html/bolets/reportes/influenza/Guia_de_Vigilancia_Intensificada_de_las_IRA_junio2011.pdf
38. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Heneghan CJ, Hama R, Thompson MJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 1. Art. No.: CD008965. DOI: 10.1002/14651858.CD008965.pub3.
39. Prevention and control of influenza (ACIP) CDC ; MMWR 2008 Aug 8, 57
40. Systematic review of influenza A(H1N1)pdm09 virus shedding: duration is affected by severity, but not age. www.influenzajournal.com - Review Article
41. Roche Laboratories Inc. Tamiflu (oseltamivir phosphate) capsules and oral suspension [package insert]. Nutley, NJ: Roche laboratories, Inc.; 2009.
42. Glaxo Wellcome Inc. Relenza (zanamivir for inhalation) [Package insert]. Research Triangle Park, NC: Glaxo Wellcome, Inc.; 2009.
43. Wang K, Shun-Shin M, Gill P, Perera R, Harnden A. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 1. Art. No.: CD002744. DOI: 10.1002/14651858.CD002744.pub3.
44. The use of antiviral drugs for influenza: Guidance for practitioners, 2012/2013; Paediatric summary. Canadian Paediatric Society
45. Instituto de Salud Pública de Chile N° Registro ISP: F-14887/10 <http://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=F-14887/10> revisado el 28 de marzo 2014
46. Instituto de Salud Pública de Chile <http://www.ispch.cl/sites/default/files/u7/F-2869-10%20Grupo%20etario.pdf> revisado el 28 de marzo 2014
47. Instituto de Salud Pública de Chile N° Registro ISP: F-2387/09 <http://200.68.11.21/RegistrosISP/fiFichaProducto.asp?RegistroISP=F-2387/09> revisado el 6 de febrero 2012
48. Circular N°07 "Medidas de prevención y control de infecciones asociadas a la atención en salud en pacientes hospitalizados con influenza" MINSAL 20 Agosto 2009
49. Circular C13 N°09 del 13 de marzo del 2013: Precauciones estándares para el control de infecciones en la atención en salud y algunas consideraciones sobre el aislamiento de pacientes.